

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Campus Charité Mitte
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kognitive Funktion bei bipolaren PatientInnen: neue Aspekte und
Therapieansätze - über Impulsivität, autobiographisches Gedächtnis und
Metakognitives Training

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Elisa Sophie Strasser

aus Berlin

Datum der Promotion: 06.09.2019

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	3
2. Zusammenfassung	4
2.1. Abstracts.....	4
2.2. Einleitung.....	6
2.3. Methodik.....	8
2.4. Ergebnisse.....	12
2.5. Diskussion.....	16
2.6. Literaturverzeichnis.....	19
3. Eidesstattliche Versicherung einschließlich Anteilserklärung	23
4. Ausgewählte Publikationen	26
4.1. Studie 1: Behavioral measures and self-report of impulsivity in bipolar disorder: no association between Stroop test and Barratt Impulsiveness Scale.....	26
4.2. Studie 2: Autobiographical memory in bipolar disorder and its link to neuropsychological functioning.....	37
4.3. Studie 3: Improving functional outcome in bipolar disorder: A pilot study on metacognitive training.....	47
5. Lebenslauf	57
6. Komplette Publikationsliste	59
7. Danksagung	60

1. Abkürzungsverzeichnis

AMT	Autobiographical Memory Test
BDI	Beck Depression Inventory
BIS	Barratt Impulsiveness Scale
FAST	Functional Assessment Short Test
HAMD-21	Hamilton Depression Rating Scale (version 21)
<i>IQR</i>	Interquartilsrang
LPS3	Leistungsprüfsystem Untertest 3
<i>M</i>	Mittelwert
<i>Mdn</i>	Median
M.I.N.I	Mini-international Neuropsychiatric Interview
MKT	Metakognitives Training
MWT-B	Mehrfachwortschatz Intelligenztest
OGM	Overgeneral Autobiographical Memory
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
<i>SD</i>	Standardabweichung
Stroop Test	Stroop Farbe Wort Interferenz Test
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest.
YMRS	Young Mania Rating Scale

2. Zusammenfassung

2.1. Abstracts

Hintergrund: Die Bipolare Störung geht über alle Krankheitsphasen hinweg mit Einschränkungen im Sozial- und Berufsleben einher; so zeigen bipolar Erkrankte auch in euthymer Affektlage ein eingeschränktes psychosoziales Funktionsniveau. Dimensionale Faktoren, wie beispielsweise Impulsivität oder neurokognitive Fähigkeiten stellen krankheitsbeeinflussende Variablen dar. Sie bedürfen zusätzlicher Forschung, um dem niedrigen psychosozialen Funktionsniveau zu Grunde liegende Mechanismen ausfindig zu machen und neue Therapieansätze zu entwickeln.

Methoden: 40 bipolare PatientInnen und 30 gesunde KontrollprobandInnen nahmen an einer umfassenden neuropsychologischen Testung teil. Alle ProbandInnen bearbeiteten die Barratt Impulsivitäts-Skala (BIS) als Maß für selbsteingeschätzte Impulsivität. Im Stroop-Test wurde Inhibitionskontrolle als eine zentrale Komponente von Exekutivfunktionen erfasst (Studie 1). Um einen möglichen Zusammenhang zwischen neurokognitiven Funktionen und dem autobiographischen Gedächtnis zu explorieren, durchliefen 20 bipolar erkrankte und 22 gesunde Kontrollen zusätzlich einen Test zum autobiographischen Gedächtnis (*autobiographical memory test*, AMT) (Studie 2). 30 bipolar Erkrankte mit relativ niedrigem psychosozialen Funktionsniveau nahmen über acht Wochen an einem Metakognitiven Training (MKT) teil. Vor und nach der Intervention wurden psychosoziales Funktionsniveau und Lebensqualität erhoben (Studie 3).

Ergebnisse: Impulsivität, gemessen im Selbsteinschätzungs-Fragebogen sowie im Verhaltenstest (als Einschränkung der Exekutivfunktion) zeigte sich bei PatientInnen im Vergleich zu KontrollprobandInnen erhöht, jedoch korrelierten die beiden Maße untereinander nicht (Studie 1). Über beide Gruppen hinweg korrelierten Exekutivfunktion, Verbales Gedächtnis und Aufmerksamkeit signifikant mit der Spezifität der autobiographischen Erinnerungen. Angesichts der Spezifität autobiographischer Erinnerungen fanden sich keine Unterschiede zwischen PatientInnen und Kontrollpersonen (Studie 2). Die TeilnehmerInnen am MKT verbesserten sich hinsichtlich des Funktionsniveaus mit großer Effektstärke, nicht jedoch hinsichtlich der Lebensqualität. Die Trainings-Adhärenz betrug 80% (Studie 3).

Schlussfolgerung: Impulsivität in der Selbsteinschätzung und im Verhaltenstest (als Einschränkung der Exekutivfunktion) ist jeweils bei bipolar Erkrankten erhöht, jedoch stellen die beiden Maße voneinander unabhängige dimensionale Faktoren für die bipolare Störung dar. Die Spezifität autobiographischer Erinnerungen scheint in Zusammenhang mit neuropsychologischen Funktionen, wie beispielsweise der Exekutivfunktion, zu stehen, unterscheidet sich jedoch wider Erwarten nicht zwischen Erkrankten und Gesunden. In der Pilotstudie zeigten sich

Durchführbarkeit, Akzeptanz sowie Hinweise auf Effektivität des MKTs für PatientInnen mit besonders niedrigem psychosozialen Funktionsniveau, die durch nachfolgende Studien mit größeren Stichproben sowie einer Kontrollbedingung bestätigt werden sollte.

Background: In all phases of illness, bipolar disorder affects social and professional activities of its patients. Thus, even in an euthymic state, bipolar patients show a limited level of psychosocial functioning. Dimensional factors such as impulsivity or cognitive function constitute variables influencing the course of illness. There is a need to further investigate those factors to find underlying mechanisms of low psychosocial function and develop new therapeutic strategies.

Methods: 40 bipolar patients and 30 healthy controls were recruited for comprehensive neuropsychological assessment. Both groups fulfilled the Barratt Impulsiveness Scale as a self-report of impulsivity. To assess inhibition control as a core feature of executive function, the Stroop Color and Word test was used (study 1). To explore a possible relationship between executive functions and autobiographical memory, in a second study 20 bipolar patients and 22 healthy controls additionally ran through the autobiographical memory test (AMT) (study 2). 30 bipolar patients with a particularly low level of psychosocial function took part in a metacognitive training (MCT) for eight weeks. At the beginning of and following the intervention, the level of psychosocial function and quality of life were assessed (Study 3).

Results: Self-reported and behavioral impulsivity (measured as a lack of executive function) were increased amongst patients in comparison to the control group. The two measures, however, were not associated in the patient group. In study 2, across both groups, specificity in the AMT was positively correlated to several neuropsychological measures such as executive function, verbal memory and attention. The number of specific memories in the AMT did not differ between patients and controls. Regarding study 3, patients improved significantly in global psychosocial function, but not in quality of life. Treatment adherence was 80%.

Conclusion: Self-reported and behavioral impulsivity (measured as a lack of executive functions) is increased in bipolar patients, but the two measures seem to constitute two independent dimensional factors of bipolar disorder. Better neuropsychological functioning, for example when measured as executive function, seems to be associated with more specific autobiographical memories. Contrary to previous results, there are no group differences in specificity of autobiographical memory. The pilot study shows feasibility of MCT in bipolar patients with a particularly low level of psychosocial functioning, and indicates acceptance and efficacy of MCT, which should be confirmed by larger studies with a control condition.

2.2. Einleitung

Der Begriff „Bipolare“ Störung impliziert eine Erkrankung mit sowohl manischen/hypomanischen als auch depressiven Episoden [1]. Die Betroffenen scheinen folglich zwei Extreme zu durchleben. Womöglich gibt es aber noch andere Symptome, die mit der Krankheit einhergehen und - nicht an die beiden Pole der Erkrankung gebunden - auch in der euthymen Stimmungslage auftreten [2]. So geht die Bipolare Störung über alle Krankheitsphasen hinweg mit Einschränkungen im Sozial- und Berufsleben einher [3], und auch in euthymer Affektlage zeigen bipolar Erkrankte ein eingeschränktes psychosoziales Funktionsniveau [4]. Daher wurde vorgeschlagen, zusätzlich dimensionale Faktoren zu berücksichtigen [5]. Solche dimensionalen Faktoren könnten nun potenziell Indikatoren für das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie sein und somit wichtig für Prävention und Verlauf. Auch könnten sie dabei helfen, homogenere Untergruppen von PatientInnen zu bilden und auf diese Art mögliche pathophysiologische Entstehungsmechanismen auszumachen [5]. Es bedarf beispielsweise zusätzlicher Forschung im Bereich neurokognitiver Funktion, um dem niedrigen psychosozialen Funktionsniveau zu Grunde liegende Mechanismen ausfindig zu machen, sowie neue Therapieprinzipien zu entwickeln [6].

Die vorliegende Arbeit geht hier insbesondere auf zwei verschiedene Bereiche kognitiver Funktion bei bipolar Erkrankten ein: Es wird ein möglicher Zusammenhang zwischen einer Einschränkung in der Inhibitionskontrolle und selbsteingeschätzter Impulsivität untersucht. Als weiterer Aspekt neurokognitiver Funktion wird in einer zweiten Studie der Zusammenhang zwischen der Exekutivfunktion und dem autobiographischen Gedächtnis untersucht. Während Studie 1 und 2 ein PatientInnenkollektiv mit eher gutem allgemeinen psychosozialen Funktionsniveau untersuchen, geht Studie 3 insbesondere auf psychosozial stärker beeinträchtigte bipolare PatientInnen ein und stellt mit dem Metakognitiven Training ein speziell für diese Gruppe entwickeltes neues Therapieprinzip vor.

Studie 1: Impulsivität als möglicher dimensionaler Faktor für die Bipolare Störung [5] impliziert die Tendenz, schnell und ohne Berücksichtigung der Konsequenzen zu handeln [7] und kann durch Verhaltenstest sowie Selbstbeurteilungsfragebogen gemessen werden [7]. Inhibitionskontrolle als Maß von Impulsivität im Verhaltenstest [8] stellt eine zentrale Komponente der Exekutivfunktion dar und kann weiter unterteilt werden in *response inhibition* und Interferenzkontrolle [9]. Interferenzkontrolle kann beispielsweise im Stroop-Test [10] gemessen werden. Die von Patton et. al. entwickelte Barratt Impulsivitätsskala (BIS) dagegen ermöglicht die Erfassung von durch die ProbandInnen selbst eingeschätzter Impulsivität [11].

Bisherige Studien ergaben signifikante Unterschiede zwischen bipolaren PatientInnen und gesunden KontrollprobandInnen hinsichtlich Impulsivität, gemessen als eingeschränkter Exekutivfunktion im Stroop-Test [12, 13] sowie gemessen in der BIS Selbsteinschätzungs-Skala [14, 15]. Bisher gibt es jedoch abgesehen von explorativen Ergebnissen keine Studie, die diese beiden Maße von Impulsivität bei bipolaren PatientInnen zueinander in Beziehung setzt. Ein positiver Zusammenhang zwischen eingeschränkter Exekutivfunktion im Stroop-Test und erhöhter Impulsivität gemessen in der BIS würde die Bedeutung der BIS als einfach anzuwendender, ökonomischer Screening-Skala verdeutlichen und ein tieferes Verständnis der beiden Aspekte von Impulsivität bei bipolar Erkrankten ermöglichen.

Studie 2: Nach bisherigen Ergebnissen scheinen bestimmte kognitive Prozesse, insbesondere die Exekutivfunktion [16] mit dem Autobiographischen Gedächtnis in Verbindung zu stehen. Das Autobiographische Gedächtnis enthält jedem Menschen eigene, persönliche Erfahrungen und Ereignisse aus der Vergangenheit und spielt eine wichtige Rolle bei verschiedenen inter- und intrapersonellen Funktionen, wie Stimmungsregulation und Problemlösen [17, 18]. Studien konnten zeigen, dass Menschen mit Depression [19], Posttraumatischer Belastungsstörung [20], Essstörungen [21] und Borderline-Persönlichkeitsstörung [22] charakteristischerweise ein weniger spezifisches autobiographisches Gedächtnis aufweisen, genannt *overgeneral autobiographical memory* (OGM) [23]. Das autobiographische Gedächtnis von bipolar Erkrankten ist jedoch bisher wenig untersucht. Das hier angewandte Messverfahren enthält neben positiven und negativen Stichworten zusätzlich Stichworte aus dem Bereich Zurückweisung [24], was möglicherweise Aufschluss über die Rolle von interpersoneller Sensitivität bei bipolaren PatientInnen geben könnte.

Studie 3: Die Entwicklung des Metakognitiven Trainings für Menschen mit Bipolarer Störung (MKT Bipolar) zielte von Beginn an darauf ab, speziell für Menschen mit eingeschränktem psychosozialen Funktionsniveau ein neues, störungsspezifisches, psychologisches Gruppentherapie-Verfahren zu entwickeln. Psychoedukation, kognitive Therapie sowie Achtsamkeitstherapie stellen Elemente hierbei dar. Ursprünglich wurde das MKT von Moritz und Woodward für schizophrene PatientInnen entwickelt zur Verbesserung der metakognitiven Fähigkeiten [25]. Das MKT für Schizophrenie wird mittlerweile vielerorts verwendet und zeigte in bisherigen Metaanalysen Akzeptanz sowie Effektivität durch eine Reduktion von Symptomen und kognitiven Verzerrungen [26, 27].

