

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

DISSERTATION

Einfluss einer Lithium-Langzeitbehandlung auf die  
neurokognitive Funktionsfähigkeit bei Patienten mit  
bipolaren Störungen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von  
Susanne von Quillfeldt  
aus Leinefelde

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. M. Bauer

2. Priv.-Doz. Dr. med. T. Bschor

3. Priv.-Doz. Dr. med. M. Adli

Datum der Promotion: 03.06.2012

*„Unsere ganze Würde besteht in Gedanken, seiner müssen wir uns rühmen und nicht des Raumes und der Zeit, die wir nicht auszufüllen vermögen.“*

**Blaise Pascal**

INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>V</b>
<b>ABKÜRZUNGEN</b>	<b>VI</b>
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>8</b>
<b>1.1. Bipolare Störungen</b>	<b>8</b>
1.1.1. Geschichte	9
1.1.2. Manie	9
1.1.3. Depression	10
1.1.4. Definitionen bipolarer Störungen	12
1.1.5. Epidemiologie	13
<b>1.2. Gedächtnis</b>	<b>16</b>
<b>1.3. Neurokognition und Lithium</b>	<b>17</b>
1.3.1. Neurokognitive Veränderungen im Erkrankungsverlauf	17
1.3.2. Hirnstrukturelle Korrelate der neurokognitiven Veränderungen	21
1.3.3. Neuropsychologische Testverfahren	24
1.3.4. Medikamentöse Therapie (Schwerpunkt Lithium)	24
1.3.5. Wirkmechanismen von Lithium auf neuronaler Ebene	28
<b>2. HERLEITUNG DER FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESE</b>	<b>30</b>
<b>2.1. Mögliche Neuroprotektion durch Lithium in vitro</b>	<b>30</b>
<b>2.2. Mögliche Neuroprotektion durch Lithium in vivo</b>	<b>33</b>
<b>2.3. Fragestellung</b>	<b>34</b>
<b>2.4. Hypothese</b>	<b>34</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>35</b>
<b>3.1. Studiendesign</b>	<b>35</b>
<b>3.2. Untersuchte Gruppen und Rekrutierung</b>	<b>35</b>
<b>3.3. Ein- und Ausschlusskriterien</b>	<b>36</b>
3.3.1. Einschlusskriterien für Patienten	36
3.3.2. Ausschlusskriterien für Patienten	37
3.3.3. Ein- und Ausschlusskriterien für Kontrollen	37
<b>3.4. Messinstrumente</b>	<b>38</b>
3.4.1. WAIS-R/HAWIE-R	38
3.4.2. CVLT	40
<b>3.5. Durchführung</b>	<b>42</b>
<b>3.6. Ablaufschema</b>	<b>44</b>
<b>3.7. Fallzahlberechnung</b>	<b>45</b>

<b>3.8. Statistische Auswertung</b>	<b>46</b>
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>47</b>
4.1. Verteilung der Patienten- und Probandenzahlen	47
4.2. Soziodemographische Daten	48
4.3. Gesamtergebnisse WAIS-R/HAWIE-R	50
4.4. Ergebnisse HAWIE-R in Berlin/Neunkirchen	51
4.5. Gesamtergebnisse CVLT	54
4.6. Ergebnisse CVLT in Berlin/Neunkirchen	56
<b>5. DISKUSSION</b>	<b>58</b>
5.1. Einschränkungen der Interpretierbarkeit der Daten	58
5.2. Kritisches Einordnen der verwendeten Messinstrumente	60
5.3. Diskussion der Ergebnisse in Berlin/Neunkirchen mit Bezug zur Gesamtauswertung aller Zentren	61
5.4. Verbale neurokognitive Funktion der Gesamtpopulation bipolarer Patienten	64
5.5. Verbale neurokognitive Funktion bipolarer Patienten mit Lithiumtherapie	66
5.6. Demenzrisiko bipolarer Patienten mit Lithiumtherapie	67
5.7. Generelles Funktionsniveau bipolarer Patienten	68
5.8. Schlussfolgerungen	70
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>72</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>74</b>
<b>DANKSAGUNG</b>	<b>88</b>
<b>ERKLÄRUNG AN EIDES STATT</b>	<b>90</b>
<b>LEBENS LAUF</b>	<b>91</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	
ABBILDUNG 1: ÄTIOPATHOGENESE DER BIPOLAREN STÖRUNG	8
ABBILDUNG 2: MITTLERE LEBENSZEITPRÄVALENZ (MEDIAN) FÜR SUBTYPEN BIPOLARER AFFEKTIVER STÖRUNGEN	14
ABBILDUNG 3: BEHANDLUNGSPHASEN BIPOLARER STÖRUNGEN	25
ABBILDUNG 4: HAUPTZIELE BEI DER BEHANDLUNG BIPOLARER STÖRUNGEN	26

**ABKÜRZUNGEN**

ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
Bcl-2	"B-cell-lymphoma"- 2 Protein
BD	Bipolar Disorder
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BVRT	Benton Visual Retention Test
CPT	Continuous Performance Test
CVLT	California Verbal Learning Test
DSM-IV	Statistical Manual of Mental Disorders, DSM IV: 4. Revision
CGI-BP	Clinical Global Impressions Scale (CGI)- bipolar
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CREB	cyclic AMP response element binding protein
GSK	glycogen synthase kinase
HAM-D-17	Hamilton Depression Rating Scale, 17-item Version
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene-Revision
HRQOL	Health Related Quality of Life
ICD-10	The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision
IGSLI	The International Group For The Study Of Lithium Treated Patients
IQ	Intelligenzquotient
KVFW	Kurz verzögerte freie Wiedergabe
KVEW	Kurz verzögerte erleichterte Wiedergabe
LVFW	Lang verzögerte freie Wiedergabe
LVEW	Lang verzögerte erleichterte Wiedergabe
MAPK	Ras-mitogen-activated protein kinase
MANCOVA	Multivariate analysis of covariance
NAA	N-acetyl-aspartat
NART	National Adult Reading Test

NE	Norepinephrine
NIMH	National Institute of Mental Health
NMDA	N-methyl-D-aspartate
PI-3K	Phosphatidylinositol-3 Kinase
QALY	Quality Adjusted Life Year
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
ROCFT	Rey-Osterrieth Complex Figure Test
SCWT	Stroop Colour and Word Test
SNP	Single nucleotide polymorphism
SPAN	Span of Apprehension
TMT	Trials Making Test
TOL	Tower of London
UD	Unipolar Depression
WAIS; WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale; -Revised
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

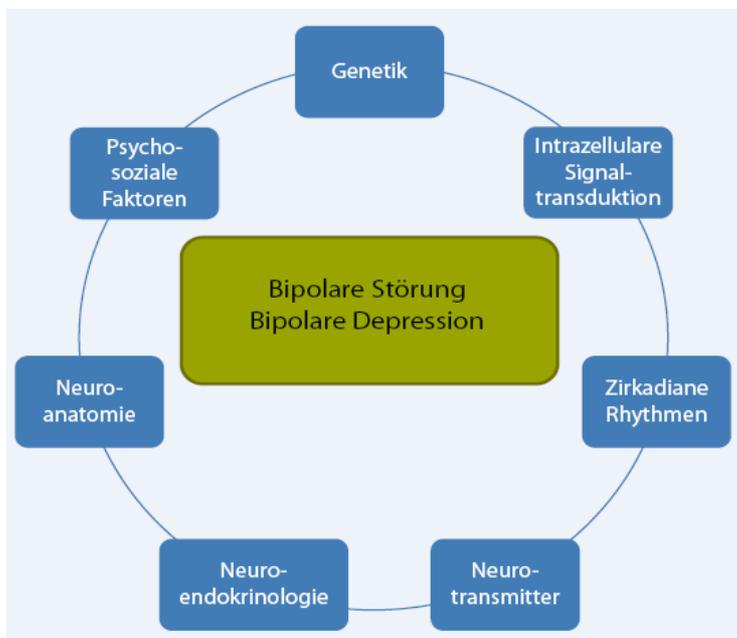
## 1. EINLEITUNG

### 1.1. Bipolare Störungen

Bipolare Störungen sind klassischerweise durch das abwechselnde Erleben depressiver und (hypo-)manischer Episoden mit weitgehend symptomfreien Intervallen gekennzeichnet. Auch das Auftreten einer oder mehrerer Manien ohne depressive Komponente im Krankheitsverlauf wird als bipolare Störung bezeichnet. Dysthymia, zylothyme Störung und nicht näher bezeichnete bipolare Störungen sind Erscheinungsbilder, die als Spektrum bipolarer Erkrankungen zusammengefasst werden (Marneros 2000).

Zur Ätiopathogenese dieses Krankheitsbildes konnte bisher kein einheitliches Modell entworfen werden, welches die verschiedenen zugrunde liegenden, auslösenden und krankheitserhaltenden Mechanismen zusammenführt. Daher ist in Abbildung 1 der aktuelle Wissensstand zur multifaktoriellen Genese der bipolaren Störung graphisch dargestellt. Einzelheiten zu verschiedenen Unterpunkten folgen in der weiteren Abhandlung.

Abbildung 1: Ätiopathogenese der bipolaren Störung  
(aus Haack et al. 2010)



### 1.1.1. Geschichte

Mit Hippokrates (460 - 337 v. Chr.) im fünften Jahrhundert vor Christus begann die systematische Auseinandersetzung mit Manie und Depression. Zu der Erkenntnis, dass Manie und Depression Pole ein und derselben Erkrankung sein könnten, kam erstmals Aretaios von Kappadokien (130- 50 oder 90- 30 v. Chr.).

Im Jahr 1851 veröffentlichte Jean-Pierre Falret seine Ansichten zu 'folie circulaire' als einem eigenständigen, kreisenden Krankheitsbild, bestehend aus Manie, Depression und dazugehörigen symptomfreien Intervallen. Es ist der Verdienst Emil Kraepfins (1856-1926), ein übersichtliches Klassifikationssystem für das vom ihm so benannte "manisch-depressive Irresein" geschaffen zu haben.

Im Jahr 1966 kam es zur so genannten Wiedergeburt des bipolaren Konzeptes durch Jules Angst und Carlo Perris in Europa und George Winokur in den USA, in dem unipolare und bipolare Störungen nosologisch wieder von einander getrennt wurden. Vornehmlich wurden die Ideen Falrets weiterentwickelt und im Hinblick auf genetische Aspekte, Geschlechtsunterschiede und Einflüsse aus der Umwelt vervollständigt (Angst und Marneros 2001).

Als nächster Entwicklungsschritt erfolgte die Erweiterung des Konzeptes der bipolaren Störungen und eine Unterteilung in Bipolar-I (mit Manie), -II (mit Hypomanie) und -III (Manie oder Hypomanie nach Antidepressiva) (Marneros 2001).

### 1.1.2. Manie

Eine manische Episode kann folgende Symptome umfassen:

- Steigerung des Selbstwertgefühls, Grandiosität
- Omnipotenzgefühle
- Größenwahn
- Distanzlosigkeit und Enthemmung
- Antriebssteigerung

- Ideenflucht und Logorrhö
- Ablenkbarkeit, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen
- Wahrnehmungsanomalien: Geruch, Geschmack und Farben sind intensiver und schöner
- vermindertes Schlafbedürfnis und -dauer
- Poly- und Hyperphagie
- gesteigerte Libido und vermehrte sexuelle Aktivität
- Halluzinationen (Marneros 2000)

Des Weiteren können psychotische, katatone wie auch delirante Symptome auftreten. Die psychotische Ausprägung zeigt zumeist Größen-, Liebes-, Beziehungs-, und Verfolgungswahn. Akustische Halluzinationen entsprechen nicht den typisch schizophrenen kommentierenden Stimmen und sind sowohl hauptsächlich stimmungskongruent als auch stimmungsinkongruent. Die katatone Form beschreibt das Auftreten von Katalepsie oder Stupor oder auch sinnloser, gesteigerter motorischer Aktivität, starkem Negativismus (grundsätzliche Ablehnung und nach Aufforderungen Ausführen des genauen Gegenteils), bizarren Willkürbewegungen, Echolalie oder Echopraxie. Insgesamt treten bei den meisten Patienten im Krankheitsverlauf mehr depressive als (hypo-)manische Episoden auf (Marneros 2000).

Eine hypomanische Phase unterscheidet sich durch eine verminderte Ausprägung der Symptome, was schwerwiegendere Einschränkungen im Sozial- und Berufsleben verhindert (Müller-Oerlinghausen et al. 2002).