Konzept und Inhalte des MKT Bipolar basieren auf dem MKT für Psychosen [25] und dem MKT für Depression [28] und wurden speziell für die Bipolare Störung adaptiert. Als empirische

Grundlage für MKT Bipolar dienen kognitive Vulnerabilitäten, die mit der Bipolaren Störung assoziiert wurden [29]. Hauptelemente des Trainings sind typische kognitive Muster und Strategien, besonders kognitive Verzerrungen, soziale Kognition sowie die Regulation des Selbstwertes [30].

Die vorliegende Forschungsarbeit, bestehend aus den drei beschriebenen Studien, möchte einen Beitrag leisten zum besseren Verständnis verschiedener kognitiver Funktionen bei bipolaren PatientInnen und gleichzeitig eine neue Möglichkeit der Gruppentherapie vorstellen, die sich speziell für PatientInnen mit eingeschränktem psychosozialen sowie kognitivem Funktionsniveau mit verschiedenen Aspekten von Kognition bei bipolar Erkrankten auseinandersetzt.

Studie 1: Bipolare PatientInnen werden hinsichtlich der Ausprägung von Impulsivität im Selbsteinschätzungsfragebogen sowie Exekutiv-Leistung im Stroop-Test mit gesunden KontrollprobandInnen verglichen. Anschließend wird untersucht, ob in der Gruppe bipolar Erkrankter zwischen Impulsivität im Selbsteinschätzungsfragebogen sowie eingeschränkter Exekutivfunktion ein Zusammenhang besteht.

Studie 2: Die Spezifität autobiographischer Erinnerungen von bipolaren PatientInnen wird mit der gesunder Personen verglichen und überprüft, ob eine Korrelation mit neuropsychologischen Testparametern, insbesondere der Exekutivfunktion, besteht.

Studie 3: In einer Interventionsstudie wird ein achtwöchiges Metakognitives Training für bipolare PatientInnen mit eingeschränktem psychosozialen Funktionsniveau durchgeführt. Machbarkeit und Akzeptanz eines solchen Trainings werden ausgewertet und mögliche Auswirkungen auf das psychosoziale Funktionsniveau untersucht.

2.3. Methodik

Rekrutierung

Die PatientInnengruppe der drei Studien wurde in der Bipolar-Sprechstunde der psychiatrischen Institutsambulanz der Klinik für Psychotherapie und Psychiatrie Campus Charité Mitte rekrutiert, während die KontrollprobandInnen über den Bekanntenkreis der AutorInnen bzw. durch Aushänge und Werbung über das Internet angesprochen wurden.

Stichproben

Die Stichprobe von Studie 1 setzt sich aus ProbandInnen der Studien 2 und 3 zusammen und enthält 40 euthyme bipolare PatientInnen, sowie 30 gesunde Kontrollpersonen. An Studie 2 nahmen 20 bipolare PatientInnen sowie 22 gesunde KontrollprobandInnen teil. Für Studie 3 wurden insgesamt 72 PatientInnen einem Screening unterzogen, von denen letztlich 34 an der

Studie teilnahmen. Nachträglich wurden weitere vier wegen der nachfolgend genannten Kriterien ausgeschlossen. Die Kontrollgruppen von Studie 1 und 2 entsprechen in ihrer Zusammensetzung der jeweiligen PatientInnengruppe hinsichtlich Bildung, Alter und Geschlecht.

Allgemeine Ein-/Ausschlusskriterien aller drei Studien

Einschlusskriterien PatientInnengruppe:

- Diagnose einer Bipolaren affektiven Störung nach DSM-IV [1]
- Euthymes Intervall seit mind. 6 Wochen; aktuell keine affektive Symptomatik: *Hamilton Depression Rating Scale Version 21 (HAMD-21)* [31] ≤ 9 und *Young Mania Rating Scale (YMRS)* [32] ≤ 11 ; Therapie mit mind. einem Stimmungsstabilisator seit mind. drei Monaten
- Mindestalter 18 Jahre

Ausschlusskriterien PatientInnengruppe

- Aktuell psychotische Symptome
- Substanzmissbrauch während der letzten 3 Monate
- Weitere prädominante Achse I – Störung innerhalb der letzten 6 Monate
- Demenz oder leichte kognitive Störung nach ICD-10 [33]

Einschlusskriterien Kontrollgruppe:

- Mindestalter 18 Jahre

Ausschlusskriterien Kontrollgruppe

- Diagnose einer psychischen Erkrankung
- Auffälligkeiten im M.I.N.I. *Mini International Neuropsychiatric Interview* [34]

Studienspezifische Ein- und Ausschlusskriterien

In Studie 1 stellte die Verwandtschaft ersten Grades zu einer Person mit affektiver Störung oder Schizophrenie ein Ausschlusskriterium für KontrollprobandInnen dar. In Studie 2 wurden neben euthymen auch leicht depressive PatientInnen (definiert als HAMD < 18) eingeschlossen. In Studie 3 stellte ein niedriges psychosoziales Funktionsniveau, abgebildet durch einen Score von > 11 im *Functioning Assessment Short Test* [FAST; 35] ein weiteres Einschlusskriterium für die PatientInnengruppe dar. Ausgeschlossen wurden hier PatientInnen, die während der letzten sechs Monate vor Studienbeginn eine Psychotherapie absolviert hatten.

Assessment

Das Assessment von Studie 1 wurde im Rahmen von Studie 2 sowie Studie 3 durchgeführt. Es wird vorab das studienübergreifende Assessment von Studie 1 beschrieben und anschließend nur auf zusätzliches Assessment von Studie 2 und 3 eingegangen.

Stroop-Test

Zur Messung der Inhibitionsfähigkeit, genauer gesagt, der Interferenzkontrolle, wurde der Stroop-Test [10] angewandt. Es wurde eine deutsche Version des Farbe-Wort-Interferenz-Tests verwendet [36].

Barratt Impulsivitätsskala (BIS)

Zur Messung von selbsteingeschätzter Impulsivität wurde die Barratt-Impulsivitäts-Skala angewandt. Sie beruht auf einem Selbsteinschätzungsfragebogen, bestehend aus 30 Items, die sich jeweils drei verschiedenen Entitäten zuordnen lassen: *Motorische Impulsivität* bedeutet, zu handeln ohne vorher nachzudenken. *Kognitive Impulsivität* impliziert, schnell kognitive Entscheidungen zu treffen, während *nicht planende Impulsivität* für eine Orientierung in der Gegenwart oder fehlende Zukunftsplanung steht [11].

Allgemeine neuropsychologische Testbatterie

Zur generellen Erfassung von Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktion und Intelligenzniveau wurde mit allen ProbandInnen die folgende neuropsychologische Testbatterie durchgeführt:

Tabelle 1: Übersicht über die allgemeine neuropsychologische Testbatterie

Erhobene Variable	Messinstrument
Verbales Gedächtnis	VLMT Teil 1 (Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest) [37]
Aufmerksamkeit	TAP Untertest Alertness [38]
Geteilte Aufmerksamkeit	TAP Untertest geteilte Aufmerksamkeit [38]
Verbale und phonematische Wortflüssigkeit	RWT Regensburger Wortflüssigkeits-Test [39]
Arbeitsgedächtnis	Zahlenspanne Vorwärts / Rückwärts [40]
Fluide Intelligenz; logisches Denken	LPS [41]
Allgemeines Intelligenz-Niveau; verbale Intelligenz	MWTB Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest [42]

Studie 2: Autobiographical Memory Test (AMT)

Über das oben beschriebene Assessment hinaus wurde in der Studie zu autobiographischem Gedächtnis der Autobiographical Memory Test (AMT) [23] durchgeführt. Hierbei wird mittels emotionaler Stichwörter die Spezifität autobiographischer Erinnerungen gemessen. Die angewandte Testversion enthält 15 Stichwörter, wovon fünf sich dem Überbegriff *Zurückweisung* zuordnen lassen (zurückgewiesen, vernachlässigt, ignoriert, abgelehnt, ungewollt), fünf positiv konnotiert (fröhlich, erfolgreich, interessiert, sorgenfrei, sicher) und weitere fünf negativ konnotiert sind (ärgerlich, einsam, peinlich, verletzt, traurig). Alle

TeilnehmerInnen wurden instruiert, zu jedem Schlüsselwort eine möglichst spezifische Erinnerung zu generieren und diese direkt in ein Software-Programm einzugeben. Die Spezifität wurde von zwei unterschiedlichen Ratern kodiert, die die Gruppenzugehörigkeit der ProbandInnen nicht kannten. Die Interrater-Reliabilität war mit $\kappa = .76$ zufriedenstellend.

Studie 3: Metakognitives Training (MKT)

Das MKT Bipolar stellt eine Intervention für drei bis zehn TeilnehmerInnen dar, die von psychologisch, psychiatrisch oder pflegerisch ausgebildetem Personal geleitet wird. Die acht Sitzungen mit möglichst interaktiver, angenehmer Atmosphäre dauern zwischen 60 und 90 Minuten.

Daneben wurde in allen drei Studien der Becks Depression Inventory (BDI) angewandt, ein Selbsteinschätzungsfragebogen für depressive Symptome [43]. In Studie 3 wurde weiterhin der Functioning Assessment Short Test (FAST) verwendet, eine speziell für bipolare PatientInnen entwickelte Fremdbeurteilungsskala zum psychosozialen Funktionsniveau [35]. Die Lebensqualität wurde mittels einer Kurzversion des WHO-Fragebogen [44] erhoben. Weiterhin bearbeiteten alle PatientInnen einen Feedback-Bogen, in dem Akzeptanz des Trainings und daraus folgende mögliche Änderungen im täglichen Leben erfragt wurden.

Ablauf

Studie 1: Im Rahmen der neuropsychologischen Testungen von Studie 2 und 3 wurde das Assessment für Studie 1 durchgeführt.

Studie 2: An insgesamt zwei Terminen wurden zum einen das Basis-Assessment mit neuropsychologischer Testung, zum anderen der AMT durchgeführt.

Studie 3: Die PatientInnen nahmen wöchentlich über insgesamt 8 Wochen am MKT teil und wurden vor und nach Ende des Trainings mittels des oben genannten Assessments untersucht.

Statistische Auswertung

Studie 1: Da die Kriterien der Normalverteilung nicht vollständig erfüllt waren, wurden sowohl für die deskriptive Statistik, als auch für die Testung der beiden konfirmatorischen Hypothesen non-parametrische Verfahren gewählt. Unterschiede zwischen PatientInnen und Kontrollprobanden bezüglich eingeschränkter Exekutivfunktion und selbsteingeschätzter Impulsivität wurden mittels des Mann-Whitney-Tests auf Signifikanz geprüft. Weiterhin wurde zur Prüfung der Haupthypothese eingeschränkte Exekutivfunktion mit selbsteingeschätzter Impulsivität sowie zur explorativen Analyse eingeschränkte Exekutivfunktion mit Parametern des

Krankheitsverlaufs nach Pearson korreliert. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS IBM Statistics Version 22.

Studie 2: Um demographische, klinische sowie neuropsychologische Parameter von PatientInnen bzw. Kontrollprobanden zu vergleichen, wurden t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Unterschiede hinsichtlich der Anzahl spezifischer Erinnerungen im AMT wurden mittels einer 2 (Gruppe: Bipolar, Kontrolle) x 3 (Stichwort: Zurückweisung, positive Konnotation, negative Konnotation) ANOVA mit Messwiederholung auf dem zweiten Faktor durchgeführt. Die Anzahl der spezifischen Erinnerungen im AMT wurde nach Pearson mit klinischen Charakteristika sowie mit neuropsychologischen Testparametern korreliert. Außerdem wurde über die gesamte Stichprobe eine multiple Regressionsanalyse mit dem AMT-Spezifitätsscore als abhängiger Variable und allen neuropsychologischen Testparametern als schrittweise aufgenommenen unabhängigen Variablen durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte mit *R project for Statistical Computing Version 3* für Mac OS. Power-Analysen wurden mittels G*Power [45] durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < .05$ festgelegt.

Studie 3: Veränderungen zwischen dem Prä- und Post-Interventions-Messzeitpunkt wurden mittels eines gepaarten t-Tests, oder - falls die Annahmen für parametrische Testverfahren nicht erfüllt waren - mittels des Wilcoxon Rangsummen-Tests überprüft. Der Mann-Whitney-Test und der exakte Test nach Fisher wurden verwendet, um Unterschiede zu finden zwischen Absolventen des Trainings und denjenigen, die es abbrachen. Um Zusammenhänge zwischen dem Trainingseffekt und anderen Variablen zu untersuchen, wurden Rangkorrelationen nach Spearman bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Version 22.

2.4. Ergebnisse

Studie 1: Bezüglich der beiden confirmatorischen Hypothesen zeigten sich bei PatientInnen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine signifikant schlechtere Inhibitionsfähigkeit im Stroop-Test ($z = -2.49, p = .01, r = .30$) sowie ein signifikant erhöhter Impulsivitäts-Score nach Barratt ($z = -2.08, p = .04, r = .25$). Die Patienten zeigten ebenfalls höhere Scores in den Unterbereichen *kognitive Impulsivität* ($z = -3.67, p \leq .001, r = .44$) und *nichtplanende Impulsivität* ($z = -1.98, p < .05, r = .24$) als KontrollprobandInnen (siehe Tabelle 2).

Nachdem sich PatientInnen und KontrollprobandInnen bezüglich des Scores im BDI unterschieden, führten wir weitere Untersuchungen durch, um zu überprüfen ob selbsteingeschätzte Depressivität eine konfundierende Variable sein könnte. Eine Regressionsanalyse über das gesamte Sample hinweg zeigte, dass der BDI hinsichtlich der

Ergebnisse im Stroop Test keine Varianz aufklärte ($R^2 = .00, p = .88$), jedoch 20,3% Varianz beim BIS ($R^2 = .20, p < .001$). Angesichts selbsteingeschätzter Depressivität (gemessen im BDI) als möglicher konfundierender Variable verglichen wir in einem zweiten Schritt nur die 15 streng euthymen PatientInnen mit den gesunden KontrollprobandInnen (keine Gruppenunterschiede bezüglich BDI, Alter, Geschlecht). Hier unterschieden sich PatientInnen und KontrollprobandInnen nur im Stroop-Test signifikant ($z = -2.25, p = .02, r = .34$), nicht jedoch im BIS Gesamt-Score. Was die Subskalen des BIS anbelangt, blieb nur die *kognitive Impulsivität* signifikant unterschiedlich ($z = -2.26, p = .02, r = .34$).

Tabelle 2:

Ergebnisse im Stroop Test und der Barratt Impulsivitätsskala aller euthymen PatientInnen $n = 40$, ($HAMD-21 \leq 9$), der streng euthymen Subgruppe $n = 15$ ($HAMD-21 \leq 3$) sowie der gesunden KontrollprobandInnen $n = 30$

Variable	Euthyme PatientInnen		Streng euthyme PatientInnen		KontrollprobandInnen	
	<i>Mdn (IQR)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>Mdn (IQR)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>Mdn (IQR)</i>	<i>M (SD)</i>
Stroop	81.00 (27.50)	82.65 (18.16)	88.00 (31.00)	85.27 (17.38)	71.50 (17.5)	73.53 (16.56)
BIS gesamt	63.00 (16.00)	63.20 (9.71)	63.00 (18.00)	63.33 (9.91)	58.00 (7.75)	58.23 (7.67)
<i>Kognitive Impulsivität</i>	15.00 (5.00)	16.10 (3.54)	15.00 (5.00)	15.07 (2.76)	13.00 (3.00)	13.17 (2.51)
<i>Motorische Impulsivität</i>	21.50 (4.75)	21.88 (3.71)	22.00 (5.00)	22.80 (3.78)	22.50 (4.25)	22.03 (3.09)
<i>nicht-planende Impulsivität</i>	26.00 (6.75)	25.23 (4.64)	26.00 (8.00)	25.47 (5.22)	23.50 (5.00)	23.03 (4.55)

M=Mittelwert, *Mdn*=Median, *SD*=Standardabweichung, *IQR*=Interquartilsrang

Entgegen der Haupthypothese zeigten die beiden Parameter Impulsivität gemessen als Einschränkung der Exekutivfunktion im Stroop Test sowie im Selbsteinschätzungsfragebogen innerhalb der PatientInnen-Gruppe keine signifikante Korrelation ($n = 39$ wegen eines Ausreißers im Stroop-Test, $r = -.09; p = .60$). Auch zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den drei Subskalen der Barratt-Skala und dem Stroop-Test, so dass die beiden Parameter voneinander unabhängige Konstrukte von Impulsivität darzustellen scheinen.

Nachdem der Stroop-Test möglicherweise das exaktere, im Vergleich zum BIS weniger von der Stimmung abhängige Maß darstellt, wurden explorativ Assoziationen zwischen Stroop-Leistung und denkbaren Confoundern untersucht. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen eingeschränkter Stroop-Leistung und einer höheren Episodenzahl ($n = 39, r = .34; p = .03$). Weiterhin zeigte sich ein knapp nicht signifikanter Zusammenhang zwischen Stroop-Leistung und einer höheren Anzahl an psychopharmakologischen Medikamenten-Gruppen ($n = 39, r = .31; p = .06$). Zwischen Stroop-Leistung und subsyndromal depressiver Symptomatik, subsyndromal

manischer Symptomatik, Bildungsjahren, Krankheitsdauer und Anzahl an Hospitalisationen bestand kein Zusammenhang.

Studie 2: Die Untersuchung der Spezifität autobiographischer Erinnerungen von PatientInnen und Kontrollprobanden mittels ANOVA ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Stichwort-Typ ($F(2, 80) = 9.78, p < .001, \eta^2 = .20$), nicht jedoch für die Gruppenzugehörigkeit ($F(1, 40) = 0.20, p = .66, \eta^2 = .01$), wobei alle ProbandInnen mehr spezifische Erinnerungen zu negativen als zu positiven bzw. Zurückweisungs-Stichwörtern berichteten. Unter den bipolaren PatientInnen zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Spezifität von autobiographischem Gedächtnis und Parametern des Krankheitsverlaufes, wie z. B. Erkrankungsalter, Episodenzahl oder Anzahl von Suizidversuchen. Ein Trend zu einer moderat negativen Korrelation zwischen HAM-D-Score und AMT-Score ($r = -.42, p = .06$) könnte auf einen möglichen Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen und Spezifitäts-Score hinweisen.

Bemerkenswerterweise zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikant positive Korrelation von reduzierter Spezifität autobiographischer Erinnerungen mit schwächerer Leistung in verschiedenen Tests der Exekutivfunktion (Tabelle 3)

Tabelle 3: Korrelation nach Pearson zwischen AMT-Score und neuropsychologischen Testergebnissen bei allen ProbandInnen $n = 42$ (A), bipolaren PatientInnen $n = 20$ (B) und gesunden KontrollprobandInnen $n = 22$ (K)

	A	B	K
Gedächtnis			
VLMT Lernaufbau	.50**	.44	.56**
VLMT Abruf	.52**	.53*	.52**
Zahlenspanne vorwärts	.14	-.27	.42
Aufmerksamkeit			
TAP Alertness	-.17	-.21	-.04
TAP geteilte Aufmerksamkeit	-.32*	-.62**	-.18
Exekutivfunktion			
RWT Tiere	.28	.05	.54**
RWT S-Wörter	.60**	.57**	.71**
SCWT	-.55**	-.59**	-.51*
Zahlenspanne rückwärts	.17	.14	.21
Intelligenz			
LPS3	.40**	.35	.45*
MWT-B	.28	.47*	.03

AMT: Autobiographical Memory Test. VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest. SCWT: Stroop Color–Word Test. TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung MWT-B: Mehrfachwortschatz Intelligenztest. LPS3: Leistungsprüfsystem Untertest 3 * $p < .05$ (zweiseitig). ** $p < .01$ (zweiseitig).

In das endgültige, statistisch signifikante ($F(1,38) = 12,48, p < .001$) Modell der unter Methoden beschriebenen Regression wurden RWT S-Wörter, VLMT Abruf und Stroop-Test als Prädiktoren aufgenommen, die ca. 50% der Varianz im AMT-Score aufklärten ($R^2 = .50, \text{adjusted } R^2 = .45$).

Studie 3: Die Adhärenz bei den insgesamt 30 Teilnehmenden war zufriedenstellend; so nahmen diejenigen, die das Training bis zum Ende absolvierten, durchschnittlich an 80.3% ($SD 11.3$) aller Sitzungen teil. Die vier ProbandInnen, die das Training abbrachen ($Mdn = 18.0$), zeigten ein höheres Bildungsniveau als die 26 AbsolventInnen ($Mdn = 15.0, U = 86.0, z = 2.18, p = .04$).

Das psychosoziale Funktionsniveau, gemessen im FAST, zeigte sich als primäre Outcome-Variable nach Ende der Trainingsintervention im Prä-Post-Vergleich bei großer Effektstärke signifikant verbessert. Auch in Unterbereichen des FAST konnten Behandlungseffekte nachgewiesen werden. Was die Lebensqualität angeht, konnte über den WHOQOL-BREF Fragebogen im Prä-Post-Vergleich keine signifikante Verbesserung des Gesamtscores erreicht werden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: FAST Scores vor und nach der Intervention sowie globale Lebensqualität ($n = 26$)

Variable	Prä	Post	Statistik	P-Wert	Effektstärke
FAST Allgemein <i>Mdn (IQR)</i>	24.5 (18.0)	18.0 (13.5)	$z = -3.77$	$p < .001$	$r = .52$
FAST Unabhängigkeit <i>Mdn (IQR)</i>	2.0 (3.0)	1.0 (2.3)	$z = -2.75$	$p = .01$	$r = .38$
FAST Berufliche Funktion <i>M (SD)</i>	7.0 (4.0)	5.6 (3.9)	$t = 3.04$	$p = .01$	$d = .35$
FAST Kognitive Funktion <i>M (SD)</i>	6.0 (3.1)	4.3 (2.8)	$t = 3.48$	$p < .01$	$d = .58$
FAST Finanzielle Angelegenheiten <i>Mdn (IQR)</i>	0.0 (2.0)	0.0 (2.0)	$z = 0.00$	$p = 1.00$	$r = .0$
FAST Zwischenmenschliche Beziehungen <i>Mdn (IQR)</i>	7.5 (5.0)	5.5 (4.3)	$z = -2.16$	$p = .03$	$r = .30$
FAST Freizeit <i>Mdn (IQR)</i>	2.0 (3.0)	1.5 (3.3)	$z = -1.29$	$p = .20$	$r = .18$
Globale Lebensqualität <i>Mdn (IQR)</i>	50.0 (37.5)	56.3 (37,5)	$z = 0.12$	$p = .91$	$r = .02$

Note. FAST = Functioning Assessment Short, *M* = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung, *Mdn* = Median, *IQR* = Interquartilsrang. Wenn die Bedingungen parametrischer Tests nicht erfüllt waren, wurden nonparametrische Tests und nach Rosenthal *r* für nonparametrische Tests angewandt.

Weitere Untersuchungen ergaben eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Trainingseffekt, gemessen als Verbesserung im FAST, und dem Fast-Score vor Intervention ($r_s = .50, p = .01$) sowie dem HAM-D-Score vor Intervention ($r_s = .45, p = .02$). ProbandInnen mit initial niedrigerem psychosozialen Funktionsniveau sowie stärker ausgeprägter subsyndromal depressiver Symptomatik profitierten folglich am meisten vom Metakognitiven Training.

Der Fragebogen zum Feedback fiel überwiegend positiv aus; vor allem berichteten die meisten Teilnehmenden einen subjektiven Lernerfolg, sowie Relevanz des Trainings für das tägliche Leben und würden es anderen weiterempfehlen.

2.5. Diskussion

Studie 1: Studie 1 stellt abgesehen von explorativen Studien die erste Studie dar, die den Zusammenhang zwischen Impulsivität in der Selbsteinschätzung, gemessen durch den BIS, sowie Impulsivität als Einschränkung der Exekutivfunktion, gemessen im Stroop Test, bei bipolaren PatientInnen untersucht. Die besondere Stärke der Studie liegt in der großen Variationsbreite der untersuchten PatientInnen mit einer Anzahl streng euthymer PatientInnen sowie einer Gruppe von PatientInnen mit niedrigem Funktionsniveau.

Der signifikante Unterschied zwischen Bipolar- und Kontrollgruppe bezüglich der Leistung im Stroop-Test bei mittlerer Effektstärke stimmt überein mit der Mehrzahl bisheriger Metaanalysen [12, 13, 46-49]. Eine Meta-Analyse zeigte keine Unterschiede [50]. Bemerkenswerterweise bleibt dieser Unterschied auch beim Vergleich zwischen streng euthymen PatientInnen und KontrollprobandInnen signifikant.

Was Impulsivität gemessen im Selbsteinschätzungsfragebogen anbelangt, konnten ebenfalls vorausgehende Studien bestätigt werden, die eine erhöhte Impulsivität bei bipolaren PatientInnen feststellten [14, 15]. Auch diese Studie untermauert also die Annahme, Impulsivität sei ein Trait-Merkmal der Bipolaren Störung. Jedoch sollte nicht vergessen werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BIS und selbsteingeschätzter depressiver Symptomatik gefunden wurde und sich beim Vergleich zwischen streng euthymer Subgruppe und Gesunden nur noch die *kognitive Impulsivität*, nicht jedoch der Gesamtscore unterschied. Der BIS-Gesamt-Score könnte folglich als Selbsteinschätzungsmaß nicht uneingeschränkt geeignet sein. Demgegenüber stellt womöglich der BIS-Unterscore *kognitive Impulsivität* das exaktere Maß dar, im Einklang mit einer Studie, bei der ebenfalls nur die *kognitive Impulsivität* den Beginn einer (Hypo-)Manie bei Risikogruppen vorhersagte [51].

Dem stehen zwei Studien gegenüber, die bezüglich des BIS-Scores keine Unterschiede zwischen PatientInnen und Kontrollpersonen fanden [52, 53].

Es zeigte sich weder ein Zusammenhang zwischen Stroop-Test und dem BIS-Gesamt-Score, noch mit einem der Subskalen des BIS. Dies bestätigt eine vorhergehende Studie [54], die den Zusammenhang jedoch rein explorativ untersuchte, und spricht für ein kürzlich erschienenen Review, in dem angenommen wird, Verhaltenstestung und Selbsteinschätzung von Impulsivität könnten verschiedene Konstrukte abbilden [8].

Der explorativ gefundene Zusammenhang zwischen schlechterer Stroop-Leistung und höherer Episodenzahl bestätigt frühere Ergebnisse, dass affektive Episoden negativ mit der Exekutivfunktion assoziiert sind [55].

Studie 2: Studie 2 untersuchte als erste Studie den Zusammenhang zwischen neuropsychologischen Parametern, insbesondere Exekutivfunktion, und einer um Zurückweisungsstichworte erweiterten Version des AMT.