### **1.1.3. Depression**

Während einer depressiven Episode gelten die folgenden, zur Manie quasi gegensätzlichen, Symptome als charakteristisch:

- Depressive Verstimmung
- Gefühl der Gefühllosigkeit
- Antriebslosigkeit, Initiativlosigkeit, Adynamie
- Anhedonie
- Schlafstörungen, insbesondere Früherwachen, Morgentief
- Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust

- vermindertes Selbstwertgefühl, depressiver Wahn: Schuld-, Versündigungs- und Verarmungswahn
- verminderte Libido, verringerte sexuelle Aktivität
- Zönästhesien, vitale Traurigkeit: z.B. "Kloß im Hals"
- Angst: ungerichtet und phobisch
- formale Denkstörung: Grübeln, verlangsamtes Denken
- Konzentrationsstörung, Gedächtnisstörung
- vegetative Dysfunktion: starkes Schwitzen, trockener Mund, Schwindel, Herzrasen, Kopf- und Gliederschmerzen
- Halluzination
- Suizidgedanken- und handlungen
- manchmal jahreszeitabhängiger Eintritt der Symptome, vor allem im Herbst oder Frühling

Eine majore depressive Episode ist zunächst durch das Vorhandensein von entweder depressiver Verstimmung oder Verlust an Interesse bzw. Freude gekennzeichnet. Mindestens weitere vier der im Folgenden aufgezählten Symptome treten während einer 2-wöchigen Periode begleitend dazu auf:

- unabsichtlicher Gewichtsverlust oder -zunahme
- Schlaflosigkeit oder mehr Schlaf
- psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung
- Müdigkeit, Wertlosigkeits- und Schuldgefühle
- Konzentrationsstörung, herabgesetzte Entscheidungsfähigkeit
- Suizidalität

Auch im Rahmen einer Depression können psychotische und katatone Unterformen sowie zusätzlich ängstliche und atypische Symptome auftreten. Das psychotische Merkmal definiert sich über hypochondrischen, nihilistischen, Beziehungs-, Schuld-, und Verfolgungswahn und stimmungskongruente bzw. auch stimmungsinkongruente Halluzinationen, die meist aus Phonemen bestehen. Als katatone Symptome gelten depressiver Stupor oder Erregung. Die ängstliche Depression ist vor allem eine Kategorie der ICD-10, wobei Angst und Depression gleichzeitig auftreten, aber keine der Komponenten überwiegen darf. Für die atypische Depression gilt laut DSM-

IV, dass der/die Betroffene noch über affektive Reagibilität als Reaktion auf positive Ereignisse verfügt. Zudem besteht über die Episoden hinaus eine allgemeine Vulnerabilität in Bezug auf Zurückweisungen, die soziale oder berufliche Nachteile nach sich zieht. Als atypisch gelten auch das Auftreten von Hyperphagie und Hypersomnie (Marneros 2000).

#### **1.1.4. Definitionen bipolarer Störungen**

Im DSM IV, dem nordamerikanischen Diagnosehandbuch, werden vier Hauptgruppen unterschieden: Bipolar-I-Störung (BD-I), Bipolar-II-Störung (BD-II), zylothyme Störung und "nicht näher bezeichnete bipolare Störung."

- (1) Die Bipolar-I-Störung ist durch eine oder mehrere manische oder gemischte Episoden in Verbindung mit einer oder mehrerer Major Depressionen charakterisiert (klassische Form). Auch das ausschließliche Auftreten von Manien fällt in diese Kategorie.
- (2) Die Bipolar-II-Störung beschreibt wiederkehrende depressive Episoden mit einer oder mehreren hypomaner Episoden.
- (3) Die zylothyme Störung wird vorwiegend über chronische (mehr als zwei Jahre lang) Stimmungsschwankungen definiert. Es tritt eine Vielzahl hypomaner und depressiver Episoden auf, die aber nicht die Kriterien einer Major Depression erfüllen.
- (4) Die Umschreibung "nicht näher bezeichnete bipolare Störung" fasst Erscheinungsformen wie zum Beispiel very rapid cycling (Wechsel innerhalb von Tagen), wiederkehrende hypomane Episoden ohne depressive Phasen und solche Fälle zusammen, bei denen unklar bleibt, ob die Symptome vielleicht sekundär im Rahmen anderer Krankheiten oder nach Drogenabusus auftreten.

Rapid cycling als Erscheinungsform der bipolaren Störung wird nur im DSM-IV beschrieben. Definiert wird es als das schnelle Wiederauftreten von Krankheitsschüben nach erfolgter Remission, mindestens vier Mal innerhalb von 12 Monaten. Es stellt eine Zusatzkodierung zu den Bipolar-I und -II-Störungen dar (Marneros 2000).

Die ICD-10, das Handbuch der WHO, verlangt für die Diagnose mindestens zwei Episoden, welche manischen oder hypomanischen und depressiven Charakters sind. Auch das ausschließliche Auftreten manischer Krankheitsschübe erlaubt die Diagnose „bipolar affektive Störung“ nach der ICD-10. Die Zylothymia hingegen wird in Verbindung mit der Dysthymia als "anhaltende affektive Störung" eingeordnet (Marneros 2000). Die gemischt bipolare Episode wird in beiden Klassifikationssystemen beschrieben: eine laut ICD-10 zweiwöchige Periode, in der sich manische Symptome und Zeichen einer Major Depression vermischen oder ein rascher Wechsel (innerhalb weniger Stunden) zwischen diesen Polen zu finden ist. Die DSM IV gibt einen einwöchigen Zeitraum an.

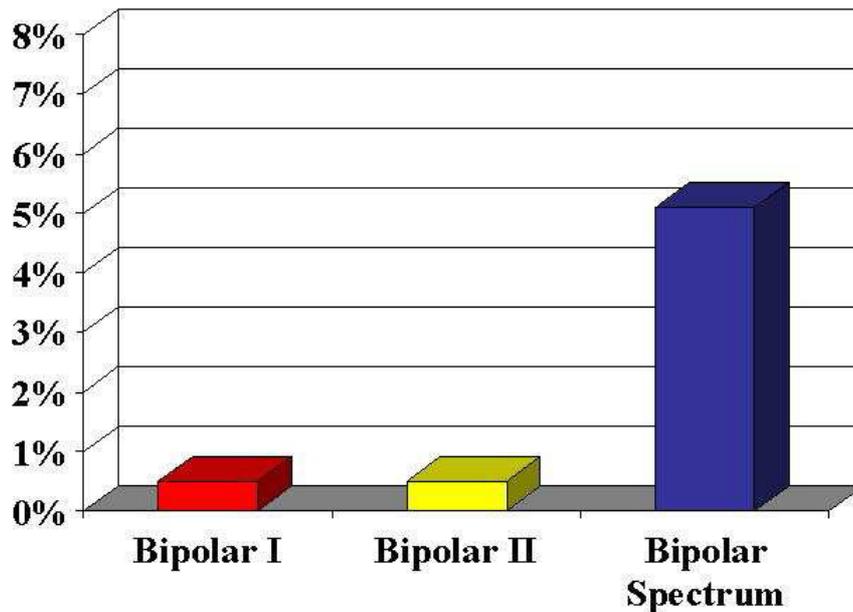
### **1.1.5. Epidemiologie**

Die mediane Lebenszeitprävalenz der bipolaren Störungen beträgt 1,3% (0,6-3,3%) (Wittchen 2000). Es wird jedoch diskutiert, ob die niedrigen Prävalenzzahlen dem Umstand geschuldet sind, dass vor allem die Bipolar-II-Erkrankung aufgrund der selten als pathologisch anmutenden hypomanen Symptome nicht immer als solche erkannt wird.

Betrachtet man das sogenannte Spektrum bipolarer Erkrankungen steigt die Lebenszeitprävalenz auf 2,8- 6,5% (Bauer und Pfennig 2005).

In Abbildung 2 sind die Lebenszeitprävalenzen für die BD-I und BD-II sowie für das Spektrum bipolarer Störungen als Balkendiagramm dargestellt.

Abbildung 2: Mittlere Lebenszeitprävalenz (Median) für Subtypen bipolarer affektiver Störungen



(aus Greil und Kleindienst 2003)

Die ersten Symptome bipolarer Störungen treten hauptsächlich im Jugend- und frühen Erwachsenenalter auf. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen dem 15. und 19. Lebensjahr (Costello et al. 2002, Bauer und Pfennig 2005).

Bezüglich des Erkrankungsrisikos der Erstgradangehörigen berichtet eine Meta-Analyse, dass Kinder von Eltern mit BD mit einer Wahrscheinlichkeit zwischen 4% und 15% ebenfalls an BD erkranken. Im Vergleich erkranken Kinder, deren Eltern nicht an BD leiden nur zu 0% bis 2% an BD (Lapalme et al. 1997). Einer Prävalenzstudie aus dem Jahr 2009 zufolge haben Kinder mit an BD erkrankten Eltern ein 13,4fach erhöhtes Risiko an einer Störung aus dem BD-Spektrum, insbesondere als Frühform vor dem 12. Lebensjahr zu erkranken (Birmaher et al. 2009).

In Bezug auf die Bipolar-I-Störung sind Männer und Frauen gleich häufig betroffen, die Bipolar-II-Störung findet sich häufiger beim weiblichen Geschlecht. Rapid-cycling-Patienten sind zu 80-90% Frauen. Zudem leiden Frauen häufiger an Mischzuständen und Umschlag in die Manie unter antidepressiver Therapie (Burt und Rasgon 2004). Das Risiko sowohl für psychiatrische (zu zwei Dritteln Substanzmissbrauch, Panikattacken etc.) als auch somatische Ko-Morbiditäten ist bei Frauen höher als bei Männern (Walden und Grunze 2003).

Studien, die den Einfluss bipolarer Störungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersuchen, fanden Auswirkungen, die denen chronischer somatischer und anderer schwerer psychiatrischer Erkrankungen gleichen oder sogar noch gravierender sind (Wells et al. 1989, Brieger et al. 2004, Atkinson et al. 1997, Unützer et al. 2000).

Das Lebenszeitrisiko, einen Suizidversuch zu unternehmen, liegt bei bis zu 30% (Müller-Oerlinghausen et al. 2002, Oquendo et al. 2000, Oquendo und Mann 2001), wobei 20% aller Patienten daran versterben (Bauer und Pfennig 2005). Ein erhöhtes Risiko für suizidale Handlungen ergibt sich insbesondere bei Vorliegen von:

- genetischen und familiären Einflussfaktoren
- schwerwiegenden Ereignissen in der Kindheit oder kurz zurückliegend
- Verlust sozialer oder medizinischer Unterstützung
- psychiatrischen Ko-Morbiditäten
- schwerem Erkrankungsverlauf (Leverich et al. 2002)

Die Mortalitätsrate der an bipolarer Störung Erkrankten ist gegenüber der Normalbevölkerung um das zwei- bis dreifache erhöht (Müller-Oerlinghausen et al. 2002) und ist bei unbehandelten Patienten mit den Mortalitätsraten bei kardiovaskulären Erkrankungen und malignen Tumoren vergleichbar.

## 1.2. Gedächtnis

Der Begriff Gedächtnis muss zunächst in die Teilbereiche Inhalt, Zeitachse sowie Verknüpfung von Lang- und Kurzzeitgedächtnis aufgegliedert werden.

Inhaltlich unterscheidet man episodisch-explizite und semantische Aspekte von impliziten Anteilen. Das episodisch-explizite Gedächtnis wird zusammen mit dem semantischen auch als deklaratives Gedächtnis bezeichnet und beschreibt bewusste Vorgänge. Im episodischen Gedächtnis sind Informationen zu persönlichen Situationen und spezifischen Ereignissen gespeichert. Somit fallen hierunter auch die Gedächtnisprozesse des im Rahmen dieser Doktorarbeit verwendeten California Verbal Learning Tests (CVLT). Der semantische Bereich umfasst das Allgemeinwissen, Wissen um generelle Zusammenhänge oder auch Grammatik. Das implizite Gedächtnis umfasst den unbewussten, prozeduralen Anteil des Gedächtnisses. (Wenz 1998, Gabrieli et al. 1998).

Des Weiteren wird eine Zeitachse beschrieben, die eine Unterscheidung in ein kurzfristig-primäres und langfristig-sekundäres Gedächtnis vorsieht. Im kurzfristigen Speicher verbleiben bis zu sieben Einheiten zwischen 30 Sekunden und einer Minute. Alles darüber hinaus Gehende befindet sich im nahezu unbegrenzt großen Langzeitgedächtnis (Wenz 1998, Gabrieli et al. 1998).

Die dritte Dimension des Gedächtnisses bezieht sich auf die Lang- und Kurzzeitgedächtnis verknüpfenden, aufeinander folgenden Prozessen:

- multisensorische Informationsaufnahme
- Konsolidierung oder Lernen (Informationsübertragung in langfristige Speicher, Enkodierung), oder aber Vergessen
- Ablagerung (Retention)
- Abrufen (Retrieval) bei Bedarf

Die Konsolidierung hängt dabei sowohl von der Wiederholung (Rehearsal) der Informationen und der Qualität der Enkodierung, also der Tiefe der Verarbeitung ab (Wenz 1998, Gabrieli et al. 1998). Enkodieren beinhaltet die Umwandlung wahrgenommener Ereignisse in ein anhaltendes neurophysiologisches Korrelat (Kapur et al. 1996). Das Wiederabrufen bezieht sich auf die Reaktivierung des Gespeicherten, also des Ortes, der die Information gewissermaßen repräsentiert (Deckersbach et al. 2004).

Zu den am deklarativen Gedächtnis beteiligten Hirnregionen zählen der mediale und posteriore Temporallappen (Enkodierung, Konsolidierung), der frontale Kortex (Retrieval), das Striatum und der Gyrus cinguli. Generell ist die Aufnahme neuer Informationen (Enkodierung) bei euthymen (d.h. es besteht keine signifikante (hypo-) manische oder depressive Symptomatik) Patienten mehr als das Behalten bereits eingprägten Materials (Retention) beeinträchtigt (Robinson und Ferrier 2006, Bearden et al. 2006). Ergänzend hierzu hat sich herausgestellt, dass vor allem das verzögerte verbale Gedächtnis, d.h. die Fähigkeit des Erinnern oder Wiedererkennens von Wörtern nach längerer Unterbrechung, durch viele manische Episoden beeinträchtigt wird. Dies lässt auf den negativen Einfluss der Manie besonders auf die Informationsretention schließen (Robinson und Ferrier 2006).