Wider Erwarten wurde zwischen Bipolar- und Kontrollgruppe kein Unterschied im AMT festgestellt, was damit zusammenhängen könnte, dass es sich um überwiegend euthyme PatientInnen handelte, da selbsteingeschätzte Depressivität ein Prädiktor für die Effektstärke von Gruppenunterschieden in OGM zu sein scheint [56]. Dem gegenüber zeigten die einzigen beiden Studien, die den AMT (jedoch nicht in erweiterter Form) in einem euthymen oder wenig symptomatischen bipolaren Sample angewendet hatten, signifikant weniger spezifische autobiographische Erinnerungen bei der Bipolar- im Vergleich zur Kontrollgruppe [16, 57].

Darüber hinaus zeigte sich, dass insbesondere die Exekutivfunktion, als Leistung im Stroop Test und verbale Wortflüssigkeit sowie verbales Gedächtnis unabhängig voneinander zur Spezifität im AMT beitrugen, wobei bessere Testleistung jeweils mit einer größeren Anzahl an spezifischen Erinnerungen einherging. Dies ist im Einklang mit früheren Forschungsergebnissen, wonach verschiedene Tests der Exekutivfunktion signifikant mit der AMT-Spezifität korrelierten [16, 58].

Studie 3: Als Pilotstudie zur Durchführung des neu entwickelten MKT Bipolar für Menschen mit eingeschränktem psychosozialen Funktionsniveau kann Studie 3 die Eignung einer solchen Intervention bestätigen. Bezüglich der Verbesserung des psychosozialen Funktionsniveaus ergaben sich erste Hinweise auf die Effektivität des Trainings - insbesondere bei PatientInnen mit eingeschränktem psychosozialen Funktionsniveau. Nach dem Staging-Modell von Berk [59] befindet sich das untersuchte Sample im Mittel in fortgeschrittenem Krankheitsstadium. Mit einem besonderen Trainingserfolg bei PatientInnen mit eingeschränktem Funktionsniveau ist das MKT Bipolar eine psychologische Intervention, die speziell für PatientInnen in fortgeschrittenem Krankheitsstadium und mit persistierenden Alltagseinschränkungen Erfolg verspricht. Subsyndromal depressive Symptomatik während euthymer Phasen führt womöglich zu Einschränkungen des psychosozialen Funktionsniveaus [60]. Die signifikante Korrelation zwischen subsyndromal depressiver Symptomatik und Trainings-Outcome sollte in zukünftige Forschungsarbeiten einfließen, indem depressive Symptome als mögliche Confounder des Trainingseffekts berücksichtigt werden.

Die Lebensqualität als zweite Outcome-Variable zeigte sich im Prä-Post-Vergleich unverändert. Dies liegt womöglich daran, dass MKT die Lebensqualität eher langfristig verändert, was mit diesem Design nicht erfasst werden konnte. So wurde beispielsweise in einer randomisierten,

kontrollierten Studie von Moritz [61] berichtet, dass sich bei an Schizophrenie erkrankten PatientInnen die Lebensqualität erstmals in einem 3-Jahres-Follow-Up verbessert zeigte. Insgesamt scheint das Training für PatientInnen mit niedrigem Bildungsniveau besonders geeignet, während sich sehr anspruchsvolle Teilnehmer evtl. unterfordert fühlen.

Limitationen

In allen drei Studien stellen die geringe Sample-Größe sowie die Rekrutierung aller PatientInnen über eine Universitätsklinik als Selektions-Bias bedeutende Limitationen dar. Die große Altersspanne könnte in Studie 1 möglicherweise eine doch bestehende Korrelation zwischen BIS und Stroop verzerren, da die Ergebnisse im Stroop-Test vom Alter abhängen [62]. Weiterhin waren die PatientInnen in Studie 2 nicht ausschließlich euthym. Sechs PatientInnen wurden als leicht depressiv eingeschätzt, was die AMT-Spezifität beeinflusst haben könnte. Studie 3 wird v. a. durch die fehlende Kontroll-Bedingung limitiert, da so die gemessenen Effekte nicht eindeutig der Intervention zugeschrieben werden können.

Schlussfolgerung

Impulsivität als Einschränkung der Exekutivfunktion sowie Impulsivität in der Selbsteinschätzung zeigten sich bei den bipolar Erkrankten im Vergleich zu den Gesunden erhöht, jedoch ergab sich keine positive Korrelation zwischen diesen beiden Konstrukten. Studie 1 hebt folglich die Bedeutung der beiden Konstrukte als voneinander unabhängiger dimensionaler Faktoren für die Bipolare Störung hervor. Es zeigte sich darüber hinaus in Studie 2, dass neuropsychologische Defizite in den Bereichen Exekutivfunktion und verbales Gedächtnis den Abruf spezifischer autobiographischer Erinnerungen bedeutend beeinflussen. Hinsichtlich eines neuen therapeutischen Verfahrens für Menschen mit eingeschränktem psychosozialen Funktionsniveau zeigten sich in Studie 3 erste Hinweise auf die Effektivität und Praktikabilität des Trainings MKT Bipolar. Die Effektivität müsste in folgenden Studien mit einem größeren Sample sowie einer Kontrollbedingung und Berücksichtigung des Langzeit-Outcome überprüft werden.

Zusammenfassend konnte die vorliegende Forschungsarbeit dazu beitragen, im Bereich der kognitiven Funktion bei Menschen mit Bipolarer Störung insbesondere eine Einschränkung der Exekutivfunktion und hiermit einhergehende Phänomene zu untersuchen. So zeigte sich das Autobiographische Gedächtnis als in starkem Zusammenhang mit der Exekutivfunktion stehend, selbsteingeschätzte Impulsivität als hiervon unabhängiges Konstrukt. Perspektivisch stellt das MKT Bipolar ein vielversprechendes therapeutisches Verfahren für Bipolare PatientInnen mit eingeschränktem psychosozialen Funktionsniveau dar.

2.6. Literaturverzeichnis

1. APA. Diagnostic and Statistical manual of mental disorders, American Psychiatric Association ed. Washington D.C.1994.
2. Levy B, Manove E. Functional outcome in bipolar disorder: the big picture. *Depression research and treatment* 2012;2012:949248.
3. Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, Maser JD, Coryell W, Endicott J, Akiskal HS. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. *Journal of affective disorders* 2008;108:49-58.
4. Rosa AR, Franco C, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Reinares M, Salamero M, Arango C, Ayuso-Mateos JL, Kapczinski F, Vieta E. Functional impairment in patients with remitted bipolar disorder. *Psychotherapy and psychosomatics* 2008;77:390-392.
5. Henry C, Etain B. New ways to classify bipolar disorders: going from categorical groups to symptom clusters or dimensions. *Current psychiatry reports* 2010;12:505-511.
6. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *Journal of affective disorders* 2002;72:209-226.
7. Hamilton KR, Littlefield AK, Anastasio NC, Cunningham KA, Fink LH, Wing VC, Mathias CW, Lane SD, Schutz CG, Swann AC, et al. Rapid-response impulsivity: definitions, measurement issues, and clinical implications. *Personality disorders* 2015;6:168-181.
8. Newman AL, Meyer TD. Impulsivity: present during euthymia in bipolar disorder? - a systematic review. *Int J Bipolar Disord* 2014;2:2.
9. Diamond A. Executive functions. *Annual review of psychology* 2013;64:135-168.
10. Stroop JR. Studies of interference in Serial Verbal Reactions editor's note: reprint of an original work published in 1935 in the *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662. . *Journal of Experimental Psychology: General* 1992;121:15-23.
11. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of clinical psychology* 1995;51:768-774.
12. Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology* 2009;23:551-562.
13. Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar disorders* 2011;13:334-342.
14. Lombardo LE, Bearden CE, Barrett J, Brumbaugh MS, Pittman B, Frangou S, Glahn DC. Trait impulsivity as an endophenotype for bipolar I disorder. *Bipolar disorders* 2012;14:565-570.
15. Henna E, Hatch JP, Nicoletti M, Swann AC, Zunta-Soares G, Soares JC. Is impulsivity a common trait in bipolar and unipolar disorders? *Bipolar disorders* 2013;15:223-227.
16. Kim WJ, Ha RY, Sun JY, Ryu V, Lee SJ, Ha K, Cho HS. Autobiographical memory and its association with neuropsychological function in bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry* 2014;55:290-297.
17. Williams JMG, Barnhofer T, Crane C, Hermans D, Raes F, Watkins E, Dalgleish T. Autobiographical memory specificity and emotional disorder. *Psychological bulletin* 2007;133:122-148.

18. Conway MA, Pleydell-Pearce CW. The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychol Rev* 2000;107:261-288.
19. Van Vreeswijk MF, De Wilde EJ. Autobiographical memory specificity, psychopathology, depressed mood and the use of the Autobiographical Memory Test: a meta-analysis. *Behaviour research and therapy* 2004;42:731-743.
20. Harvey AG, Bryant RA, Dang ST. Autobiographical memory in acute stress disorder. *Journal of consulting and clinical psychology* 1998;66:500-506.
21. Dalgleish T, Tchanturia K, Serpell L, Hems S, Yiend J, de Silva P, Treasure J. Self-reported parental abuse relates to autobiographical memory style in patients with eating disorders. *Emotion* 2003;3:211-222.
22. Renneberg B, Theobald E, Nobs M, Weisbrod M. Autobiographical memory in borderline personality disorder and depression. *Cognitive Ther Res* 2005;29:343-358.
23. Williams JM, Broadbent K. Autobiographical memory in suicide attempters. *Journal of abnormal psychology* 1986;95:144-149.
24. Rosenbach C, Renneberg B. Remembering rejection: specificity and linguistic styles of autobiographical memories in borderline personality disorder and depression. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2015;46:85-92.
25. Moritz S, Woodward TS. Metacognitive training in schizophrenia: from basic research to knowledge translation and intervention. *Current opinion in psychiatry* 2007;20:619-625.
26. Eichner C, Berna F. Acceptance and Efficacy of Metacognitive Training (MCT) on Positive Symptoms and Delusions in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis Taking Into Account Important Moderators. *Schizophrenia bulletin* 2016.
27. van Oosterhout B, Smit F, Krabbendam L, Castelein S, Staring AB, van der Gaag M. Metacognitive training for schizophrenia spectrum patients: a meta-analysis on outcome studies. *Psychological medicine* 2016;46:47-57.
28. Jelinek L, Otte C, Arlt S, Hauschildt M. Denkverzerrungen erkennen und korrigieren: Eine Machbarkeitsstudie zum Metakognitiven Training bei Depression (D-MKT). *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 2013;61:247-254.
29. Fuhr K, Hautzinger M, Meyer TD. Implicit motives and cognitive variables: specific links to vulnerability for unipolar or bipolar disorder. *Psychiatry research* 2014;215:61-68.
30. Moritz S, Veckenstedt R, Bohn F, Köther U, Woodward T. S. Metacognitive training in schizophrenia. Theoretical rationale and administration. In: D. L. Roberts DLP, ed. *Social cognition in schizophrenia From evidence to treatment*. New York: Oxford University Press, 2013: 358-383.
31. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1960;23:56-62.
32. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 1978;133:429-435.
33. WHO. *ICD-10 Classifications of Mental and Behavioural Disorder: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. 1992.
34. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. 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. *The Journal of clinical psychiatry* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.

35. Rosa AR, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, Comes M, Colom F, Van Riel W, Ayuso-Mateos JL, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007;3:5.

36. Bäumler G, & Stroop, J. R. Farbe-Wort-Interferenztest nach JR Stroop (FWIT), Hogrefe, Verlag für Psychologie ed1985.

37. Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT). [Verbal learn and memory test (VLMT).], Göttingen: Hogrefe ed2001.

38. Zimmerman P, Fimm B. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Version 2.0. [Test battery to measure attention Version 2.0.]. Herzogenrath: Psytest; ed2006.

39. Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW. Regensburger Wortflüssigkeits-Test: RWT, Hogrefe, Verlag für Psychologie ed2000.

40. Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J. Wechsler Gedächtnis Test-Revidierte Fassung (WMS-R), Huber, Bern ed2000.

41. Horn W. Leistungsprüfsystem [Performance exerciser], Göttingen: Hogrefe ed 1983.

42. Lehrl S. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) [Multiple vocabulary intelligence test (MWT-B)], Balingen: Spitta Verlag ed2005.

43. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry* 1961;4:561-571.

44. WHO. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med* 1998;28:551-558.

45. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007;39:175-191.

46. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of affective disorders* 2009;113:1-20.

47. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological medicine* 2008;38:771-785.

48. Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum* 2007:17-26.

49. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, Moore PB. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders* 2006;93:105-115.

50. Hajek T, Alda M, Hajek E, Ivanoff J. Functional neuroanatomy of response inhibition in bipolar disorders--combined voxel based and cognitive performance meta-analysis. *Journal of psychiatric research* 2013;47:1955-1966.

51. Ng TH, Stange JP, Black CL, Titone MK, Weiss RB, Abramson LY, Alloy LB. Impulsivity predicts the onset of DSM-IV-TR or RDC hypomanic and manic episodes in

adolescents and young adults with high or moderate reward sensitivity. *Journal of affective disorders* 2016;198:88-95.

52. Lewis M, Scott J, Frangou S. Impulsivity, personality and bipolar disorder. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 2009;24:464-469.

53. Christodoulou T, Lewis M, Ploubidis GB, Frangou S. The relationship of impulsivity to response inhibition and decision-making in remitted patients with bipolar disorder. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 2006;21:270-273.

54. Powers RL, Russo M, Mahon K, Brand J, Braga RJ, Malhotra AK, Burdick KE. Impulsivity in bipolar disorder: relationships with neurocognitive dysfunction and substance use history. *Bipolar disorders* 2013;15:876-884.