### **1.3. Neurokognition und Lithium**

#### **1.3.1. Neurokognitive Veränderungen im Erkrankungsverlauf**

Schätzungen besagen, dass 30-50% der weitgehend in Remission befindlichen Patienten ihr prämorbid funktionelles Niveau nicht wieder erreichen. Es bestehen häufig Einschränkungen in den Bereichen der sozialen, beruflichen und kognitiven Funktionsfähigkeit. Das insgesamt bestehende Funktionsniveau scheint hierbei mit dem Ausmaß und der Schwere der neurokognitiven Einschränkungen zu korrelieren: Je höher die kognitive Beeinträchtigung, desto größer sind die allgemein zu verzeichnenden Funktionseinschränkungen (Martinez-Aran 2004b). Als ein Teilbereich kognitiver Leistungen gelten besonders Dysfunktionen des

verbalen Gedächtnisses als ein Prädiktor für das psychosoziale Outcome euthymer bipolarer Patienten (Tohen et al. 2009).

Die kognitiven Defizite im Rahmen der BD wurden in relativ großem Umfang erforscht und stellen somit ein in allen Phasen der bipolaren Erkrankung anerkanntes Problem dar (Mahli et al. 2004). Studien dazu speziell bei euthymen bipolaren Patienten zeigen Einschränkungen in folgenden sechs Teilbereichen:

- **verbales deklaratives Gedächtnis** (Cavanagh et al. 2002, Bearden et al. 2001, Robinson und Ferrier 2006) (für Einzelheiten siehe Kapitel 1.2. Gedächtnis)
- **visuelles Gedächtnis** (Deckersbach et al. 2004a)
- **exekutive Funktionen** als Ausdruck einer Beteiligung des Frontalkortex: dieser Begriff fasst Arbeitsgedächtnis (Watson et al. 2006) Planen, Reaktionsinhibition (Bearden et al. 2001, Quarashi und Frangou 2002, Thompson et al. 2005), Motivation, Selbst-Regulation (Van Gorp et al. 1998, Ferrier et al. 1999, Clark et al. 2002, Deckersbach et al. 2004a, Martínez-Aran et al. 2004a+b, Zalla et al. 2004, Fossati et al. 2004) und kognitive Flexibilität (Zubieta et al. 2001, Bora et al. 2005) zusammen.
- **Aufmerksamkeit und Konzentrationsvermögen** (Thompson et al. 2005, Clark et al. 2005)
- **psychomotorische Geschwindigkeit** (Robinson et al. 2006)
- **visuell-räumliches Erkennungsvermögen**

Unter den oben genannten kognitiven Veränderungen sind das verbale Gedächtnis und die exekutiven Funktionen am stärksten betroffen. Sie lassen sich bei BD Typ I und II nachweisen. Für den Typ I trifft dies jedoch in stärkerem Ausmaß zu (Torrent et al. 2006). Wenngleich die Ausprägung kognitiver Defizite in symptomatischen Phasen stärker ist, bleiben sie jedoch besonders bei Patienten mit folgenden Risikofaktoren auch in euthymen Phasen bestehen:

- Auftreten psychotischer Symptome

- frühes Erkrankungsalter
- fortgeschrittenes Alter (Bearden et al. 2001)

Aus den Ergebnissen einer aktuellen Meta-Analyse lässt sich weiterhin schließen, dass womöglich ein eingeschränktes verbales Gedächtnis und psychomotorische Verlangsamung besonders mit einem frühen Erkrankungsbeginn vergesellschaftet sind (Bora et al. 2009).

Sowohl während der ersten Episode als auch im anschließend euthymen Zustand lassen sich bereits kognitive Funktionseinschränkungen beobachten (Bora et al. 2008, Tohen et al. 2003, Tohen et al. 2000). Jedoch korreliert die Verschlechterung des kognitiven Funktionsniveaus bipolarer Patienten besonders mit der Anzahl erlittener Episoden (Bearden et al. 2001). Der Einfluss der Anzahl manischer Episoden überwiegt den der depressiven Episoden.

Die Manie betreffend ist die Korrelation nachgewiesen für verbales Gedächtnis (Van Gorp et al. 1998, Clark et al. 2002, Cavanagh et al. 2002, Deckersbach et al. 2004b, Martinez-Aran et al. 2004a), Aufmerksamkeit (Clark et al. 2002), exekutive Funktionen (Van Gorp et al. 1998, Zubieta et al. 2001, Goswami et al. 2006) und psychomotorische Geschwindigkeit (Bora et al. 2007).

Die bipolare Depression betreffend ist dies nachgewiesen für verbales Gedächtnis (Clark et al. 2002, Deckersbach et al. 2004b), exekutive Funktionen (Zubieta et al. 2001, Clark et al. 2002, Thompson et al. 2005), Arbeitsgedächtnis (Clark et al. 2002), nicht-verbales Gedächtnis (Deckersbach et al. 2004b) und psychomotorische Geschwindigkeit (Bora et al. 2007).

Der Abfall des neurokognitiven Funktionsniveaus ist ebenso mit zunehmender Erkrankungsdauer zu beobachten. Dies wurde für die folgenden Untergruppen nachgewiesen: Verbales Gedächtnis (Clark et al. 2002,

Cavanagh et al. 2002, Deckersbach et al. 2004b, Martinez-Aran et al. 2004a), exekutive Funktionen (Clark et al. 2002, Frangou et al. 2005; Thompson et al. 2005, Torrent et al. 2006), psychomotorische Geschwindigkeit (Martinez-Aran et al. 2004a, Torrent et al. 2006, Bora et al. 2007) und Arbeitsgedächtnis (Torrent et al. 2006). Für die generelle neurokognitive Funktionsfähigkeit hingegen ist keine Verschlechterung im Verlauf der Erkrankung beschrieben (Donaldson et al. 2003).

Eine groß angelegte dänische Fallregisterstudie berichtete, dass mit jeder Episode einer unipolar depressiven oder bipolaren Störung das Risiko, an Demenz zu erkranken, um 6 % steigt (Kessing und Andersen 2004). Einer der Ansätze zur Erklärung dieser Assoziation beschreibt affektive Störungen als Risikofaktor für eine sehr frühe klinische Manifestation der Demenz. Ein anderes Modell nimmt affektive Erkrankungen mit einhergehendem neuronalen Zellverlust und kompromittierter hippocampaler Neurogenese (Kempermann und Kronenberg 2003) als zugrunde liegende Ursache für dementielle Syndrome an (Pfennig et al. 2007). Diese These unterstützend, beschreiben Rapp et al., dass post mortem im Hippokampus von Alzheimer-Patienten mit depressiven Episoden in der Vorgeschichte signifikant höhere Raten der für Alzheimer spezifischen neuronalen Veränderungen zu finden waren als im Hippokampus von Alzheimer-Patienten ohne Depression (Rapp et al. 2006).

Des Weiteren beeinflussen subklinische Symptome, insbesondere unterschwellige depressive Symptome, die neuropsychologische Leistungsfähigkeit im negativen Sinne (Martínez-Arán et al. 2004a).

Durch Studien mit eineiigen und zweieiigen Zwillingen, von denen jeweils einer an BD erkrankt war, erkannte man kognitive Einschränkungen auch bei den gesunden Geschwistern (Gourovitch et al. 1999, Christensen et al. 2006). Diskutiert wird auch, ob diese Einschränkungen einen Endophänotyp darstellen und auf eine genetische Vulnerabilität und Vererbbarkeit hinweisen (Bora et al. 2008). In einer aktuellen Meta-Analyse zum Thema wird die besondere Rolle der exekutiven Funktionen als Endophänotyp der BD

herausgestellt. Hierbei kann eine eingeschränkte Reaktionsinhibition (die Fähigkeit, unangemessene Reaktionen in einer bestimmten Situation zu unterdrücken) als stärkster potentieller Endophänotyp bezeichnet werden. Ebenso gelten die Leistungsfähigkeit in den Bereichen Set Shifting (die Fähigkeit, kognitive Strategien bei Bedarf schnell umzustellen), verbales Gedächtnis und anhaltendes Konzentrationsvermögen als mögliche Endophänotypen der BD.

Dies bedeutet für die Variable verbales Gedächtnis im Einzelnen also eine nachweisbar eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit sowohl bei euthymen Patienten als auch deren Erstgradangehörigen (Bora et al. 2009).

Die kognitiven Symptome werden zudem durch Ko-Morbiditäten beeinflusst. Untersucht ist die Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHD) in Bezug auf die Verschlechterung exekutiver Funktionen (Pavuluri et al. 2006). Angststörungen scheinen kognitive Funktionen und besonders das verbale Gedächtnis weiter zu beeinträchtigen (Deckersbach et al. 2004b, Bearden et al. 2007).

Bezüglich einer Beeinflussung der Kognition durch verabreichte Psychopharmaka ist die Studienlage sehr widersprüchlich. Die Mehrzahl der untersuchten Patienten erhalten mehrere psychotrope Medikamente gleichzeitig, zudem sind die Therapieregime aufgrund großer Heterogenität untereinander nicht vergleichbar. Eine Aussage, einzelne Substanzen betreffend, ist daher oft gar nicht möglich.

### **1.3.2. Hirnstrukturelle Korrelate der neurokognitiven Veränderungen**

Die beschriebenen neurokognitiven Einschränkungen sind höchstwahrscheinlich mit Veränderungen präfrontaler Gehirnareale und im limbischen System assoziiert: Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Veränderungen scheinen sich vornehmlich im präfrontalen Kortex (PFC), der sich in einen dorsalen, ventralen und orbitalen präfrontalen Kortex unterteilen lässt, im anterioren Cingulacortex (ACC), in der Amygdala und weniger

eindeutig auch im Hippokampus nachweisen. Die drei letzt genannten Strukturen sind Teil des sogenannten limbischen Systems.

- Der PFC zeigt eine Volumenreduktion und verminderte Aktivitätsmuster während Depression und Manie; letztere sind bei klinischer Besserung rückläufig (Haldane und Frangou 2004).
- Morphologische Veränderungen des ACC sind weniger gut belegt, Volumenreduktion scheint beschränkt auf Patienten mit familiärer Vorbelastung für BD. Aktivitätsverstärkungen wurden jedoch wiederholt sowohl für manische als auch depressive Episoden beschrieben. Zudem ist eine Verminderung der Interneuronendichte in diesem Bereich belegt (Haldane und Frangou 2004).
- Untersuchungen der Amygdala zeigen eine Volumen- und Aktivitätszunahme während depressiver Phasen, die jeweils auch im euthymen Zustand anhalten (Haldane und Frangou 2004).

Eine gängige Deutung dieser Ergebnisse besteht in der Annahme, dass der primäre pathophysiologische Fokus der BD in der Interaktion zwischen orbitalem/ ventralem PFC und Amygdala liegt. Der hemmende Einfluss des orbitalen PFC ist gestört, was zur Volumen- und Aktivitätszunahme der Amygdala bei gleichzeitiger Volumen- und Aktivitätsabnahme des PFC führt. Durch die Überaktivität der Amygdala und folgender Überreizung des ACC via Interneurone ließe sich erklären, wie es während akuter Krankheitsphasen zur einer Aktivitätszunahme in diesem Bereich kommt (Haldane und Frangou 2004).

- Volumenveränderungen des Hippokampus werden in den meisten Studien mit bildgebenden Untersuchungsverfahren nicht beschrieben. Lediglich für bipolare Patienten im Kindesalter, psychotische und medikamentös nicht vorbehandelte bipolaren Patienten gibt es Hinweise auf Volumenveränderungen (Brambilla et al. 2008, Frey et al. 2007). Studien mit funktionell bildgebenden Verfahren konnten dort jedoch veränderte Aktivitätsmuster im Hippokampus unter anderem während Tests zur Gedächtnisfunktion beschreiben (Deckersbach et

al. 2006, Frey et al. 2007). Zudem wurde aus post mortem Daten gefolgert, dass eine dysregulierte glutamaterge und GABAerge Neurotransmission im Hippokampus bei bipolaren Patienten angenommen werden kann (siehe 1.3.5. Wirkmechanismen von Lithium auf neuronaler Ebene) (Frey et al. 2007).

Der Hippokampus ist neben dem olfaktorischen System der einzige Ort lebenslanger adulter Neurogenese (Ehninger und Kempermann 2008, Eriksson et al. 1998, Abrous et al. 2005), so dass Zellverlust in diesem Bereich die neuronale Plastizität stark beeinträchtigt. Dadurch wird wiederum die Reaktions- und Anpassungsfähigkeit auf neue Umweltreize und Anforderungen, wie in affektiven Störungen beobachtbar, stark herabgesetzt (Kempermann und Kronenberg 2003). Es wird zudem diskutiert, ob die Neurogenese zur Funktion des Hippokampus an sich beiträgt, und ob eine Korrelation zwischen dem Umfang adulter Neurogenese und Hippokampus-abhängigem Lernen und Gedächtnis besteht (Kitabatake et al. 2007). An diesen Stellen wird eine mögliche Verbindung zum therapeutischen Effekt stimmungstabilisierender Medikamente, wie zum Beispiel Lithium, angedeutet (Silva et al. 2008).

Es bestehen konkrete Bezüge zwischen einzelnen Gehirnregionen und dem deklarativen Gedächtnis: Strategische oder exekutive Funktionen des Gedächtnisses sind im präfrontalen Kortex angesiedelt (Bearden et al. 2006). Defizite des deklarativen Gedächtnisses zeigen potentielle Assoziationen mit neurophysiologischen und neuroanatomischen Veränderungen in frontalen und temporalen Gehirnregionen (Deckersbach et al. 2004b, Soares 2003).

Der mediale Temporallappen hat großen Anteil an Enkodierung und Konsolidierung von Gedächtnisinhalten. Je schlechter die Durchblutung im posterioren Temporallappen, desto geringer sind die Gedächtnisleistungen und verbales Lernen in entsprechenden Testverfahren. Dies weist auf die Beteiligung des Temporallappens bei Untersuchungen des deklarativen Gedächtnisses (z.B. CVLT) hin. Eventuelle Störungen frontaler Funktionen

(Retrieval) können mit Hilfe des CVLT ebenso abgebildet werden (Benabarre et al. 2005).

### 1.3.3. Neuropsychologische Testverfahren

Wie vorangehend beschrieben, leiden bipolare Patienten im Verlauf der Erkrankung zunehmend unter neurokognitiven Einschränkungen. Dies lässt sich durch das Untersuchen folgend genannter Unterfunktionen nachweisen. Die in Tabelle 1 aufgeführten Testverfahren sind hierbei etabliert.

Tabelle 1 : *Messen des neurokognitiven Status*

<u>Parameter</u>	<u>Test</u>
Allgemeine Intelligenz	WAIS, WAIS-R, NART
Aufmerksamkeitsspanne	WAIS-R: Zahlennachsprechen, TMT: Teil A und B, CPT, SCWT, SPAN
Verbales Gedächtnis	CVLT, RAVLT, WMS und WMS-R
Nonverbales Gedächtnis	ROCFT: recall trails score, WMS, WMS-R, BVRT: recall trials
Räumliches Vorstellungsvermögen	WAIS-R: Mosaiktest
Exekutive Funktionen	WCST, verbal fluency test, TOL

(Qurashi und Frangou 2002)

Im Rahmen der Dissertation soll eine Reihe dieser Tests zur Überprüfung der aufgestellten Hypothese genutzt werden.

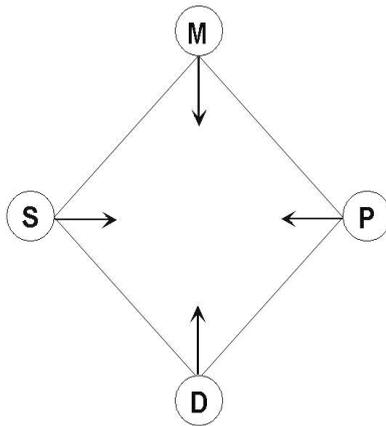
### 1.3.4. Medikamentöse Therapie (Schwerpunkt Lithium)

Die medikamentöse Behandlung bipolarer Störungen wird in eine Akut- und Phasenprophylaxe unterteilt (Tohen et al. 2009). In Abbildung 3 sind die Phasen dieses Therapiekonzeptes auf der x-Achse dargestellt. Die durchgehende, schwarze Linie beschreibt den Krankheitsverlauf mit begleitender, erfolgreicher Therapie. Der Behandlungsbeginn liegt in dieser Darstellung exemplarisch in der depressiven Episode. Ein erstes Ansprechen in der bzw. auf die Akutbehandlung wurde mit X gekennzeichnet. Nichtsdestotrotz kann sowohl vor als auch nach Erreichen einer



In Abbildung 4 werden die einzelnen Aspekte der Behandlung, auch Pole genannt, im konkreten Erkrankungsschub dargestellt. Auch im Rahmen der Akutbehandlung nimmt Lithium, wie im folgenden Text dargelegt, eine herausragende Stellung ein.

Abbildung 4: Hauptziele bei der Behandlung bipolarer Störungen



M = Manischer Pol, D = Depressiver Pol, S = Suizidalität, P = Psychotische Merkmale

(aus Greil und Kleindienst 2003)

Das 1817 entdeckte Leichtmetall Lithium wurde medizinisch erstmals 1850 erfolglos gegen Gicht und Infektionskrankheiten eingesetzt. Erst 1949 beschrieb der australische Psychiater John Cade die antimanische Wirkung von Lithiumsalzen (Cade 1949). Lithium wird bei bipolaren Patienten sehr effektiv in der Akut- und Langzeittherapie eingesetzt (Grunze et al. 2010). Neben der antimanischen, antidepressiven, stimmungstabilisierenden und phasenverhindernden Wirkung ist Lithium ebenfalls in der Verhinderung suizidalen Verhaltens (Müller-Oerlinghausen et al. 2003, Maj 2003, Young und Hammond 2007) wirksam. Es wird bei Langzeiteinnahme von einer ca. 80%igen Suizidrisikoreduktion gesprochen (Young und Hammond 2007). Als Erklärungsmodell dient weniger die eingeschränkt antidepressive Wirkung als viel mehr der Einfluss auf impulsives und aggressives Verhalten (Baldessarini et al. 2006). Lithium gewährleistet die Behandlung drei der vier beschriebenen Pole, als Überblick in Tabelle 1 festgehalten.

Tabelle 2: *Wirkung von Lithium in der Behandlung bipolarer Störungen*

- antimanisch
- antidepressiv: als Potenzierung der Wirkung eines Antidepressivums
- prophylaktisch gegen Depression
- prophylaktisch gegen Manie
- prophylaktisch gegen Suizid (adaptiert aus Greil und Kleindienst 2003)

Auch aktuelle Studien beweisen erneut die bekannte Wirksamkeit der Lithiumtherapie als Phasenprophylaxe der bipolaren Störung: Licht et al haben gezeigt, dass Lithium als Monotherapie im Rahmen der Phasenprophylaxe die gleiche Wirksamkeit wie Lamotrigin als Monotherapie aufweist (Licht et al. 2010). Die BALANCE-Studie (Geddes et al. 2010) konnte keinen Vorteil für die Kombinationstherapie (Lithium plus Valproat) gegenüber einer Lithiummonotherapie aufzeigen. Sowohl die beschriebene Kombination als auch Lithiummonotherapie waren als Phasenprophylaxe effektiver als die Valproatmonotherapie.

Beim Einsatz von Lithium sind zum einen der recht enge therapeutische Serumspiegel (von min. 0,6-0,8 mmol/l bis max. 0,8-1,0 mmol/l) als auch diverse leichte und schwerwiegende Nebenwirkungen zu beachten. Es kann zu Durstgefühl, Übelkeit, Diarrhö, Geschmacksstörungen, Muskelschwäche und Erschöpftsein kommen (Macritchie und Young 2004). Die akute Lithiumintoxikation zeigt sich unter anderem durch Parkinsonismus und Chorea, was im Verlauf zu Bewusstseinstörung, Krampfanfällen, Koma und Tod führen kann. Ebenfalls besteht die Gefahr, Faszikulationen, Hyperreflexie und Inkontinenz zu entwickeln. Potentielle bleibende neurologische Schäden umfassen zerebelläre Ataxie und periphere Neuropathie (Macritchie und Young 2004). Langfristige mögliche Folgen umfassen den nephrogenen Diabetes insipidus (Markowitz et al. 2000), eine Schilddrüsendysfunktion, meist als Hypothyreoidismus, Psoriasis und Akneexazerbation (Macritchie und Young 2004, Young und Hammond 2007). Daher ist im Rahmen einer Behandlung mit Lithium ein enges Monitoring des Lithium-Serumspiegels

sowie entsprechender Blutwerte zur Früherkennung einiger der beschriebenen Nebenwirkungen obligat.

Ein besonders wichtiger Aspekt bei der Verwendung von Lithium ist die hohe Rückfallanfälligkeit in eine neue Episode der Erkrankung (Suppes et al. 1991) und die erhöhte Gefahr für suizidales Verhalten nach Absetzen (Gonzalez-Pinto et al. 2006). Daher wird eine Lithiumtherapie nur im Zuge eines engmaschig monitorierten Absetzversuches eingestellt.

### **1.3.5. Wirkmechanismen von Lithium auf neuronaler Ebene**

Die genauen biochemischen Veränderungen und Einflüsse auf neuronaler Ebene, die die klinisch beobachtbare Wirksamkeit von Lithium erklären, sind Gegenstand anhaltender Forschung. Wahrscheinlich ist vor allem der Einfluss auf die Neurotransmission von entscheidender Bedeutung (Goodwin und Jamison 1990, Gilman et al. 1990, Shaldubina et al. 2001). Lithium scheint ein neues Gleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Transmittersystemen herzustellen. Insbesondere das Zusammenspiel der monoaminerg und cholinerg vermittelten Vorgänge wird neu adjustiert. Die stimmungstabilisierende Lithiumwirkung ist also am besten über den erzielten Gesamteffekt in diesem Bereich zu erklären (Jope 1999).

**Serotoninerges System:** Es ist die Erhöhung der 5-HT(Serotonin)-Konzentration im synaptischen Spalt, ausgelöst durch eine Hemmung von Autorezeptoren an 5-HT-Neuronen, zu beobachten. Diese Hemmung unterbricht die physiologische, negative Feedback-Schleife durch freigesetztes Serotonin. Dies dient bisher als Erklärungsmodell für die antidepressive Wirkeigenschaft von Lithium:

- Inhibition der 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptoren, (Treiser et al. 1981, Haddjeri et al. 2000)
- Lithiumspezifische Inhibition der 5-HT<sub>m</sub>-Autorezeptoren (Massot et al. 1999, Redrobe und Bourin 1999).

**Glutamaterges System:** Eine Verminderung der Glutamat-Konzentration im synaptischen Spalt über Verstärkung und Stabilisierung der Wiederaufnahme in präsynaptische Neuronen wird nach längerer Lithiumexposition beschrieben. Die exzitatorischen Effekte dieses Neurotransmitters werden auf diese Weise abgeschwächt. Dadurch könnte der antimanische Effekt einer Lithium-Therapie hervorgerufen werden (Dixon und Hokin 1998).

**Monoaminerges System:** Die depolarisationsinduzierende Freisetzung von Norepinephrin (NE) scheint bei manischen Patienten unter Lithiumtherapie gehemmt und bei depressiven Patienten erhöht zu sein (Greenspan et al. 1970, Beckmann et al. 1975, Bowers et al. 1977). Dies lässt sich unter anderem über die Desensibilisierung der präsynaptischen  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren an peripheren sympathischen Nervenendigungen erklären (Manji et al. 1991). Ebenso ist die Blockade der  $\beta$ -adrenergen Rezeptor-Hypersensibilität nach präsynaptischer NE-Entleerung beschrieben (Risby et al. 1991, Lenox et al. 1998). Hypoadrenerge Zustände gelten als depressionsfördernd, hyperadrenerge Zustände als maniefördernd (Janowsky et al. 1972, Bymaster und Felder 2002).

**Cholinerges System:** Die Erhöhung der Acetylcholin-Synthese, Acetylcholin-Wiederaufnahme und der synaptischen Verarbeitung wurde in Tierstudien mit Lithium nachgewiesen. In Zellkulturstudien konnte beobachtet werden, dass die Expression von sogenannten muskarinergen M3 Rezeptoren unter Lithium zunimmt, die der M2 Rezeptoren nimmt ab. Hypercholinerge Zustände gelten als depressionsfördernd, hypocholinerge Zustände als maniefördernd (Janowsky et al. 1972, Bymaster und Felder 2002).

**Dopaminerges System:** Aus Tierstudien kann gefolgert werden, dass chronische Lithiumgabe womöglich die durch den D2-Dopamin-Rezeptor vermittelte Verhaltensreaktion abschwächen kann (Fazli-Tabaei et al. 2002).

Es wird ein Zusammenhang zwischen BD Typ I und einer COMPT (Catechol-O-Methyltransferase)-Gen Variation hergestellt. Das COMPT-Gen spielt eine wichtige Rolle im Dopamin- und Noradrenalinmetabolismus des Menschen.

Burdick et al. berichten, dass die SNP (Single Nucleotide Polymorphism) Variante rs165599 in ihrer homozygoten Ausprägung zum Einen mit der Erkrankung an sich und zum Anderen mit Einschränkungen präfrontaler Aspekte verbalen Lernens bei BD Patienten und gesunden Probanden assoziiert ist (Burdrick et al. 2007).

## 2. HERLEITUNG DER FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESE

### 2.1. Mögliche Neuroprotektion durch Lithium in vitro

Es mehren sich Hinweise auf potentiell neuroprotektive Effekte von Lithium, die größtenteils aus Tier- und Zellkulturstudien stammen. Eine Behandlung mit Lithium scheint einen robusten neuroprotektiven Effekt gegen eine Vielzahl schädigender Ereignisse, wie glutamaterge Schäden, Ischämie, Neurodegeneration und oxidativen Stress zu vermitteln (siehe auch 1.3.5. Wirkmechanismen von Lithium auf neuronaler Ebene). Die Auswirkungen der Lithiumtherapie schließen die Verhinderung von Zellschäden und -verlust sowie in einigen Fällen eine Wiederherstellung nach Schäden ein (Nonaka und Chuang 1998, Nonaka et al. 1998, Hashimoto et al. 2002). Einzelheiten hierzu sind besonderes für die folgenden neuronalen Mechanismen bekannt:

**Verhinderung von Apoptose:** Die chronische Lithium-Therapie bewirkt die quantitativ veränderte Transskription pro- und antiapoptotischer Faktoren. Daraus ergeben sich Hinweise für den Nutzen einer Lithium-Therapie bei neurodegenerativen Erkrankungen (Shaldubina et al. 2001).