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

56. Liu X, Li L, Xiao J, Yang J, Jiang X. Abnormalities of autobiographical memory of patients with depressive disorders: a meta-analysis. *Psychol Psychother* 2013;86:353-373.

57. Scott J, Stanton B, Garland A, Ferrier IN. Cognitive vulnerability in patients with bipolar disorder. *Psychological medicine* 2000;30:467-472.

58. Boulanger M, Lejeune A, Blairy S. Overgenerality memory style for past and future events and emotions related in bipolar disorder. What are the links with problem solving and interpersonal relationships? *Psychiatry research* 2013;210:863-870.

59. Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, Yatham LN, Yung A, McGorry P. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar disorders* 2007;9:671-678.

60. Bonnin CM, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Sole B, Reinares M, Rosa AR, Goikolea JM, Benabarre A, Ayuso-Mateos JL, Ferrer M, et al. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. *Journal of affective disorders* 2012;136:650-659.

61. Moritz S, Veckenstedt R, Andreou C, Bohn F, Hottenrott B, Leighton L, Kother U, Woodward TS, Treszl A, Menon M, et al. Sustained and "sleeper" effects of group metacognitive training for schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry* 2014;71:1103-1111.

62. Comalli PE, Jr., Wapner S, Werner H. Interference effects of Stroop color-word test in childhood, adulthood, and aging. *The Journal of genetic psychology* 1962;100:47-53.

3. Eidesstattliche Versicherung einschließlich Anteilserklärung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Elisa Sophie Strasser, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kognitive Funktion bei bipolaren PatientInnen: neue Aspekte und Therapieansätze - über Impulsivität, autobiographisches Gedächtnis und Metakognitives Training“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum : 09.07.2018

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Elisa Sophie Strasser hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Strasser ES, Haffner P, Fiebig J, Quinlivan E, Adli M, Stamm TJ "Behavioral measures and self-report of impulsivity in bipolar disorder: no association between Stroop test and Barratt Impulsiveness Scale.", International Journal of Bipolar Disorders, 2016.

Beitrag im Einzelnen:

Frau Strasser war beteiligt an Konzept und Planung der Studie sowie an der Entwicklung der Fragestellung sowie der Hypothesen. Sie rekrutierte darüber hinaus einen Teil der KontrollprobandInnen und PatientInnen und führte gemeinsam mit einigen der Coautorinnen die umfassende neuropsychologische Testbatterie sowie die Erhebung und Auswertung der Fragebögen durch. Im Anschluss wirkte sie an der Erstellung eines Datensatzes mit. Sie führte nach statistischer Beratung sowie Unterstützung durch Frau Jana Fiebig die statistische Auswertung der Daten durch und verfasste und überarbeitete den Artikel. Im Review-Verfahren nahm sie die notwendigen Änderungen vor und stand in Kontakt mit den Reviewern.

Publikation 2:

Quinlivan E, Dallacker M, Renneberg B, Strasser E, Fiebig J, Stamm TJ, „Autobiographical Memory in Bipolar Disorder and Its Link to Neuropsychological Functioning“, Psychopathology, 2017

Impact Factor: 1,604 (Jahr 2016)

Frau Strasser war beteiligt bei der Rekrutierung der KontrollprobandInnen und PatientInnen. Daneben führte sie gemeinsam mit den Coautorinnen die Erhebung der Daten durch. Sie führte eine umfassende neuropsychologische Testbatterie durch. Sie war beteiligt an der Erstellung des Datensatzes. Darüber hinaus arbeitete sie mit an der Erstellung und Überarbeitung des Manuskriptes.

Publikation 3:

Haffner P, Quinlivan E, Fiebig J, Sondergeld LM, Strasser ES, Adli M, Moritz S, Stamm TJ, "Improving functional outcome in bipolar disorder: A pilot-study on metacognitive training.", Clinical Psychology & Psychotherapy, 2017

Impact Factor: 1,933 (Jahr 2016)

Beitrag im Einzelnen:

Frau Strasser war an der Erhebung der Daten (Durchführung einer umfassenden neuropsychologischen Testbatterie, inklusive der Tests zu Theory of mind) beteiligt und

arbeitete mit bei der Erstellung des Datensatzes. Darüber hinaus war sie beteiligt an der Erstellung und Überarbeitung des Manuskriptes.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Datum: 09.07.2018

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

4. Ausgewählte Publikationen

4.1. Studie 1: Behavioral measures and self-report of impulsivity in bipolar disorder: no association between Stroop test and Barratt Impulsiveness Scale

Strasser ES, Haffner P, Fiebig J, Quinlivan E, Adli M, Stamm TJ "Behavioral measures and self-report of impulsivity in bipolar disorder: no association between Stroop test and Barratt Impulsiveness Scale.", International Journal of Bipolar Disorders, 2016.

RESEARCH

Open Access



Behavioral measures and self-report of impulsivity in bipolar disorder: no association between Stroop test and Barratt Impulsiveness Scale

Elisa Sophie Strasser^{1*}, Paula Haffner¹, Jana Fiebig¹, Esther Quinlivan¹, Mazda Adli^{1,2} and Thomas Josef Stamm¹

Abstract

Background: Impulsivity as a tendency to act quickly without considering future consequences has been proposed as a dimensional factor in bipolar disorder. It can be measured using behavioral tasks and self-report questionnaires. Previous findings revealed patients to show worse performance on at least one behavioral measure of impulsivity. Additionally, self-reported impulsivity seems to be higher among bipolar patients, both parameters being possibly associated with a more severe course of illness. In this study, our primary aim was to investigate the relationship between these two constructs of impulsivity among bipolar patients.

Methods: A total of 40 euthymic patients with bipolar disorder (21 female, 22 Bipolar I) and 30 healthy controls were recruited for comprehensive neuropsychological assessment. To assess inhibition control as a behavioral measure of impulsivity, the Stroop Color and Word Test (Stroop) was used. Additionally, both groups completed the Barratt Impulsiveness Scale (BIS) as a self-report of impulsivity. To compare the groups' performance on the Stroop and ratings on the BIS, the non-parametric Mann–Whitney *U* test was used. Within the bipolar group, we additionally examined the possibility of an association between Stroop performance and BIS total scores using Pearson's Correlation *r*.

Results: Patients and controls differed significantly on the Stroop and BIS, with patients performing worse on the Stroop and scoring higher on the BIS. However, there was no association between the Stroop and BIS within the bipolar group. As an exploratory analysis, a positive correlation between Stroop performance and number of episodes was found. Further, we detected a statistical trend in the direction of poorer Stroop performance among patients treated with polypharmacy.

Conclusions: Both difficulties with behavioral inhibition and self-reported impulsivity were observed to be higher in bipolar patients than controls in the current study. However, within the patient group we did not observe an association between patients' behavioral performance and self-report. This indicates that the parameters likely constitute distinct, dimensional factors of bipolar disorder. In future research, studies with larger samples should investigate which of the two markers constitutes the better marker for the illness and is more suitable to differentiate the most severe patients.

Keywords: Bipolar disorder, Impulsivity, Inhibition, Stroop test, Barratt Impulsiveness Scale, Euthymic

*Correspondence: elisa-sophie.strasser@charite.de

¹ Dept. of Psychiatry and Psychotherapy, Charité Universitätsmedizin
Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany

Full list of author information is available at the end of the article

Background

The term “bipolar disorder” implicates a disorder with both manic/hypomanic and depressive episodes (APA 1994). Thus, patients seem to experience either one extreme or the other. However, this definition disregards a number of factors that are present throughout all phases of the illness, including euthymia (Levy and Manove 2012). For this reason, establishing a better understanding of such particular dimensional factors present in bipolar disorders is warranted (Henry and Etain 2010). This may be an interesting area of inquiry, as dimensional factors may represent indicators for specific treatment response and thus guide treatment. If subgroups of patients with specific dimensional characteristics were to be identified, it could help investigate possible pathophysiological mechanisms (Henry and Etain 2010).

For instance, impulsivity as one possible dimensional factor in bipolar disorder (Henry and Etain 2010) implicates the tendency to act quickly without considering future consequences (Hamilton et al. 2015). Impulsivity can be measured using behavioral tasks and by self-report questionnaires (Hamilton et al. 2015).

Inhibition control reflects a behavioral manifestation of impulsivity (Newman and Meyer 2014), and constitutes one of the core domains of executive function, which can be divided into response inhibition and interference control (Diamond 2013). Interference control can be measured using the Stroop Color and Word Test (Stroop) (Stroop 1992). Interference control constitutes a gating mechanism, which helps to ignore irrelevant information (Wilson and Kipp 1998) and enhances the ability to suppress stimuli that would ordinarily trigger a competing reaction. Additionally, it activates the ability to suppress distractors which would ordinarily delay the response (Nigg 2000). Dempster (1992, p. 47) emphasized the importance of “*the ability to inhibit or deactivate stored information*” as being “*just as decisive as the quantity and quality of stored information and the availability of activation resources*”.

Another aspect of inhibition involves the ability to control attention, behavior, thoughts, and emotions, as well as the ability to resist internal or external urges or temptations (Diamond 2013). This definition of inhibition is similar to the construct of self-reported impulsiveness applied by Patton et al. (1995) who developed the Barratt impulsivity scale (BIS). The BIS is a 30-item rating scale, where each item is related to one of three second-order facets of impulsivity: These include *attentional impulsiveness* referring to quick cognitive decision-making, *motor impulsiveness* which refers to acting without thinking, and *non-planning impulsiveness* which refers to a lack of future planning (Patton et al. 1995).

Both behavioral and self-reported impulsivity implicate important clinical consequences. Inhibition control—or more precisely, interference control, measured by Stroop—may represent a possible endophenotype of bipolar disorders, given that even non-afflicted first-degree relatives of individuals with bipolar disorder seem to show poorer Stroop performance (Arts et al. 2008). Furthermore, an association has been found between decreased interference control and period of time to recovery among first-episode patients (Gruber et al. 2008) as well as between decreased interference control and unemployment among bipolar patients (Ryan et al. 2013). High impulsivity scores measured by the BIS are associated with increases in overall functional impairment (Jimenez et al. 2012), a higher number of episodes at early onset and a higher number of past suicide attempts (Swann et al. 2009), as well as with increases in substance consumption, including alcohol (Nery et al. 2013) and nicotine (Heffner et al. 2012).

Previous findings revealed significant differences between bipolar patients and healthy controls in terms of both the BIS as self-reported impulsivity (Swann et al. 2001, 2003, 2004; Peluso et al. 2007; Kathleen Holmes et al. 2009; Strakowski et al. 2010; Ekinci et al. 2011; Lombardo et al. 2012; Henna et al. 2013; Etain et al. 2013) and the Stroop as behavioral impulsivity (Robinson et al. 2006; Torres et al. 2007; Arts et al. 2008; Kurtz and Gerraty 2009; Bora et al. 2009; Mann-Wrobel et al. 2011). Furthermore, what has been perplexing to date has been the huge variance in performance on the Stroop in a number of meta-analyses, with little explanation of why this may be the case (Robinson et al. 2006; Torres et al. 2007; Arts et al. 2008; Kurtz and Gerraty 2009; Bora et al. 2009; Mann-Wrobel et al. 2011; Hajek et al. 2013). A recent review summarized several studies investigating either behavioral or self-reported impulsivity, which revealed predominantly significant differences in self-reported, but not behavioral tests of impulsivity (Newman and Meyer 2014). However, few studies have examined the link between these two constructs, and it is notable that to date no study has investigated the relationship between the Stroop and the BIS among bipolar patients as its primary research question. If observed, a positive relationship could further support the clinical utility of the BIS as an easily administrated, economical screening tool when assessing bipolar patients. In addition to existing knowledge about the BIS and course of illness, suicidality and substance misuse, it may be possible to gain a more nuanced understanding of behavioral impulsivity’s relationship with these phenomenon. This would have positive implications for clinical practice, insofar as it would aid clinicians in making a brief yet

detailed assessment of a patient's presentation and clinical needs.

The current research aimed to investigate the relationship of self-reported impulsivity (measured by the BIS) and a behavioral measure of inhibition control (Stroop test) in bipolar patients. Initially, we sought to confirm previous findings that bipolar patients show a poorer performance on the Stroop and a higher BIS score compared to healthy controls. Then, as main research question, we sought to examine whether poorer performance on a behavioral test of impulsivity was related to higher self-reported impulsivity in a group of bipolar patients.

Additionally, we wanted to investigate a possible association between impulsivity measures and possible confounders, such as number of episodes, subthreshold depressive symptoms, medical treatment, and years of education in an exploratory analysis.

Methods

Participants

A total of 50 bipolar patients (29 female, 27 Bipolar I) and 43 healthy controls were seen for a comprehensive neuropsychological assessment. All patients were recruited from the psychiatric outpatient clinic at the Charité Mitte Campus University Hospital in Berlin based on the following inclusion criteria: diagnosis of bipolar disorder according to the DSM-IV; clinical remission meeting the criteria of euthymia [Hamilton Depression Rating Scale version 21 (HAMD-21) (Hamilton 1960) ≤ 9 and Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al. 1978) ≤ 12] for at least 6 weeks; absence of affective symptoms; medication with a mood stabilizer for at least three months; minimum age of 18 years. A number of strictly euthymic patients were systematically looked for, to achieve a broad range of patients' composition (i.e., those with a HAMD-21 ≤ 3 , based on practice in a recent study regarding subthreshold symptoms in bipolar disorder) (Bonnin et al. 2012). Patients were excluded if they met the criteria of current psychotic symptoms, substance abuse during the last three months, dementia or mild cognitive impairment, or other predominant Axis I disorder within the past six months. Diagnoses using DSM-IV were undertaken by experienced and trained assessors with more than five years of experience with clinical diagnostics. YMRS and HAMD-21 were administered by well-trained assessors.