- Erhöhung der Bcl2 (B-cell lymphoma/leukemia-2 protein)-Konzentration als zytoprotektivem Faktor (Chen et al. 1999b)
- Hemmung der proapoptotischen Faktoren p53 und Bax (Chen und Chuang 1999)

**Erhöhung der Neurotrophin-Expression:** Glykogensynthetasekinase (GSK-3 $\beta$ ) ist an Signaltransduktionskaskaden und der Regulation von neuronaler Apoptose und synaptischer Plastizität beteiligt (Gould et al 2005). Durch Modulation der GSK-3 $\beta$ -Aktivität konnten tierexperimentell sowohl antimanische als auch antidepressive Effekte beobachtet werden (Scheuch und Priller 2005). Der neuroprotektive Effekt des Lithium unter anderem über eine GSK-3-Inhibition und der damit einhergehenden Veränderung der Genexpression von z.B. BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) erklärt (Chuang et al. 2002). Die Reduktion von BDNF bei Depression ist beschrieben. Eine erhöhte BDNF-Expression unter Therapie unter anderem mit Mood Stabilizern (z.B. Lithium) wurde ebenfalls nachgewiesen (Scheuch und Priller 2005). Möglicherweise führt bei affektiven Störungen ein Mangel an Neurotrophinen zu einer eingeschränkten Plastizität des Gehirns, welche eine inadäquate hirnstrukturelle und funktionelle Adaption, zum Beispiel auf Stress, bedingt und die neuroprotektive Lithiumwirkung erklären könnte.

Im Rahmen dieser Beobachtungen wird auch den in Tabelle 3 aufgeführten Mechanismen auf Zellebene Bedeutung beigemessen:

Tabelle 3: *Übersicht zu zellulären Mechanismen der Lithium vermittelten Neuroprotektion*

<u>Veränderungen des Zellmetabolismus durch Lithium</u>	<u>Bedeutung dieser Veränderungen auf Zellebene</u>
Konzentrationserhöhungen N-acetyl-aspartat (NAA)	Als Marker für Vitalität und Funktionalität bekannt, so dass Erhöhung als neurotropher Effekt gewertet wird (Moore et al. 2000)
Regulation von Myo-Inositol, Proteinkinase, Pk-3K/Akt, MAPK und über Calcium vermittelte Signalübertragungswege	Inhibition der GSK-3 $\beta$ , somit verminderte Inhibition der CREB durch GSK (Yuan et al. 2001, Chen et al. 1999a)
erhöhter Aktivität des CREB	Zusammenhang mit Lernen, neuronaler Plastizität und Zellüberleben gesehen wird und zur Induktion der Genexpression des humanen Proto-onkogens Bcl-2 führt (Yuan et al. 2001, Chen et al. 1999)
Verminderung NMDA-assoziiertes glutamaterger Einflüsse	Verminderung Exzitotoxizität (Nonaka und Chuang 1998, Nonaka et al. 1998, Hashimoto et al. 2002)
Verhinderung der Akkumulation von $\beta$ -Amyloid-Peptiden	Überproduktion von Amyloid Präkursorproteinen im Zusammenhang mit Morbus Alzheimer führen (Phiel et al. 2003)
Antagonisierung der vinca Alkaloid Neurotoxizität	Führt zu peripherer Neuropathie und Muskelschäden. (Petrini et al. 1999)
Unterbinden der tau-Hyperphosphorylierung	
Zunahme des graue Substanz- und Hippokampus-Volumens (Moore et al. 2000, Beyer et al. 2004)	

### 2.2. Mögliche Neuroprotektion durch Lithium in vivo

Ein 2007 durchgeführter Review der Studienlage kam zu dem Schluss, dass die Datenlage zur Neurotoxizität oder Neuroprotektion durch Lithium bisher unklar bzw. widersprüchlich ist (Fountoulakis et al. 2007). Es ist wenig über potentielle neuroprotektive Effekte bei mit Lithium behandelten bipolaren Patienten bekannt.

Studien deuten an, dass eine längerfristige Lithiumtherapie möglicherweise zuvor berichtete neurokognitive Veränderungen korrigieren kann (Bauer et al. 2003, Manji et al. 2003). Letendre und Kollegen berichteten erste Daten von 8 HIV-positiven Patienten, bei denen eine 12-wöchige Lithiumbehandlung die vorher bestehenden HIV-assoziierten, neurokognitiven Einschränkungen signifikant verringern konnte (Letendre et al. 2006). Eine weitere Pilotstudie an 13 HIV-Patienten, die über 10 Wochen täglich Lithium erhielten, konnte eine Tendenz aufzeigen, nach der die Studienteilnehmer anschließend bessere Ergebnisse in neuropsychologischen Tests erreichten. Es ergaben sich außerdem mittels Neuroimaging Hinweise darauf, dass Lithium die ZNS Schäden im Rahmen der HIV-Infektion abmildern kann (Schiffito et al. 2009).

Der Einfluss von Lithium auf das Risiko, an Demenz zu erkranken, wird von Nunes et al. berichtet: Obgleich ältere Patienten mit BD ein erhöhtes Risiko haben, an Morbus Alzheimer zu erkranken, zeigte sich für BD-Patienten unter Lithiumtherapie die gleiche Demenz-Prävalenz wie für die untersuchte Kontrollgruppe (Nunes et al. 2007). Es wird vermutet, dass Lithium über einen Einfluss auf die neuronale Plastizität, insbesondere im Hippokampus, diese Effekte erzielen kann (Manji et al. 2000).

Die Ergebnisse dieser Studien begründen in ihrer Zusammenschau die Notwendigkeit verstärkter klinischer Forschung zu Lithium und Neurokognition am Menschen.

### **2.3. Fragestellung**

Die Fragestellung dieser Dissertation ist, ob, bezogen auf die neurokognitive Leistungsfähigkeit, ein Unterschied zwischen Patienten mit Lithium-Langzeitbehandlung, Patienten ohne Lithiumbehandlung und gesunden Kontrollen besteht. Dies wird differenziert für verschiedene Kognitionsbereiche untersucht.

### **2.4. Hypothese**

Bipolare Patienten, die eine Lithiumlangzeitbehandlung erhalten, sind im Vergleich zu Patienten ohne eine solche Lithiumtherapie weniger neurokognitiv eingeschränkt und weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollen keine unterschiedlichen Testergebnisse auf.

### **3. MATERIAL UND METHODEN**

#### **3.1. Studiendesign**

Die verwendeten Patienten- und Probandendaten stammen aus einer multizentrischen Querschnittsstudie der IGSLI-Gruppe (The International Group For The Study of Lithium Treated Patients), welche in Deutschland (Berlin und Dresden), Österreich (Neunkirchen), Kanada (Halifax) und Polen (Poznan) durchgeführt wurde.

#### **3.2. Untersuchte Gruppen und Rekrutierung**

Es wurden drei Personen-Gruppen untersucht:

- (1) Bipolare Patienten mit einer kumulativen Lebenszeit-Lithiumtherapie von bereits mindestens 24 Monaten, aktuell fortdauernd (im Folgenden bezeichnet als Lithium-Gruppe)
- (2) Bipolare Patienten mit einer kumulative Lebenszeit-Lithium-Therapie von weniger als 3 Monaten, mindestens 24 Monate zurückliegend (im Folgenden bezeichnet als Nicht-Lithium-Gruppe)
- (3) Neuropsychiatrisch gesunde Kontrollpersonen

Die Rekrutierung der Patienten an den verschiedenen Studienzentren erfolgte vornehmlich über die Spezialsprechstunden für bipolare Störungen. Des Weiteren wurden niedergelassene Psychiater und Nervenärzte schriftlich kontaktiert und gebeten, geeignete Patienten auf die Studie anzusprechen. Im Zuge dessen erfolgte am Campus Charité Mitte eine Informationsveranstaltung zur Studie und bipolaren Störungen an sich. Potentielle Patienten wurden für die Screening-Untersuchung kontaktiert und nach umfassender Aufklärung über die Studie um ihr Einverständnis zur Teilnahme gebeten. Neuropsychiatrisch gesunde Kontrollpersonen wurden über Aushänge in Kliniken und Universitäten ebenfalls entsprechend rekrutiert und aufgeklärt.

Die Studie wurde der Ethikkommission aller teilnehmenden Zentren vorgestellt und erhielt ein positives Votum.

### **3.3. Ein- und Ausschlusskriterien**

#### **3.3.1. Einschlusskriterien für Patienten**

Voraussetzung, um die Studie aufgenommen zu werden, waren für die Lithium- und Nicht-Lithium-Gruppe

- (1) Vorliegen einer Bipolar-I- oder -II-Störung, validiert mittels Structured Clinical Interview for DSM IV (SCID)
- (2) Erkrankungsdauer von mindestens zehn Jahren
- (3) in der Krankheitsvorgeschichte mindestens 5 Krankheitsepisoden, (manische und depressive Episoden zählen)
- (4) seit mindestens vier Monaten euthymer Status, d.h. Fehlen signifikanter Symptome
- (5)  $\leq 6$  Punkte in der Hamilton Depression Rating Scale (HAMD, 17-item Version)
- (6)  $< 5$  Punkte in der Young Mania Rating Scale (YMRS)
- (7)  $\leq 3$  Punkte in der Clinical Global Impressions Scale bipolar (CGI-BP)
- (8) geistige und körperliche Verfassung, die Studienanforderungen erfüllen zu können
- (9) schriftliche Einverständniserklärung

Für die Lithium-Gruppe

- (10) wurde eine mindestens 24 Monate andauernde kumulative Lebenszeit-Lithium-Exposition vorgeschrieben.

Für die Nicht-Lithium-Gruppe

- (11) war zudem eine kumulative Lebenszeit-Lithium-Exposition von weniger als drei Monaten erforderlich, die bereits mindestens 24 Monate zurücklag.

### 3.3.2. Ausschlusskriterien für Patienten

Hinderungsgründe für die Aufnahme in die Studie waren

- (1) > eine Serie Elektrokrampftherapie (EKT, 12 bilaterale Anwendungen) im Verlauf des Lebens
- (2) eine EKT in den letzten 12 Monaten
- (3) co-morbide psychiatrische Erkrankung, es sei denn es handelt sich um eine co-morbide Angst- und/oder Persönlichkeitsstörung, und die bipolare Störung ist die primäre Diagnose
- (4) Substanzmissbrauch in den letzten 6 Monaten
- (5) nicht stabil therapierte somatische Erkrankungen
- (6) schwere somatische Erkrankungen, darunter Tumorerkrankungen, Hirnmetastasen, M. Huntington, M. Parkinson, Multiple Sklerose, Epilepsie, Schlaganfall
- (7) eine Kopfverletzung in der Vorgeschichte
- (8) eine Medikationsänderung in den letzten 3 Monaten
- (9) die aktuelle Einnahme von Clozapin, trizyklischen Antidepressiva oder typischen Antipsychotika
- (10) aktuelle psychotische Symptome und/oder akute Suizidalität
- (11) Metallimplantate und/oder metallische Gegenstände im oder am Körper (parallel durchgeführte MRT-Untersuchungen)

Für die Lithium-Gruppe

- (12) war die Einnahme eines weiteren psychopharmakologischen Wirkstoffs, außer den unter (9) genannten, gestattet.

Für die Nicht-Lithium-Gruppe

- (13) war die Einnahme von zwei psychopharmakologischen Wirkstoffen, außer den unter (9) genannten, erlaubt.

### 3.3.3. Ein- und Ausschlusskriterien für Kontrollen

Nach Durchführung eines Structured Clinical Interview for DSM IV (SCID) und Erhebung weiterer Informationen mittels Fragebogen durften psychiatrische Erkrankungen in der Eigenanamnese nicht vorhanden sein. Die Familienanamnese musste für Angehörige ersten Grades von bipolarer und unipolarer rezidivierender depressiver Störung, Schizophrenie und

schizoaffektiver Störung frei sein. Stattgehabter Suizid eines Erstgradangehörigen war ein Ausschlusskriterium. Der Proband sollte sich in entsprechend guter geistiger und körperlicher Verfassung befinden, die Studienanforderungen erfüllen zu können. Die schriftliche Einverständniserklärung musste vorliegen.

Die drei Gruppen wurden für die Variable Alter so gut wie möglich gematcht.

#### **3.4. Messinstrumente**

Im Rahmen der Dissertation wurden zwei neuropsychologische Testverfahren eingesetzt: An den Englischsprachigen Studienzentren wurden die zuletzt 1981 überarbeitete englische Version (WAIS-R: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revision) und der California Verbal Learning Test (CVLT) benutzt. An den Deutschsprachigen Zentren wurden die auf den WAIS-R aufbauende deutsche Version von 1991 (HAWIE-R, Tewes) sowie ebenfalls der California Verbal Learning Test (CVLT) verwendet.

##### **3.4.1. WAIS-R/HAWIE-R**

Der Test umfasst sechs Untertests im verbalen und fünf Untertests im handlungsbezogenen Teil. Allen Untertests gemeinsam ist der im Verlauf ansteigende Schwierigkeitsgrad der Aufgabenstellung. Einzig im später beschriebenen Zahlen-Symbol-Test bleibt die Problemstellung gleich.

Verbaler Teil: Sie dienen der Beurteilung des theoretischen und sozialen Intelligenz, im Einzelnen des rechnerischen Denkens, der Lern-, Merk- und Konzentrationsfähigkeit durch rein sprachlich vermittelte Aufgaben.

- **Allgemeinwissen:** Mit Hilfe von 29 Fragen wird hier die Aufgeschlossenheit gegenüber der Umwelt überprüft, und ist somit bildungs- und kulturabhängig.
- **Zahlennachsprechen:** Dies wurde zunächst vorwärts, anschließend rückwärts verlangt, um festzustellen, in wie weit der Proband sich von

Ablenkungen aus der Umwelt freimachen kann und akustische Merkfähigkeit besitzt.

- **Wortschatztest:** Er fordert die Umschreibung von 35 Fremdwörtern und gilt somit als sehr gutes Maß für Lernfähigkeit und allgemeine Intelligenz.
- **Rechnen:** In Form kurzer Textaufgaben wird die Fähigkeit zu rechnerischem Denken evaluiert. Der Untertest gilt als gutes allgemeines Intelligenzmaß.
- **Allgemeines Verständnis:** Mit Hilfe von 16 konkreten Fragen zu gesellschaftlichen und sozialen Themen, die zum Teil kurze Situationsschilderungen enthalten, wird die Fähigkeit logische Zusammenhänge erfassen zu können, also der sogenannte „gesunde Menschenverstand“ geprüft.
- **Gemeinsamkeiten Finden:** Zwischen zwei scheinbar ungleichen Gegenständen oder Sachverhalten soll der Sinnzusammenhang erkannt werden. Hintergrund ist die Überprüfung des sprachlichen Abstraktionsvermögens.

Handlungsteil: Sie erlauben eine Aussage bezüglich der praktischen und sozialen Intelligenz, im Einzelnen der Konzentrationsfähigkeit und des räumlichen Vorstellungsvermögens mit Hilfe konkreter Bildergeschichten, Puzzleteilen, Würfeln, Stift und Papier.

- **Bilderergänzen:** Auf 20 nacheinander präsentierten Bildern muss erkannt werden, welches jeweils wichtige Detail fehlt. Es wird die Fähigkeit, wichtige von unwichtigen Details unterscheiden zu können getestet.
- **Bilderordnen:** Es werden zehn Bildersets in jeweils falscher Reihenfolge vorgegeben. Aufgabe ist es, die einzelnen Bilder in eine logische Abfolge zu bringen, so dass sich eine kleine Geschichte daraus ergibt. Hierfür sind soziale Intelligenz und Verständnis sowohl für einzelne Aspekte einer Situation als auch für die Gesamtsituation erforderlich.

- **Mosaiktest:** Mit Hilfe einer Vorlage soll aus Würfeln mit unterschiedlich bedruckten Seiten Muster gelegt werden. Der Untertest gilt als gutes Maß für allgemeine Intelligenz.
- **Zahlen-Symbol-Test:** Ein Konzentrationstest, bei dem jeder Ziffer von 1 bis 10 ein Symbol zugeordnet ist. Unter Zeitdruck muss der Proband dementsprechend unter Kästchen mit Ziffern die dazugehörigen Symbole setzen.
- **Figurenlegen:** Erkennen und Zusammenlegen eines Objektes aus jeweils in bestimmter Anordnung präsentierter Einzelteile. Hier lassen sich Rückschlüsse auf den Arbeitsstil des Probanden und dessen Umgang mit Formen ziehen.

Die Testergebnisse beinhalten somit sowohl einen globalen IQ-Wert als auch die einzelnen IQ-Bestimmungen für verbale (theoretische) und handlungsbezogene (praktische) Intelligenz.

#### 3.4.2. CVLT

Im Folgenden ist ein Testablaufüberblick dargestellt, wobei die Bezeichnung der Testvariablen, so wie sie auch im Ergebnisteil angegeben sind, fett gedruckt am Anfang stehen. Eine Erklärung, welche Aufgabenstellungen dahinter stehen, folgt.

- **Wortliste A:** Aufgabe war es, sich durch das Vorlesen des Untersuchers eine Liste mit 16 Wörtern einzuprägen. Insgesamt wurden die Worte in immer gleicher Reihenfolge fünf Mal vorgelesen.
- **Wortliste A1-5:** Nach jedem Mal wurden vom Probanden möglichst viele dieser Wörter in frei gewählter Reihenfolge wiedergegeben.
- **Wortliste B:** Anschließend wurde zur Ablenkung von Liste A eine neue 16-Wörter lange Liste präsentiert, wonach erneut die freie Wiedergabe aller jetzt eingepprägten Wörter stattgefunden hat.
- **Kurz und lang verzögerte freie Wiedergabe (KVFw, LVFW):** Anschließend war es Aufgabe des Getesteten, alle erinnerten Wörter der ersten Liste vorzutragen. Gleiches wurde nach 20-minütiger Pause verlangt.

- **Kurz und lang verzögerte erleichterte Wiedergabe (KVEW, LVEW):** Nach der freien Wiedergabe erfolgte jeweils ein Durchgang, in dem die vier Kategorien, zu denen jeweils vier der 16 Wörter gehören, vom Untersucher vorgegeben wurden. Der Proband war jetzt aufgefordert, sich nur entsprechend dazugehöriger Wörter zu erinnern.
- **Wiedererkennungstreffer und falsch Positive:** Als letzte Aufgabe des Tests wurde eine weitere Liste vorgelesen, die sowohl Wörter der Liste A und B als auch komplett neue Wörter umfasste. Nach jedem einzelnen dieser musste sich der Patient entscheiden, ob das Wort zur Liste A gehört oder nicht.
- **Diskriminationsindex:**  $[1 - ((\text{Falsch Positiv} + \text{nicht erkannte Wörter}) / 44)] \times 100$ . Diese Variable wird automatisch vom verwendeten Auswertungsprogramm berechnet (Delis 1987).

In Anbetracht der Fülle potentiell zu berücksichtigender Testvariablen soll hier nur auf die wichtigsten eingegangen werden. So wird der Lernprozess (Enkodierung) durch den Unterpunkte „Wortlisten A1, A5, Wortliste A1-5“ ausgedrückt, wobei letzterer als der globalste Gedächtnisparameter des CVLT gilt. Der Abrufprozess (Retrieval) wird unter anderem durch die Wiedererkennungstreffer erfasst. Ein Response Bias, d.h. ein allgemeiner Hang, mit „ja“ zu antworten, lässt sich anhand der falsch Positiv-Werte ablesen. In der vorliegenden Arbeit wurden jene Variablen in die Auswertung und Diskussion einbezogen, die für breitgefächerte Aussagen bezüglich Neurokognition am besten geeignet erschienen (Delis et al. 1987).

Die Dokumentation der Rohdaten erfolgte im Testverlauf handschriftlich, die Auswertung elektronisch, nachdem zeitnah die Angaben auf den Testbögen manuell in das CLVT-Auswertungsprogramm eingegeben worden waren.

### 3.5. Durchführung

Sowohl die Patienten als auch die gesunden Probanden wurden am ersten Studientag von einem Studienarzt (Psychiater) psychiatrisch und körperlich untersucht. Anschließend erfolgte die Blutabnahme, das Ausfüllen des Patienten- bzw. Probandenfragebogens zur weiteren Prüfung der spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Erhebung zusätzlicher klinischer und soziodemographischer Daten. Die Untersuchungen im Einzelnen sind unter 3.6. Ablaufschema aufgeführt. Wenn die Erfüllung aller vorgegebenen Kriterien vom Studienarzt festgestellt werden konnte, wurde die jeweilige schriftliche Einverständniserklärung des Patienten/gesunden Probanden eingeholt.

Zur Gewährleistung einer standardisierten Erhebung der Patienten- und Probandendaten im kanadischen Studienzentrum wurden sowohl CRF als auch Fragebogen vom leitenden Studienzentrum Berlin ins Englische übersetzt, entsprechend validierte Testvorlagen eingefügt und die so vorbereiteten Studienunterlagen dem Studienzentrum dann zugeleitet. Die Anpassung der Unterlagen für das Studienzentrum Poznan erfolgte vor Ort.

Die für die spätere Auswertung bedeutsamen Parameter Bildungsgrad und Erkrankungsdauer wurden mittels Fragebogen erfasst. Zur Feststellung des Bildungsgrades wurde der Patient/Proband gebeten, die jeweilige Anzahl an Ausbildungsjahren und den höchsten Ausbildungsabschluss anhand der folgenden Auflistung anzugeben.

- Kein Schulabschluss/ no high school diploma
- Realschulabschluss/ Abschluss an Polytechnischer Oberschule/ Hauptschulabschluss/ high school diploma
- Abgeschlossen Ausbildung/ Abitur/ college degree/ apprenticeship
- Hochschulabschluss/ university degree

Die Ermittlung der individuellen Erkrankungsdauer des Patienten erfolgte mit Hilfe des NIMH (National Institute of Mental Health) Life Chartings, wonach in graphischer Darstellungsform Erkrankungsbeginn, alle stattgehabten

bipolaren Episoden in chronologischer Reihenfolge und die erfolgte Therapie erfasst werden.

Am zweiten und dritten Studientag fand die standardisierte neuropsychologische Testung statt. Es wurde in immer gleicher Abfolge und mit gleichen Handlungsanweisungen getestet. Zudem wurde vor Beginn der Tests das geforderte Auslassen der morgendlichen Medikation erfragt und darauf hingewiesen, dass neben den bereits eingeplanten bei Bedarf auch zusätzliche Pausen ermöglicht würden. Die fachgerechte Durchführung der Testverfahren wurde in regelmäßigen Abständen durch einen geschulten Psychiater supervidiert. Der Testende war für die Gruppenzugehörigkeit der Patienten (Lithium- oder Nicht-Lithium-Gruppe) verblindet, um einen Untersucher-Bias auf die Testergebnisse zu vermeiden. Die neuropsychologischen Testungen fanden in einem ruhigen Zimmer statt. Aufgrund des zeitlichen Umfangs des WAIS-R/HAWIE-R (1,5 bis 2 Stunden) und damit einhergehender Erschöpfung wurde der CVLT (0,5 bis 1 Stunde) an einem separaten Termin absolviert. Dabei lagen die einzelnen Testtage nach Möglichkeit innerhalb eines Zeitrahmens von nicht mehr als sieben Tagen.

Die Auswertung der Rohdaten für CVLT und HAWIE-R aus dem Zentrum Neunkirchen sowie deren deskriptive und statistische Bearbeitung erfolgten am Zentrum Berlin.

## 3.6. Ablaufschema

Zeitpunkt Untersuchungen	-1	1. ST	2. ST <sup>2</sup>	3. ST <sup>2</sup>
Rekrutierung <sup>1</sup>	✓			
Anamnese: insbesondere für BP und relevante somatische Erkrankungen		✓		
Erfassung relevanter Begleitmedikation und relevanter zurückliegender Medikation <sup>3</sup>		✓		
Körperliche Untersuchung		✓		
Blutentnahme und Laborwertbestimmungen		✓		
Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID)		✓		
Clinical Global Impression Scale-bipolar		✓		
Hamilton Depression Rating Scale		✓		
Young Mania Rating Scale		✓		
Überprüfung weiterer Ein- und Ausschlusskriterien		✓		
Schriftliche Einverständniserklärung		✓		
Matching <sup>4</sup>		✓		
<b>CVLT</b>			✓	
<b>WAIS-R/HAWIE-R</b>				✓

1. Rekrutierung über Spezialsprechstunden für bipolare Störung und ambulante psychiatrische Versorgung, somatische Hochschulambulanzen.
2. Abstand zwischen zweitem und drittem Studientag (ST) lag wenn möglich ≤ sieben Tage.
3. Relevante Begleitmedikation: In der Nicht-Lithium-Gruppe waren zwei psychopharmakologische Wirkstoffe in den letzten zwölf Monaten erlaubt (Carbamazepin, Valproat oder Lamotrigin). In der Lithium-Gruppe war die Einnahme eines anderen psychopharmakologischen Wirkstoffs gestattet.
4. Matching gesunder Kontrollen und Nicht-Lithium-Gruppe zur Lithium-Gruppe nach den Variablen: Alter, Geschlecht, Bildung.

### 3.7. Fallzahlberechnung

Die Fallzahlberechnung beruhte auf den folgenden Annahmen: Für euthyme bipolare Patienten mit variabler Medikation verglichen mit gesunden Kontrollen gibt es in der aktuellen Literatur Daten über neurokognitive Untersuchungen mittels CVLT (Martínez-Arán et al. 2004a). Die Ergebnisse für die Gesamtzahl erinnerter Wörter (Variable: Wortlisten A1-A5) gestaltete sich wie in Tabelle 4 aufgeführt. Die Patienten schnitten im Durchschnitt 17% schlechter ab als die gesunden Kontrollen.

Tabelle 4: *CVLT-Ergebnisse aus Martínez-Arán et al. 2004a*

	<b>Bipolare Patienten</b>		<b>Gesunde Kontrollen</b>	
	MW	SD	MW	SD
Wortlisten A1-5	45,1	11,4	54,4	9,6

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

In weiteren Studien (z.B. Fleck et al. 2003), die den CVLT und andere neurokognitive Testverfahren anwandten, waren die Testergebnisse der euthymen bipolaren Patienten um mindestens 10% schlechter verglichen mit denen gesunden Kontrollen. Bezug nehmend auf eine Pilotstudie der IGSLI-Gruppe scheint das neurokognitive Funktionsniveau euthymer bipolarer Patienten unter Lithium-Langzeittherapie mit dem gesunder Probanden vergleichbar (unpublizierte Daten, auf Anfrage erhältlich).