Healthy controls were recruited by web advertisement and word of mouth and were at least 18 years old. Criteria for exclusion were diagnosis of any current or past Axis I disorder, assessed by the Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) (Sheehan et al. 1998), and first-degree relatives with an affective disorder or schizophrenia.

From the 50 patients originally recruited, ten were excluded for the following reasons: five emerged to be in a depressive mood state during testing, one emerged to have a mild cognitive impairment, three were not medicated with a mood stabilizer and one was not in a euthymic state for the required minimum six weeks. Of the 43 healthy controls, nine were excluded on the basis of a depressive episode (current or lifetime) or current substance abuse. To avoid the emergence of an age effect on the Stroop task (Comalli et al. 1962), we ensured that participants in both groups were of similar age by systematically removing the four youngest of the 34 healthy controls fulfilling the inclusion criteria.

Patients and controls within this study concurrently participated in two different studies using the same neuropsychological assessment: 34 patients participated in a pilot study investigating the feasibility of metacognitive training for low-functioning bipolar patients (Hafner et al. 2016), and 16 patients participated in a study on cognitive vulnerability in bipolar patients (Quinlivan et al. 2016).

Assessment

A number of previous studies have used the Stroop as a measure of inhibitory control (Enticott et al. 2006; Kemps and Wilsdon 2010). In the current study, to measure a lack of inhibitory control as a behavioral manifestation of impulsivity [as has been previously indicated (Newman and Meyer 2014)] a German version of the Stroop interference (Bäumler and Stroop 1985) was applied. The outcome variable used was the time needed to complete the test. In the absence of a discrete measure of behavioral impulsivity, the use of a measure of inhibitory control was considered an appropriate alternative. The German version of the Stroop test shows an internal consistency of 0.97 and a retest reliability of 0.93. The factor structure as well as convergent and divergent validity have been confirmed (Bäumler and Stroop 1985). To assess self-reported impulsivity, the BIS-11 questionnaire was used. Regarding validity and reliability of the German version of the BIS-11 scale, the BIS total score showed adequate internal consistencies (Preuss et al. 2008) and findings of a study investigating adolescents ascertained convergent validity and suggested appropriate reliability (Hartmann et al. 2011).

As an interviewer-administered rating scale for the impairment of psychosocial functioning in bipolar disorder, the Functional Assessment Short Test (FAST) (Rosa et al. 2007) was administered with both patients and controls.

To assess general neurocognitive functioning, including executive functions, verbal memory, intelligence and attention, all participants completed a

neuropsychological test battery. Executive functions were assessed by a German word fluency task (Regensburger Wortflüssigkeitstest) (Aschenbrenner et al. 2000) and digit span backwards subtest of the German version of the Wechsler memory scale (WMS) (Härting et al. 2000). Verbal memory was measured by the German verbal learning and memory test (Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, VLMT) (Helmstaedter et al. 2001) and the digit span forward as a subtest of the WMS. The subtest LPS3 of a German intelligence test battery (Leistungsprüfsystem, LPS) (Horn 1983) was used to assess logical thinking as fluid intelligence whereas a multiple choice vocabulary test (Mehrfach Wortschatz Test, MWT-B) (Lehrl 2005) measured crystallized intelligence. Furthermore different aspects of attention and executive function were examined using subtests (alertness and divided attention) of a German computerized test battery (Test-batterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, TAP) (Zimmerman and Fimm 2006). A well-trained assessor delivered the comprehensive neuropsychological battery and all participants were tested in similar circumstances concerning place, time, person and instructions.

Data analysis

As a number of our variables were not normally distributed, use of the non-parametric Mann–Whitney *U* test was indicated. The test was completed to compare patients and healthy controls on a range of variables, including demographics, clinical features and facets of the neuropsychological assessments. Fisher's exact test was applied on normative variables (e.g., gender). For our confirmatory analyses, the Mann–Whitney *U* test was used to compare patients and healthy controls concerning time needed in the Stroop and scoring in the BIS (both in terms of total and subscale scores). Because of patients and controls differing on the BDI, a regression analysis was conducted to explore, whether the BDI predicts Stroop and, respectively, BIS. A second Mann–Whitney *U* test was then applied to compare the 15 strictly euthymic patients' (with HAMD-21 \leq 3) and controls' Stroop performance and BIS scores. In terms of our primary question, time needed in the Stroop interference and BIS total scores was correlated according to Pearson within the patient group. To investigate possible confounders of the Stroop test probably being the more robust measure, exploratory analyses were conducted. This was completed by correlating time needed in the Stroop interference with six possible confounders available in our dataset, such as subthreshold depressive symptoms (as measured by the HAMD-21), subthreshold manic symptoms (as measured by the YMRS), years of education, duration of illness, number of hospitalizations and the FAST cognitive score. Because of the explorative

character of these correlations, we did not perform a type II error correction. Data analyses were conducted using IBM SPSS Statistics Version 22.0.

Results

Of the 40 patients fulfilling the inclusion criteria, 15 had a HAMD-21 \leq 3 which indicated that they were strictly euthymic at the time of testing. An overview of the demographics and clinical characteristics is shown in Table 1.

First, we observed that patients needed significantly more time to complete the Stroop interference task than healthy controls ($z = -2.49$, $p = .01$, $r = .30$, for all BIS and Stroop scores see Table 2). Patients also scored significantly higher on self-reported impulsivity, as measured by the BIS total score ($z = -2.08$, $p = .04$, $r = .25$). With regard to the three subscales on the BIS, patients scored significantly higher than controls in terms of *attentional impulsiveness* ($z = -3.67$, $p \leq .001$, $r = .44$) and *non-planning impulsiveness* ($z = -1.98$, $p < .05$, $r = .24$). However, for the *motor impulsiveness* subscale no significant differences were observed, see Fig. 1 and Table 2.

Because of the above-analyzed groups differing on the BDI (a self-rating scale for depressive symptoms, see Table 1), additional analyses were run: A regression analyses showed that concerning the whole sample of patients and controls, the BDI could not significantly explain any variance of the Stroop ($R^2 = .00$, $p = .88$) whereas it could explain 20.3 % of variance of the BIS ($R^2 = .20$, $p < .001$). Thus, respecting the BDI as a possible confounder in the comparison between patients and controls, in a second step an additional comparison between the 15 strictly euthymic patients (HAMD-21 \leq 3) and the 30 healthy controls was conducted. Groups did not differ on the BDI, nor concerning age or, respectively, gender (all p values $>.05$). Now, patients and controls significantly differed only on the Stroop ($z = -2.25$, $p = .02$, $r = .34$), but not on the BIS total score ($z = -1.68$, $p = .09$). Regarding the BIS sub-scores, only the BIS *attentional* remained significantly different between patients and controls ($z = -2.26$, $p = .02$, $r = .34$), whereas there was no statistical difference concerning the sub-scores *non-planning* and *motor* (all p values $>.05$).

In regard to our primary research question, data showed no significant positive correlation between patients' test performance on the Stroop and total BIS scores ($n = 39$ due to the exclusion of one outlier on the Stroop, $r = -.09$, $p = .60$). Similarly, we did not observe any significant correlations when we examined time needed on the Stroop with the respective BIS subscales (*attentional*, *motor* and *non-planning* impulsiveness). Therefore, in the current study's sample of bipolar patients, self-reported impulsivity was not related to behavioral inhibition performance

Table 1 Demographic and clinical characteristics of bipolar patients (BD) and healthy controls (HC)

Variable	BD			HC			Statistics
	n	M/Mdn/n	Range	n	M/Mdn/n	Range	
Gender female	40	21 (52.50 %)		30	18 (60.00 %)		× n.s.
Age (years) <i>Mdn</i> (IQR)	40	48.00 (21.00)	23–77	30	38.50 (21.00)	26–63	◇ n.s.
Years of education <i>Mdn</i> (IQR)	40	18.00 (5.00)	11–18	30	15.50 (6.00)	11–18	◇ n.s.
Number of episodes <i>M</i> (SD)	40	21.78 (15.04)	3–72	–	–	–	–
Age at onset <i>M</i> (SD)	40	29.10 (11.59)	13–58	–	–	–	–
Duration of illness in years <i>M</i> (SD)	40	18.00 (10.87)	1–48	–	–	–	–
Number of hospitalizations <i>M</i> (SD)	40	2.93 (2.94)	0–12	–	–	–	–
Prior suicide attempts <i>M</i> (SD)	40	0.45 (1.06)	0–5	–	–	–	–
Bipolar 1	40	22 (55.00 %)		–	–	–	–
Rapid cycling lifetime	40	7 (17.50 %)		–	–	–	–
Past psychotic symptoms	39	11 (28 %)		–	–	–	–
Number of different psychotropic treatment groups <i>M</i> (SD)	40	1.88 (0.79)		–	–	–	–
Treatment with lithium	40	19 (47.50 %)		–	–	–	–
Treatment with antipsychotics	40	16 (40.00 %)		–	–	–	–
Treatment with antiepileptics	40	26 (65.00 %)		–	–	–	–
Treatment with antidepressants	40	15 (37.50 %)		–	–	–	–
BDI <i>Mdn</i> (IQR) (Beck et al. 1961)	39	5.00 (15.00)	0–26	30	2.00 (6.00)	0–10	◇ $z = -3.08$ $p \leq .01$ $r = .37$
HAMD <i>M</i> (SD)	40	5.05 (2, 90)	0–9	–	–	–	–
YMRS-D <i>M</i> (SD)	40	1.50 (2, 08)	0–9	–	–	–	–
FAST general score <i>Mdn</i> (IQR)	40	23.00 (16.75)	0–45	30	2.00 (5.00)	0–8	◇ $z = -6.53$ $p \leq .001$ $r = .78$
FAST cognitive score <i>Mdn</i> (IQR)	40	5.00 (5.75)	0–11	30	1.00 (2.00)	0–4	◇ $z = -5.82$ $p \leq .001$ $r = .70$

M mean, *Mdn* median, *SD* standard deviation, *IQR* interquartile range, ◇ Mann–Whitney *U* test, × Fisher’s exact test, n.s. ≥ .05

Table 2 Scores of Stroop and BIS of all euthymic patients (HAMD-21 ≤ 9), the strictly euthymic subgroup of patients (HAMD-21 ≤ 3) and healthy controls

Variable	Euthymic patients <i>n</i> = 40		Strictly euthymic patients <i>n</i> = 15		Healthy controls <i>n</i> = 30	
	<i>Mdn</i> (IQR)	<i>M</i> (SD)	<i>Mdn</i> (IQR)	<i>M</i> (SD)	<i>Mdn</i> (IQR)	<i>M</i> (SD)
Stroop	81.00 (27.50)	82.65 (18.16)	88.00 (31.00)	85.27 (17.38)	71.50 (17.5)	73.53 (16.56)
BIS total	63.00 (16.00)	63.20 (9.71)	63.00 (18.00)	63.33 (9.91)	58.00 (7.75)	58.23 (7.67)
BIS <i>attention</i>	15.00 (5.00)	16.10 (3.54)	15.00 (5.00)	15.07 (2.76)	13.00 (3.00)	13.17 (2.51)
BIS <i>motor</i>	21.50 (4.75)	21.88 (3.71)	22.00 (5.00)	22.80 (3.78)	22.50 (4.25)	22.03 (3.09)
BIS <i>non-planning</i>	26.00 (6.75)	25.23 (4.64)	26.00 (8.00)	25.47 (5.22)	23.50 (5.00)	23.03 (4.55)

M mean, *Mdn* median, *SD* standard deviation, *IQR* interquartile range

on the Stroop. The two constructs were positively correlated neither regarding healthy controls (*n* = 29 due to the exclusion of one outlier on the Stroop, *r* = .13, *p* = .49) nor in the whole sample (*n* = 69, due to the exclusion of one outlier on the Stroop, *r* = .06, *p* = .61).

The Stroop showed to possibly constitute a more exact measure which seems more independent of current symptoms than the BIS. Therefore, possible associations between the Stroop and six possible confounders were further explored. We observed a significant correlation between time needed on the Stroop and number of mood

episodes (*n* = 39 due to one outlier; *r* = .34; *p* = .03). We also observed a trend in the direction of significance for time needed on the Stroop and number of different psychotropic medication groups (*n* = 39, *r* = .31; *p* = .06). However, there was no association between Stroop performance and subthreshold depression (as measured by the HAMD-21), subthreshold manic symptoms (as measured by the YMRS), years of education, duration of illness and number of hospitalizations (all *p*’s > .05). Regarding the FAST Cognitive score, there was a positive correlation with Stroop performance (*r* = .339; *p* = .04).