Es wurde eine statistische Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 0,05$  und ein Fehler 2. Art von  $\beta = 0,2$  festgelegt. Bei einem Vergleich von drei Gruppen (Lithium-, Nicht-Lithium-Gruppe und gesunde Kontrollen) waren pro Gruppe  $n = 27$  Patienten bzw. Probanden erforderlich, um einen Unterschied von 10% mit einer Power von 80% feststellen zu können. (Berechnung mit nQuery Advisor<sup>®</sup>)

### **3.8. Statistische Auswertung**

Zunächst erfolgte die deskriptive Beschreibung der Untersuchungsgruppen hinsichtlich soziodemographischer und klinischer Variablen. Nach erfolgreicher Prüfung der Voraussetzungen für die Anwendung parametrischer statistischer Methoden (Normalverteilung, Homogenität der Varianzen) konnten diese angewendet werden.

Primärer Endpunkt war die neurokognitive Funktionsfähigkeit gemessen im CVLT und WAIS-R/HAWIE-R.

Unterschiede in Ergebnissen des CVLT und WAIS-R/HAWIE-R zwischen den drei Gruppen wurden mittels multivariater Covarianzanalysen (MANCOVA) analysiert. Da diese Analysen primär jedoch nur erkennen lassen, ob signifikante Unterschiede vorhanden sind, nicht jedoch, zwischen welchen der drei Gruppen diese aufgetreten sind, wurden, wenn gerechtfertigt, anschließend paarweise post-hoc-Tests durchgeführt (Bonferroni-Korrektur). Das Signifikanzlevel wurde als  $p < 0,05$  definiert. Die vordefinierten Variablen, für die adjustiert wurde, waren Alter, Geschlecht, Bildungsgrad und Erkrankungsdauer. Als abhängige Variablen wurden für den CVLT definiert: Wortlisten A1-5, KVFW, LVFW, Wiedererkennungstreffer und falsch Positive. Für den WAIS-R/HAWIE-R wurden definiert: Wertpunkte des Verbal- und Handlungsteils sowie des Gesamttests.

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistik Programm-Paketes PASW (Predictive Analytics Software), Version 18, Copyright© SPSS, Inc., Chicago, Illinois 60606, USA.

## 4. ERGEBNISSE

Es handelt sich in der zusammengefassten Darstellung um Patienten- und Probandendaten aus den Zentren Berlin, Neunkirchen, Dresden, Poznan und Halifax. Die separaten Ergebnisse der Zentren Berlin mit Neunkirchen für HAWIE-R und CVLT werden im Anschluss an die jeweiligen Gesamtergebnisse präsentiert.

### 4.1. Verteilung der Patienten- und Probandenzahlen

Tabelle 5 bietet eine Übersicht zur Verteilung der Patienten- und Probandenzahlen absolut und im Verhältnis zur Studienpopulation insgesamt. Die Studienzentren Halifax, Poznan, Dresden wurden zusammengefasst; für Berlin und Neunkirchen erfolgte eine getrennte Darstellung.

Tabelle 5: *Aufteilung der Patienten- und Probandenzahlen*

	<b>Lithium</b>	<b>Nicht-Lithium</b>	<b>Gesunde Kontrollen</b>
Gesamt	58	31	53
Halifax	30 (51,7 %)	18 (58,1 %)	23 (43,3 %)
Poznan			
Dresden			
Berlin	18 (31 %)	6 (19,3 %)	20 (37,7 %)
Neunkirchen	10 (17,2%)	7 (22,6%)	10 (18,9 %)

#### 4.2. Soziodemographische Daten

Die Zusammenfassung der klinischen Patientendaten (Lithium- und Nicht-Lithium-Gruppe) sowie der soziodemographischen Patienten- und Probandendaten aller Studienzentren erfolgt in Tabelle 6. Für die Studienzentren Berlin/Neunkirchen gemeinsam und für Berlin getrennt sind die soziodemographischen und klinischen Daten in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 6: *Soziodemographische und klinische Daten*

	<b>Lithium</b> (n= 58)	<b>Nicht-Lithium</b> (n= 31)	<b>Gesunde Kontrollen</b> (n= 53)
Alter: (Jahre) MW (SD)	49,4 (11,3)	45,3 (12,9)	44,8 (8,9)
Geschlecht: N Männlich (%)	22 (38)	10 (32)	21 (40)
Single: %	26	22	27
In Beziehung lebend: %	68	67	73
Bildungsgrad: %			
Universitätsabschluss	35	29	39
Abitur	49	46	39
10. Klasse	12	25	21
Erwerbstätig: %	48	58	73
Frühzeitig berentet: %	19	15	7
Erkrankungsdauer: (Jahre)			
MW (SD)	23,8 (9,0)	20,1 (10,1)	-
Lithiumeinnahmedauer: (Jahre)			
MW (SD)	11,1 (8,2)	-	-
(Ko-)Medikation: %			
Valproat	5	35	
Carbamazepin	7	17	
Lamotrigin	7	21	
Atypische Neuroleptika	12	41	
Antidepressiva 2. Generation	21	45	
Benzodiazepine	2	10	

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Tabelle 7: Soziodemographische und klinische Daten für Berlin/Neunkirchen (B/N) und für Berlin getrennt

	<b>Lithium</b> (n= 28)	<b>Nicht-Lithium</b> (n= 13)	<b>Gesunde Kontrollen</b> (n= 30)
Alter: (Jahre)			
B/N: MW (SD)	48 (11,6)	42,9 (13,1)	42,8 (10)
Berlin: MW (SD)	50 (11,5)	44,7 (15,3)	41,5 (9,2)
Geschlecht: männlich			
B/N: N (%)	10 (35,7)	5 (38,5)	14 (46,7)
Berlin: N (%)	7 (38,8)	2 (33,3)	9 (45)
Ausbildung: (Jahre)			
B/N: MW (SD)	13 (3,4)	12,2 (2,7)	14,4 (3,4)
Berlin: MW (SD)	14 (3,1)	11,6 (3,2)	16 (1,9)
Erkrankungsdauer: (Jahre)			
B/N: MW (SD)	22,7 (10,2)	16 (7,2)	-
Berlin: MW (SD)	24,5 (11,6)	18,2 (8,3)	-
Lithiumeinnahmedauer: (Jahre)			
B/N: MW (SD)	10 (8,3)	-	-
Berlin: MW (SD)	11,4 (9)	-	-
(Ko-)Medikation: % (Berlin %)			-
Valproat	7 (11)	23 (33)	
Carbamazepin	7 (0)	15 (17)	
Lamotrigin	11 (11)	15 (33)	
Atypische Neuroleptika	25 (28)	38 (33)	
Antidepressiva 2. Generation	18 (5)	46 (17)	
Benzodiazepine	0 (0)	15 (0)	

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

### 4.3. Gesamtergebnisse WAIS-R/HAWIE-R

Die Ergebnisse aller Studienzentren zusammengefasst in den Kognitionsbereichen theoretische Intelligenz sowie praktischen und soziale Intelligenz werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 8 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Studienteilnehmer bezogen auf deren Leistungen im WAIS-R/HAWIE-R. In Tabelle 9 sind die MANCOVA-Berechnungen hierzu dargestellt.

Numerisch waren die Ergebnisse in beiden Teilen des WAIS-R/HAWIE-R schlechter bei den Patientengruppen als bei den gesunden Kontrollen, wobei die Patienten mit Langzeit-Lithium-Behandlung nochmals numerisch schlechtere Ergebnisse als die Patienten ohne diese Therapie erzielten.

Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Bildungsgrad und Erkrankungsdauer ließen sich in der statistischen Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen (siehe Tabelle 9).

Tabelle 8: *WAIS-R/HAWIE-R: Mittelwerte und Standardabweichungen*

	<b>Lithium</b> (n=39)		<b>Nicht-Lithium</b> (n=19)		<b>Gesunde</b> <b>Kontrollen</b> (n=34)	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Verbalteil Wertpunkte	70,2	15,0	74,3	14,1	78,3	12,9
Handlungsteil Wertpunkte	46,0	12,0	53,3	11,4	58,5	11,5
Gesamttest Wertpunkte	116,9	21,9	127,6	23,5	136,8	22,2

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Tabelle 9: *WAIS-R/HAWIE-R: Statistik (MANCOVA)*

	<b>F</b>	<b>p</b>
Verbalteil Wertpunkte	0,517	0,598
Handlungsteil Wertpunkte	0,351	0,705
Gesamttest Wertpunkte	0,525	0,594

MANCOVA: multivariate analysis of covariance

#### **4.4. Ergebnisse HAWIE-R in Berlin/Neunkirchen**

Die Ergebnisse der Studienzentren Berlin mit Neunkirchen in den Kognitionsbereichen theoretische Intelligenz sowie praktische und soziale Intelligenz werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 10 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Studienteilnehmer bezogen auf deren zusammengefasste Leistungen im HAWIE-R. In Tabelle 12 sind die MANCOVA-Berechnungen hierzu dargestellt. Eine Auflistung der Mittelwerte und Standardabweichungen in den einzelnen Untertests des HAWIE-R erfolgt in Tabelle 11.

Numerisch waren die Ergebnisse in beiden Teilen des HAWIE-R schlechter bei den Patientengruppen als bei den gesunden Kontrollen, wobei die Patienten mit Langzeit-Lithium-Behandlung im Handlungsteil und Gesamttest nochmals numerisch schlechtere Ergebnisse als die Patienten ohne diese Therapie erzielten.

Die in Tabelle 11 dargestellten Ergebnisse der Studienteilnehmer bezogen auf die einzelnen Untertests des HAWIE-R bestätigen die Werte der zusammengefassten Darstellung in Tabelle 10. Die gesunden Kontrollen erzielten in jedem der Untertests numerisch bessere Ergebnisse als die Patientengruppen. Die detaillierte Auflistung des Verbalteils verdeutlicht die insgesamt numerisch vergleichbaren Leistungen beider Patientengruppen. Im Untertest Zahlennachsprechen zeigen sich numerisch stark schlechtere Ergebnisse in der Lithium-Gruppe und Nicht-Lithium-Gruppe im Vergleich zu

den gesunden Probanden. Die detaillierte Auflistung des Handlungsteils zeigt, dass bis auf den Test Figurenlegen die Ergebnisse der Patienten mit Langzeit-Lithium-Behandlung numerisch schlechter waren als die der Patienten ohne diese Therapie.

Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Bildungsgrad ließen sich für die Kontrollgruppe im Vergleich zur Lithium-Gruppe signifikant bessere Ergebnisse im Handlungsteil und für den Gesamttest zeigen (siehe Tabelle 12).

Tabelle 10: *Berlin/Neunkirchen HAWIE-R: Mittelwerte und Standardabweichungen*

	<b>Lithium</b> (n=25)		<b>Nicht-Lithium</b> (n=8)		<b>Gesunde</b> <b>Kontrollen</b> (n=24)	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Verbalteil Wertpunkte	74,2	14,9	72,2	13,7	82,7	13,4
Handlungsteil Wertpunkte	47,2	12,6	50,7	10,1	58,7	12,8
Gesamttest Wertpunkte	122,6	20,7	123,0	20,4	141,4	23,3

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Tabelle 11: Berlin/Neunkirchen HAWIE-R Untertests: Mittelwerte und Standardabweichungen

	Lithium		Nicht-Lithium		Gesunde Kontrollen	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
<b>Verbalteil</b>						
Allgemeinwissen	13,1	2,5	12,5	3,1	14,7	2,7
Zahlennachsprechen	10,7	3,1	11	2,4	18,8	25,9
Wortschatztest	12,8	2,7	14	4,2	14,4	3,1
Rechnen	11,0	2,7	9,2	3,0	13,1	2,9
Allgemeines Verständnis	14,8	3,2	13,7	1,3	15,4	2,5
Gemeinsamkeiten Finden	14,0	2,9	14,7	3,5	15,6	2,9
<b>Handlungsteil</b>						
Bilderergänzen	10,0	3,6	12	3,6	13,9	3,2
Bilderordnen	8,2	2,4	9,7	4,0	12,4	3,0
Mosaiktest	9,6	4,0	10,2	3,9	12,1	3,1
Zahlen-Symbol-Test	8,9	3,0	12,2	1,5	11,4	3,6
Figurenlegen	9,9	3,1	9,7	3,0	11,3	3,3

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Tabelle 12: Berlin/Neunkirchen HAWIE-R: Statistik (MANCOVA und posthoc Analyse: Bonferroni)

	F	p	p posthoc Lithium vs. Kontrollen	p posthoc Lithium vs. Nicht-Lithium	p posthoc Nicht-Lithium vs. Kontrollen
Verbalteil Wertpunkte	2,319	0,113	-	-	-
Handlungsteil Wertpunkte	3,543	<b>0,039</b>	<b>0,035</b> Lithium < Kontrollen	1	0,899
Gesamttest Wertpunkte	3,859	<b>0,030</b>	<b>0,026</b> Lithium < Kontrollen	1	0,997

MANCOVA: multivariate analysis of covariance

#### **4.5. Gesamtergebnisse CVLT**

Die Leistungen aller Studienzentren zusammengefasst im Kognitionsbereich verbales Gedächtnis, insbesondere Enkodierung, werden für die drei untersuchten Patientengruppen in den Tabellen 13 und 14 dargestellt. Tabelle 13 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen. In Tabelle 14 sind die MANCOVA-Berechnungen dargestellt.