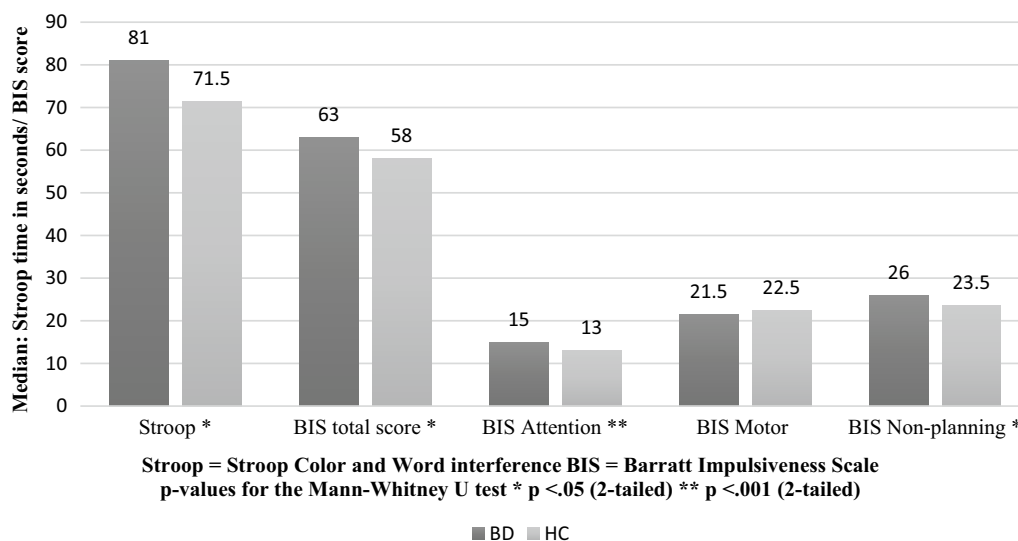


Fig. 1 Behavioral and self-reported impulsivity of euthymic patients (n = 40) and healthy controls (n = 30). On the Stroop test, poorer performance is indicated by higher scores (i.e., longer response duration). On the BIS, higher scores also indicated a greater affliction (i.e., more impulsive self-reports). Note: when comparing the subgroup of strictly euthymic patients to healthy controls, only the Stroop and the BIS sub-score *attentional* stay significantly different

With respect to our descriptive analysis of neurocognitive function, patients performed similar to healthy controls across nearly all domains of the neuropsychological test battery. Thus, there were no significant differences in tests of memory, attention and intelligence. Regarding executive functions, patients showed significantly worse results in the two word fluency tests (i.e., word fluency naming animals: *Mdn* patients = 24.00, *Mdn* controls = 26.50, $z = -2.21$, $p = .03$, $r = .26$; and word fluency S-words: *Mdn* patients = 14.00, *Mdn* controls = 16.50, $z = -2.36$, $p = .02$, $r = .28$). As regards to number of errors in the Stroop interference task, no significant difference was observed between the groups; however, there was a trend in this direction (M patients = .97 *Mdn* patients = .00, M controls = .27 *Mdn* controls = .00, $z = -1.91$, $p = .06$, $r = .23$).

Discussion

Aside from exploratory research, this study is the first to comprehensively investigate the relationship between behavioral and self-reported impulsivity, using the Stroop Test and the BIS in a sample of bipolar patients. Patients showed poorer Stroop performance and higher BIS scores than controls, yet our most striking finding was the absence of a positive correlation between Stroop performance and BIS reports within the bipolar group. Moreover, our study revealed promising exploratory

findings regarding the relationship of inhibition control and number of episodes and medication.

A notable strength of the current study lies in the range of patients sampled, including a number of strictly euthymic patients and a subgroup of particularly low-functioning patients (see Table 1). Thus, we have accounted for and considered the diversity of bipolar patients and minimized possible important biases when comparing patients and controls on their test performance. For the healthy controls for instance, we ensured an absence of any first-degree relatives with an affective disorder or schizophrenia, given the potential for inhibition and impulsivity as possible endophenotypes. The detailed neurocognitive test battery facilitated us to achieve a broad profile of the sample, supporting the study’s strength.

Comparing Stroop performance of patients and healthy controls

We found a significant difference between patients’ and controls’ Stroop test performance with a medium effect size. This is in accordance with previous meta-analytical findings (Robinson et al. 2006; Torres et al. 2007; Arts et al. 2008; Kurtz and Gerraty 2009; Bora et al. 2009; Mann-Wrobel et al. 2011), with the exception of one (Hajek et al. 2013). It is notable that even when comparing the group of strictly euthymic patients to healthy controls, the difference remains statistically significant.

Comparing BIS scores of patients and healthy controls

Equally, in terms of self-reported impulsivity, we were able to confirm previous studies in which bipolar patients showed a higher BIS total score than healthy controls (Swann et al. 2001, 2003, 2004; Peluso et al. 2007; Kathleen Holmes et al. 2009; Strakowski et al. 2010; Ekinci et al. 2011; Lombardo et al. 2012; Henna et al. 2013). A study, investigating a total of 504 healthy controls, measured a BIS total score of $M = 59.25$ ($SD = 9.31$) (Aichert et al. 2012); a finding similar to that of our healthy controls. Thus, patients in our sample are more impulsive than population norms, pointing towards the consideration of impulsivity as a trait characteristic of bipolar disorder, independent of current illness phase.

It should be noted, however, that there is an association between the BIS and self-report of depressive symptoms, suggesting that the BIS as a self-report might not be suitable as a trait marker. When comparing the group of strictly euthymic patients to the healthy controls, the difference concerning the BIS total score was no more significant (although the strictly euthymic subgroup showing the same BIS total score as the whole bipolar sample). Only the BIS sub-score *attentional* stayed significantly different between patients and healthy controls. This might imply that the BIS attentional could be the more exact measure. This would be in accordance with a previous study on the early diagnosis of bipolar disorder, where the BIS sub-score *attentional*, but not the total score, showed to be a good marker predicting onset of (hypo)mania in subjects at risk (Ng et al. 2016).

Two studies reported an absence of differences (Christodoulou et al. 2006; Lewis et al. 2009) between patients and healthy controls, indicating that this research question warrants thorough inquiry.

The relationship between behavioral and self-reported impulsivity in bipolar disorder

In our findings, there was no relationship between Stroop interference and the BIS; neither in terms of the total or subscale scores. Based on how items are constructed in relation to concentration and distraction on the BIS *attention* subscale, it would in fact have been expected that this subscale would be the most likely to correlate with Stroop performance. Our findings are in accordance with exploratory results of one study (Powers et al. 2013), which similar to us observed a lack of correlation between Stroop performance (amongst seven other neurocognitive test parameters) and the BIS. Thus, the present study can confidently confirm this exploratory finding and support a recent review which proposed that self-report and behavioral measures of impulsivity might indeed reflect distinct theoretical constructs (Newman and Meyer 2014).

In terms of other populations—both general and clinical—poorer performance in the Stroop interference has been found to be associated with higher impulsivity. Correlations with the Stroop have been observed within a group of healthy subjects when tested using the BIS (Enticott et al. 2006), as well as with other clinical groups where problems with impulsivity are noteworthy; for example, for patients with borderline personality disorder (Bader and 2010) and bulimia nervosa (Kemps and Wildon 2010). On closer examination, however, in the borderline subgroup (Bader and 2010) there were multiple inventories of impulsivity correlated with several tests of impulsivity, and no Type II error correction for multiple tests was applied. Further, in the small study which sampled patients with bulimia ($n = 13$), after BIS was entered as a covariate, a significant difference between patients and controls on Stroop performance was no longer observed (Kemps and Wildon 2010). Due to the lack of robustness of these findings, it is only possible to conclude that a relationship between BIS and Stroop performance is feasible. In the study with healthy subjects (Enticott et al. 2006), a spatial Stroop was implemented as a reading-independent test, and participants were not older than 51 (unlike in our study, where participants ranged from 23 to 77 years of age). This study correlated four different behavioral paradigms of impulsivity with the BIS and its subscales, revealing that only the Stroop task correlated significantly. It is possible that a relationship between the Stroop and BIS may have been more easily detected in a younger sample, given that age may influence Stroop performance (Comalli et al. 1962). Other studies using a range of different populations did not observe a relationship between the Stroop task and BIS at all (Enticott et al. 2008; Aichert et al. 2012). Interestingly, one study investigated four measures of prepotent response inhibition, including the Stroop, and the BIS in a sample of 504 healthy individuals. While Stroop did not correlate with BIS, a latent variable analysis revealed all four measures of response inhibition to be underpinned by the same construct, where the BIS explained 12 % of the variance (Aichert et al. 2012). In light of these mostly exploratory findings, the current results seem to contribute to a controversial database, where overall there has been, at best, a small relationship between behavioral and self-reported impulsivity when using these particular measures.

Studies using tests other than the Stroop to investigate the relationship between self-reported impulsivity and inhibitory control as a measure of behavioral impulsivity within bipolar patients have partially found evidence for a positive correlation. However, these studies were mostly exploratory. For example, Cheema et al. (2015) found higher BIS scores to be associated with slower

reaction times in an emotional Go/No-go test, interpreted by the authors as a possible compensatory cognitive strategy to manage increased impulsivity. However, this correlation was one of many tests run without the use of an error correction, again indicating the possibility for Type II error. Beyond that, the consideration of multiple other test findings are warranted. For instance, higher attentional BIS scores have been associated with a lower response inhibition in the Hayling Sentence Completion test (Christodoulou et al. 2006). BIS *motor score* has been correlated with more impulsive behavior in the Balloon Analogue Risk Task (Kathleen Holmes et al. 2009). However, BIS impulsivity has not been found to be related to decreased inhibition in the Stop Signal Task (Heffner et al. 2012). The discrepancies in findings of theoretically similar constructs render it difficult to make meaningful conclusions regarding the nature of impulsivity. It is notable, however, that these differences may be attributable to a lack of consistency in the methods and measures used; for example, the various procedures of the behavioral tests of impulsivity which were not always shown to inter-correlate (Enticott et al. 2006).

Influence of possible confounders on Stroop performance

The present study revealed an association between Stroop performance and total number of episodes; strengthening previous findings indicating that number of affective episodes is negatively associated with executive functions (El-Badri et al. 2001). Equally, we observed a trend in a positive correlation between Stroop performance and number of psychotropic medication groups. The influence of medication on cognitive performance has been reported controversially to date. Goswami et al. (2009), for example, did not find any influence of medical treatment on any type of cognitive performance, whereas Bora et al. (2009) reported an association between medication and the magnitude of impairment on psychomotor speed. Considering the Stroop test as a speed-dependent test could explain poorer performance among patients treated with a range of substances. In terms of depressive symptoms, subthreshold symptoms did not influence Stroop performance in our findings, which confirms previous results (Bora et al. 2009).

General neuropsychological test performance

Compared to healthy controls, in our study euthymic bipolar patients showed a similar test performance across all cognitive domains with the exception of executive function. This is in contrast with previous meta-analyses stating that even in euthymia, bipolar patients show cognitive impairment in nearly all domains (Robinson et al. 2006; Torres et al. 2007; Arts et al. 2008; Kurtz and Gerraty 2009; Mann-Wrobel et al. 2011; Porter et al. 2015).

In one study investigating cognitive subgroups, 41.4 % of the bipolar patients did not show any cognitive deficits (Volkert et al. 2015). Again here our study seems to contribute to somewhat of a controversial empirical database. In terms of executive functions, we reported significant differences in word fluency. This is in accordance with several meta-analyses to date, which have all estimated executive functions to be particularly limited in this population (Robinson et al. 2006; Torres et al. 2007; Arts et al. 2008; Kurtz and Gerraty 2009; Bora et al. 2009).

Limitations

The results of this study are limited by its rather small sample size, though this can be partly counterbalanced by the huge range in our sample composition. Another notable point to consider is that participants were recruited through a university hospital, indicating a possible selection bias. It is possible that patients attending a specialist bipolar clinic received a more frequent, expert care plan than other typical bipolar patients attending community-based services. Beyond that, nearly all of the patients are treated by multiple different medications, which could influence their Stroop performance. Therefore, the statistically significant difference between patients and healthy controls on the Stroop might partly be due to patients' treatment with polypharmacy. Finally, it should be noted that the broad age range in our sample may have affected a potential correlation between Stroop and BIS (Comalli et al. 1962).

Conclusions

In our study, both behavioral and self-reported impulsivities were increased within our patient group as compared to controls; however, we did not find a correlation between these two constructs. Thus, our study highlights the importance of considering these aspects of impulsivity as two independent dimensional factors in bipolar disorder, which probably both influence the course of illness and functional outcome in respective ways. Our findings suggest the possible usefulness of specific cognitive trainings for bipolar patients, with a focus on executive functions. Additionally, our findings indicate that it is particularly important to identify and prescribe a pharmacotherapy that does not aggravate cognitive functioning in cases where performance is already compromised, or in cases of an advanced course of illness, to ensure lack of disruption in patients' quality of life.

In future research, we recommend that studies with a longitudinal design investigate Stroop and BIS on a large sample of bipolar patients. Thus, one could investigate which of the two markers constitutes a better marker for the illness and may, therefore, be more suitable for

differentiating the most severe patients (e.g., those with substance misuse, more suicide attempts and a more severe course of illness). Beyond that, a study examining subjects at risk for bipolar disorder who are not medicated yet could further investigate the relevance of interference control as a marker for bipolar disorder.

Abbreviations

BDI: Beck Depression Inventory; BIS: Barratt Impulsiveness Scale; FAST: Functional Assessment Short Test; HAMD-21: Hamilton Depression Rating Scale (version 21); M.I.N.I.: Mini-International Neuropsychiatric Interview; Stroop: Stroop Color and Word Test; YMRS: Young Mania Rating Scale.

Authors' contributions

ESS contributed to the study design, collected the data, analyzed and interpreted the data, and drafted the article. PH collected the data and revised the article. JF was involved in interpreting the data, and reworked the article. EQ participated in the study design and revised the article. MA revised the article. TJS contributed to the study design, supervised all procedures and revised the article. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

¹ Dept. of Psychiatry and Psychotherapy, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany. ² Fliedner Klinik Berlin, Berlin, Germany.

Acknowledgements

We thank Grace O'Malley for proofreading and linguistic revision of the article.

Competing interests

Elisa Sophie Strasser, Paula Haffner, Jana Fiebig and Esther Quinlivan declare that they have no competing interests. Dr. Thomas Stamm has received Grant/Research Support from the German Federal Ministry of Education and Research, Speaker Honoraria from Lundbeck and Bristol-Myers Squibb. He is a consultant to Servier. Dr. Mazda Adli has received Grant/Research Support from the German Federal Ministry of Education and Research, German Federal Ministry of Health, the Volkswagen-Foundation, Lundbeck, esparma, and Bristol-Myers Squibb. He has received Speaker Honoraria from Astra Zeneca, Eli Lilly & Company, Lundbeck, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Sanofi, esparma, Wyeth Pharmaceuticals, Gilead, and Deutsche Bank. He has been a consultant to Bristol-Myers Squibb, esparma, and Lundbeck.

Availability of data and materials

All data and materials related to the study can be obtained through contacting the last author at thomas.stamm@charite.de.

Ethics and consent to participate statement

All procedures were approved by the local ethics committee of the Charité Universitätsmedizin Berlin (reference number: EA1/363/13 and EA1/132/12). All participants were fully informed and provided written consent prior to participation.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Received: 15 June 2016 Accepted: 6 August 2016

Published online: 17 August 2016

References

- Aichert DS, Wostmann NM, Costa A, Macare C, Wenig JR, Moller HJ, et al. Associations between trait impulsivity and prepotent response inhibition. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2012;34(10):1016–32.
- APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
- Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med*. 2008;38(6):771–85.
- Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW. Regensburger Wortflüssigkeits-Test: RWT. Hogrefe: Verlag für Psychologie; 2000.
- Bader K. Emotionale Modulation von Impulsivität bei Patientinnen mit Borderline Persönlichkeitsstörung. 2010. http://www.qucosa.de/fileadmin/data/qucosa/documents/2755/Dissertation_Kerstin_Bader.pdf. Accessed Jan 2016.
- Bäumler G, Stroop JR. Farbe-Wort-Interferenztest nach JR Stroop (FWIT). Hogrefe, Verlag für Psychologie. 1985.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561–71.
- Bonnin CM, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Sole B, Reinares M, Rosa AR, et al. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. *J Affect Disord*. 2012;136(3):650–9.
- Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord*. 2009;113(1–2):1–20.
- Cheema MK, MacQueen GM, Hassel S. Assessing personal financial management in patients with bipolar disorder and its relation to impulsivity and response inhibition. *Cogn Neuropsychiatry*. 2015;20(5):424–37.
- Christodoulou T, Lewis M, Ploubidis GB, Frangou S. The relationship of impulsivity to response inhibition and decision-making in remitted patients with bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 2006;21(4):270–3.
- Comalli PE Jr, Wapner S, Werner H. Interference effects of Stroop color-word test in childhood, adulthood, and aging. *J Genet Psychol*. 1962;100:47–53.
- Dempster FN. The rise and fall of the inhibitory mechanism: toward a unified theory of cognitive development and aging. *Dev Rev*. 1992;12(1):45–75.
- Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol*. 2013;64:135–68.
- Ekinci O, Albayrak Y, Ekinci AE, Caykoylu A. Relationship of trait impulsivity with clinical presentation in euthymic bipolar disorder patients. *Psychiatry Res*. 2011;190(2–3):259–64.
- El-Badri SM, Ashton CH, Moore PB, Marsh VR, Ferrier IN. Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord*. 2001;3(2):79–87.
- Enticott PG, Oglhoff JRP, Bradshaw JL. Associations between laboratory measures of executive inhibitory control and self-reported impulsivity. *Personal Individ Differ*. 2006;41(2):285–94.
- Enticott PG, Oglhoff JR, Bradshaw JL, Fitzgerald PB. Cognitive inhibitory control and self-reported impulsivity among violent offenders with schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2008;30(2):157–62.
- Etain B, Mathieu F, Liqueur S, Raust A, Cochet B, Richard JR, et al. Clinical features associated with trait-impulsiveness in euthymic bipolar disorder patients. *J Affect Disord*. 2013;144(3):240–7.
- Goswami U, Sharma A, Varma A, Gulrajani C, Ferrier IN, Young AH, et al. The neurocognitive performance of drug-free and medicated euthymic bipolar patients do not differ. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;120(6):456–63.
- Gruber SA, Rosso IM, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance predicts clinical recovery in bipolar patients. *J Affect Disord*. 2008;105(1–3):253–60.
- Haffner P, Quinlivan E, Fiebig J, Sondergeld L, Strasser ES, Adli M, et al. Improving functional outcome in bipolar disorder: a pilot-study on metacognitive training. 2016. (in progress).
- Hajek T, Alda M, Hajek E, Ivanoff J. Functional neuroanatomy of response inhibition in bipolar disorders—combined voxel based and cognitive performance meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2013;47(12):1955–66.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56–62.
- Hamilton KR, Littlefield AK, Anastasio NC, Cunningham KA, Fink LH, Wing VC, et al. Rapid-response impulsivity: definitions, measurement issues, and clinical implications. *Personal Disord*. 2015;6(2):168–81.
- Härtling C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J. Wechsler Gedächtnis Test-Revidierte Fassung (WMS-R). Bern: Huber; 2000.
- Hartmann AS, Rief W, Hillbert A. Psychometric properties of the German version of the Barratt Impulsiveness Scale, version 11 (BIS-11) for adolescents. *Percept Mot Skills*. 2011;112(2):353–68.
- Heffner JL, Fleck DE, DelBello MP, Adler CM, Strakowski SM. Cigarette smoking and impulsivity in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012;14(7):735–42.
- Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT). [Verbal learn and memory test (VLMT)]. Göttingen: Hogrefe; 2001.

- Henna E, Hatch JP, Nicoletti M, Swann AC, Zunta-Soares G, Soares JC. Is impulsivity a common trait in bipolar and unipolar disorders? *Bipolar Disord*. 2013;15(2):223–7.
- Henry C, Etain B. New ways to classify bipolar disorders: going from categorical groups to symptom clusters or dimensions. *Curr Psychiatry Rep*. 2010;12(6):505–11.
- Horn W. Leistungsprüfungssystem. [Performance exerciser]. Göttingen: Hogrefe; 1983.
- Jimenez E, Arias B, Castellvi P, Goikolea JM, Rosa AR, Fananas L, et al. Impulsivity and functional impairment in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2012;136(3):491–7.
- Kathleen Holmes M, Bearden CE, Barguil M, Fonseca M, Serap Monkul E, Nery FG, et al. Conceptualizing impulsivity and risk taking in bipolar disorder: importance of history of alcohol abuse. *Bipolar Disord*. 2009;11(1):33–40.
- Kemps E, Wilsdon A. Preliminary evidence for a role for impulsivity in cognitive disinhibition in bulimia nervosa. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010;32(5):515–21.
- Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*. 2009;23(5):551–62.
- Lehr S. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B). [Multiple vocabulary intelligence test (MWT-B)]. Balingen: Spitta Verlag; 2005.
- Levy B, Manove E. Functional outcome in bipolar disorder: the big picture. *Depress Res Treat*. 2012;2012:949248.
- Lewis M, Scott J, Frangou S. Impulsivity, personality and bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 2009;24(7):464–9.
- Lombardo LE, Bearden CE, Barrett J, Brumbaugh MS, Pittman B, Frangou S, et al. Trait impulsivity as an endophenotype for bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2012;14(5):565–70.
- Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord*. 2011;13(4):334–42.
- Nery FG, Hatch JP, Monkul ES, Matsuo K, Zunta-Soares GB, Bowden CL, et al. Trait impulsivity is increased in bipolar disorder patients with comorbid alcohol use disorders. *Psychopathology*. 2013;46(3):145–52.
- Newman AL, Meyer TD. Impulsivity: present during euthymia in bipolar disorder?—a systematic review. *Int J Bipolar Disord*. 2014;2:2.
- Ng TH, Stange JP, Black CL, Titone MK, Weiss RB, Abramson LY, et al. Impulsivity predicts the onset of DSM-IV-TR or RDC hypomanic and manic episodes in adolescents and young adults with high or moderate reward sensitivity. *J Affect Disord*. 2016;198:88–95.
- Nigg JT. On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychol Bull*. 2000;126(2):220–46.
- Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. 1995;51(6):768–74.
- Peluso MA, Hatch JP, Glahn DC, Monkul ES, Sanches M, Najt P, et al. Trait impulsivity in patients with mood disorders. *J Affect Disord*. 2007;100(1–3):227–31.
- Porter RJ, Robinson LJ, Malhi GS, Gallagher P. The neurocognitive profile of mood disorders—a review of the evidence and methodological issues. *Bipolar Disord*. 2015;17(Suppl 2):21–40.
- Powers RL, Russo M, Mahon K, Brand J, Braga RJ, Malhotra AK, et al. Impulsivity in bipolar disorder: relationships with neurocognitive dysfunction and substance use history. *Bipolar Disord*. 2013;15(8):876–84.
- Preuss UW, Rujescu D, Giegling I, Watzke S, Koller G, Zetsche T, et al. Psychometric evaluation of the German version of the Barratt Impulsiveness Scale. *Der Nervenarzt*. 2008;79(3):305–19.
- Quinlivan E, Dallacker M, Renneberg B, Strasser ES, Fiebig J, Stamm T. Overgeneral autobiographical memory in bipolar disorder: the role of neuropsychological functions. 2016. **(in progress)**.
- Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006;93(1–3):105–15.
- Rosa AR, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2007;3:5.
- Ryan KA, Vederman AC, Kamali M, Marshall D, Weldon AL, McInnis MG, et al. Emotion perception and executive functioning predict work status in euthymic bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2013;210(2):472–8.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. 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*. 1998;59(Suppl 20):22–33 **(quiz 4–57)**.
- Strakowski SM, Fleck DE, DelBello MP, Adler CM, Shear PK, Kotwal R, et al. Impulsivity across the course of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2010;12(3):285–97.
- Stroop JR. Studies of interference in Serial Verbal Reactions editor's note: reprint of an original work published in 1935 in the journal of experimental psychology, 18, 643–662. *J Exp Psychol Gen*. 1992;121:15–23.
- Swann AC, Anderson JC, Dougherty DM, Moeller FG. Measurement of inter-episode impulsivity in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2001;101(2):195–7.
- Swann AC, Pazzaglia P, Nicholls A, Dougherty DM, Moeller FG. Impulsivity and phase of illness in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2003;73(1–2):105–11.
- Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, Pham M, Moeller FG. Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse. *Bipolar Disord*. 2004;6(3):204–12.
- Swann AC, Lijffijt M, Lane SD, Steinberg JL, Moeller FG. Increased trait-like impulsivity and course of illness in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009;11(3):280–8.
- Torres JJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;434:17–26.
- Volkert J, Kopf J, Kazmaier J, Glaser F, Zierhut KC, Schiele MA, et al. Evidence for cognitive subgroups in bipolar disorder and the influence of subclinical depression and sleep disturbances. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(2):192–202.
- Wilson SP, Kipp K. The development of efficient inhibition: evidence from directed-forgetting tasks. *Dev Rev*. 1998;18(1):86–123.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429–35.
- Zimmerman P, Fimm B. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Version 2.0. [Test battery to measure attention Version 2.0]. Herzogenrath: Psytest; 2006.

Submit your manuscript to a SpringerOpen® journal and benefit from:

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Immediate publication on acceptance
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► springeropen.com

4.2. Studie 2: Autobiographical memory in bipolar disorder and its link to neuropsychological functioning

Quinlivan E, Dallacker M, Renneberg B, Strasser E, Fiebig J, Stamm TJ, „Autobiographical Memory in Bipolar Disorder and Its Link to Neuropsychological Functioning”, Psychopathology, 2017

Impact Factor: 1,604 (Jahr 2016)

<https://doi.org/10.1159/000475533>

4.3. Studie 3: Improving functional outcome in bipolar disorder: A pilot study on metacognitive training

Haffner P, Quinlivan E, Fiebig J, Sondergeld LM, Strasser ES, Adli M, Moritz S, Stamm TJ, "Improving functional outcome in bipolar disorder: A pilot-study on metacognitive training.", *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 2017

Impact Factor: 1,933 (Jahr 2016)

<https://doi.org/10.1002/cpp.2124>

5. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

6. Komplette Publikationsliste

Strasser ES, Haffner P, Fiebig J, Quinlivan E, Adli M, Stamm TJ "Behavioral measures and self-report of impulsivity in bipolar disorder: no association between Stroop test and Barratt Impulsiveness Scale.", International Journal of Bipolar Disorders, 2016.

Quinlivan E, Dallacker M, Renneberg B, Strasser E, Fiebig J, Stamm TJ, „Autobiographical Memory in Bipolar Disorder and Its Link to Neuropsychological Functioning”, Psychopathology, 2017

Haffner P, Quinlivan E, Fiebig J, Sondergeld LM, Strasser ES, Adli M, Moritz S, Stamm TJ, "Improving functional outcome in bipolar disorder: A pilot-study on metacognitive training.", Clinical Psychology & Psychotherapy, 2017

7. Danksagung

Ich möchte insbesondere Dr. Thomas Stamm für die Betreuung meiner Arbeit sowie wie die Unterstützung, Beratung und Motivation während aller Arbeitsphasen danken.

Auch PD Dr. Mazda Adli gilt Dank für die Betreuung meiner Promotion.

Weiterhin danke ich Dipl. Psych. Jana Fiebig und Dipl. Psych. Esther Quinlivan für die Beratung und Motivation während aller Arbeitsphasen, Grace O'Malley für das Gegenlesen der englischsprachigen Texte und Dipl. Psych. Britta Neumann für die Beratung hinsichtlich der neuropsychologischen Testbatterie.

Auch danke ich dem DoktorandInnenkolleg sowie der AG Affektive Störungen für die produktiven Sitzungen, Anregungen, Kritik und Motivation.