Numerisch waren hier die Ergebnisse im Bereich Lernen/Enkodieren ebenfalls schlechter bei den Patientengruppen als bei den gesunden Kontrollen und bei Patienten mit Langzeit-Lithium-Behandlung nochmals numerisch schlechter als bei Patienten ohne diese Therapie. Im Wiedererkennen waren die Ergebnisse numerisch vergleichbar. Bei den falsch Positiven zeigten die Patienten mit Langzeit-Lithium-Behandlung die schlechtesten Ergebnisse.

Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Bildungsgrad und Erkrankungsdauer ließen sich in der statistischen Analyse (MANCOVA) ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen (siehe Tabelle 14).

Tabelle 13: CVLT: Mittelwerte und Standardabweichungen

	Lithium (n=50)		Nicht-Lithium (n=25)		Gesunde Kontrollen (n=43)	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
<b>Lernen/ Enkodierung:</b>						
Wortliste A1	7,6	2,0	7,3	2,5	8,8	2,8
Wortliste A5	13,3	2,6	14,0	2,3	14,1	2,1
Wortlisten A1-5	56,3	10,5	59,5	9,0	60,9	10,5
Wortliste B	6,3	2,6	6,3	2,5	6,8	2,5
<b>Kurzzeitgedächtnis:</b>						
KVFW	11,5	2,9	12,0	2,9	13,0	2,7
KVEW	12,7	2,7	13,4	2,3	13,6	2,2
<b>Langzeitgedächtnis:</b>						
LVFW	12,2	3,0	13,2	2,4	13,5	2,7
LVEW	12,9	2,8	13,9	2,2	13,6	2,6
<b>Wiedererkennen/ Recognition:</b>						
Wiedererkennungstreffer	15,2	1,1	15,2	1,2	15,3	1,1
<b>Fehler:</b>						
Falsch Positive	1,5	2,2	0,3	0,6	0,9	1,5

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KVFW: kurz verzögerte freie Wiedergabe; KVEW: kurz verzögerte erleichterte Wiedergabe; LVFW: lang verzögerte freie Wiedergabe; LVEW: lang verzögerte erleichterte Wiedergabe

Tabelle 14: CVLT: Statistik (MANCOVA)

	<b>F</b>	<b>p</b>
Wortlisten A1-5	0,032	0,969
KVFW	0,026	0,974
LVFW	0,128	0,880
Wiedererkennungstreffer	0,041	0,959
Falsch Positive	2,091	0,129

MANCOVA: multivariate analysis of covariance; KVFW: kurz verzögerte freie Wiedergabe; LVFW: lang verzögerte freie Wiedergabe

#### 4.6. Ergebnisse CVLT in Berlin/Neunkirchen

Die Ergebnisse der Studienzentren Berlin mit Neunkirchen im Kognitionsbereich verbales Gedächtnis, insbesondere Enkodierung, werden für die drei untersuchten Patientengruppen in den Tabellen 15 und 16 dargestellt. Tabelle 15 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen. In Tabelle 16 sind die MANCOVA-Berechnungen dargestellt.

Mit Ausnahme für den Untertest Wortliste B waren numerisch die Ergebnisse im Bereich Lernen/Enkodieren schlechter bei den Patientengruppen als bei den gesunden Kontrollen und bei Patienten mit Langzeit-Lithium-Behandlung nochmals numerisch schlechter als bei Patienten ohne diese Therapie. Im Wiedererkennen waren die Ergebnisse numerisch vergleichbar. Bei den falsch Positiven zeigten die Patienten mit Langzeit-Lithium-Behandlung die schlechtesten Ergebnisse.

Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Bildungsgrad ließen sich in der statistischen Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen (siehe Tabelle 16).

Tabelle 15: *Berlin/Neunkirchen CVLT: Mittelwerte und Standardabweichungen*

	Lithium (n=26)		Nicht-Lithium (n=7)		Gesunde Kontrollen (n=21)	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
<b>Lernen/ Enkodierung:</b>						
Wortliste A1	8,1	2,1	8,6	2,9	9,7	2,6
Wortliste A5	13,5	2,8	14,1	2,7	14,3	1,8
Wortlisten A1-5	57,9	11,9	63,3	10,5	63,9	8,8
Wortliste B	7,1	2,9	8,0	2,5	6,9	2,9
<b>Kurzzeitgedächtnis:</b>						
KVFW	11,4	3,4	12,7	3,3	13,5	1,9
KVEW	12,5	3,2	13,7	2,3	14,1	1,7
<b>Langzeitgedächtnis:</b>						
LVFW	12,2	3,5	14,0	2,4	14,4	1,8
LVEW	12,6	3,5	14,0	2,8	14,3	2,0
<b>Wiedererkennen/ Recognition:</b>						
Wiedererkennungstreffer	15,1	1,2	15,1	1,5	15,6	0,8
<b>Fehler:</b>						
Falsch Positive	1,5	2,1	0	0	0,4	0,7

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KVFW: kurz verzögerte freie Wiedergabe; KVEW: kurz verzögerte erleichterte Wiedergabe; LVFW: lang verzögerte freie Wiedergabe; LVEW: lang verzögerte erleichterte Wiedergabe

Tabelle 16: *Berlin/Neunkirchen CVLT: Statistik (MANCOVA)*

	<b>F</b>	<b>p</b>
Wortlisten A1-5	0,393	0,679
KVFW	0,653	0,528
LVFW	0,275	0,761
Wiedererkennungstreffer	0,223	0,802
Falsch Positive	0,588	0,562

MANCOVA: multivariate analysis of covariance; KVFW: kurz verzögerte freie Wiedergabe; LVFW: lang verzögerte freie Wiedergabe

## 5. DISKUSSION

Ziel dieser Dissertation war es, die neurokognitive Funktionsfähigkeit euthymer bipolarer Patienten mit einer Lithium-Langzeittherapie mit der von Patienten ohne eine Lithium-Therapie und der gesunder Kontrollen zu vergleichen. Die Testergebnisse der Patienten unter Lithium-Langzeittherapie und ohne diese waren vergleichbar mit denen der untersuchten gesunden Kontrollen. Die Testergebnisse der Patienten mit Lithium-Langzeittherapie waren vergleichbar mit denen der Patientengruppe ohne diese Therapie.

Die Ergebnisse deuten also an, dass die neurokognitive Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Lithium-Behandlung nicht schlechter, aber auch nicht besser ist als bei Patienten ohne diese Therapie. Zudem scheint die Funktionsfähigkeit der mit Lithium behandelten Patienten im Vergleich mit gesunden Probanden nicht schlechter, aber auch allenfalls vergleichbar gut zu sein.

### 5.1. Einschränkungen der Interpretierbarkeit der Daten

Bei der Interpretation der vorliegenden Daten ergaben sich Einschränkungen aus Art und Umfang der Datenerhebung: Es handelt sich um eine Querschnittsstudie, so dass nur sehr eingeschränkt Rückschlüsse auf Kausalzusammenhänge gezogen werden können. Trotz des multizentrischen Ansatzes der Studie, die dieser Dissertation zugrunde liegt, gestaltete sich die Rekrutierung von geeigneten Patienten schwierig. Insbesondere für die Nicht-Lithium-Gruppe gelang es nicht, mehr als die beschriebenen 31 Patienten einzuschließen. Dies ist unter anderem dem Umstand geschuldet, dass Lithium bei bipolaren Störungen die Therapie der Wahl darstellt, und dessen Wirksamkeit erst nach längerer (mehrmonatiger) Behandlung abschätzbar wird. Demzufolge gibt es nur wenige Patienten mit der geforderten kumulativen Lebenszeit-Lithiumexposition von weniger als drei Monaten. Zudem sind alle beteiligten Studienzentren psychiatrische Kliniken mit Schwerpunktexpertise für die Behandlung bipolarer Störungen mit Lithium, so dass der Anteil von entsprechend langjährig mit Lithium behandelten Patienten hier besonders hoch ist. Vornehmlich aufgrund der geringen

Gruppengröße war statistisch nicht ausreichend gut auszuschließen, dass nicht nachgewiesene Unterschiede tatsächlich nicht vorhanden sind. Es kann aufgrund entsprechend größerer Patienten- und Probandengruppen der Darstellung und Interpretation der Gesamtergebnisse aller Studienzentren zusammengefasst die größte Aussagekraft zugeschrieben werden, so dass sich die Diskussion ab dem Unterpunkt 5.4. abschließend hierauf bezieht.

An dieser Stelle seien potentielle Zentrumseffekte im Rahmen multizentrischer Studien erwähnt. Hierunter fallen Auswirkungen auf die Testergebnisse auf Grund spezifischer, lokal bedingter Einflussfaktoren, wodurch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der einzelnen Studienzentren untereinander und somit deren zusammengefasste Darstellung erschwert wurde. Wie im Ergebnisteil dieser Arbeit beschrieben, stammen die vorliegenden Daten aus fünf unterschiedlich großen Studienzentren. Berlin und Neunkirchen haben zusammen rund die Hälfte aller inkludierten Patienten und Probanden rekrutiert, woraus deren erheblicher Einfluss auf das Gesamtergebnis geschlussfolgert werden kann. Es ist weiterhin davon auszugehen, sich die Patienten- und Probandenzahlen in den jeweiligen Gruppen ungleichmäßig auf die einzelnen fünf Zentren verteilt, so dass bei Betrachtung der Gesamtleistung Zentrumseffekte verstärkt bedacht werden müssen. Hinsichtlich der klinischen und soziodemographischen Daten innerhalb der drei Gruppen ist jedoch eine gute Vergleichbarkeit zwischen Berlin/Neunkirchen und der Gesamtstudienpopulation zu erkennen, was insbesondere auf entscheidende Parameter wie Alter, Geschlecht, Dauer der Lithiumeinnahme und Erkrankungsdauer (hier nur innerhalb der Lithium-Gruppe) zutrifft.

Das angestrebte Matching zwischen den Gruppen in der Gesamtauswertung ist für die Variable Alter nicht ausreichend gut gelungen, so dass für diese Variable adjustiert werden musste.

## 5.2. Kritisches Einordnen der verwendeten Messinstrumente

Zur Erhebung der Daten, die in vorliegender Arbeit dargestellt werden, wurde der California Verbal Learning Test (CVLT) in der Version von 1987 und der WAIS-R (1981)/HAWIE-R (1991) verwendet.

Der CVLT gilt als ein weit verbreitetes, spezifisches Messinstrument zur Evaluation des deklarativen Gedächtnisses. Bei der Entwicklung des CVLT war es erklärtes Ziel, Gedächtnisprozesse und -strategien erfassen zu können. Es werden insbesondere Defizite, die durch Enkodierungsprobleme entstehen, aufgezeigt. Das Erlernen der Wortlisten kann jedoch auch durch eine exekutive Dysfunktion gestört sein (MacQueen et al. 2007). Bei der Interpretation des CVLT insgesamt muss die fehlende Normierung nach Bildung berücksichtigt werden. Es ist nicht auszuschließen, dass ein Unterschied im Testergebnis von gut gebildeten aber krankheitsbedingt eingeschränkten Patienten nicht signifikant erschien, weil der Unterschied zu gesunden Kontrollen auf diese Weise verringert werden konnte. Es könnten sich die Ergebnisse aller Gruppen im Normbereich befinden, obwohl die schädigenden Einflüsse der bipolaren Störung auf das verbale Gedächtnis bereits vorhanden waren (Deckersbach et al. 2004b). In den vorliegenden Berechnungen ließen sich jedoch hinsichtlich des erhobenen Bildungsniveaus keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen erkennen.

Der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene ist ein Standard-Intelligenztest, der sowohl im wissenschaftlichen als auch im klinischen Setting Verwendung findet. Bei der Umwandlung von Wertpunkten in Intelligenzquotienten wird dem Einfluss des Alters der Testperson Rechnung getragen. Dementsprechend wird mittels Umrechnungstabellen nach Probandenalter normiert. Neben der generellen geistigen Leistungsfähigkeit lassen sich auch alters-, milieu- oder krankheitsbedingte Leistungsbeeinträchtigungen feststellen (Tewes 1991). Als Einschränkung bei der Verwendung und Auswertung des WAIS-R (1981)/HAWIE-R (1991) bleibt das Alter der Tests zu beachten. So ist zum Beispiel in der deutschen Version die zur Normierung des Tests verwendete Stichprobe (n= 2000) für die

Population der Bundesrepublik Deutschland um 1986 repräsentativ (Tewes 1991). Demgegenüber steht der breite, jahrelange Erfahrungsschatz der geschulten Anwender, was die korrekte Durchführung, Auswertung und Interpretation gewährleistet. In der für alle Zentren zusammengefassten Auswertung des Tests wurden bewusst nicht einzelne Variablen herausgegriffen, um weitere spezifische Kognitionsbereiche (z.B. Konzentration und Arbeitsgeschwindigkeit mittels Zahlen-Symbol-Test) und deren Beeinflussbarkeit durch eine chronische Lithiumbehandlung zu untersuchen. Dies hätte die Anzahl der statistischen Tests zusätzlich deutlich erhöht.

### **5.3. Diskussion der Ergebnisse in Berlin/Neunkirchen mit Bezug zur Gesamtauswertung aller Zentren**

Die Leistungen für das verbale und generelle neurokognitive Funktionsniveau aus den Studienzentren Berlin und Neunkirchen (Österreich) wurden aus folgenden Überlegungen heraus zusammengefasst. Es handelt sich in beiden Studienpopulationen um deutschsprachige Teilnehmer, so dass die gleichen Versionen von CVLT und HAWIE-R Verwendung fanden. Es konnte von einer guten Vergleichbarkeit der Bildungssysteme und somit auch der Bildungsniveaus ausgegangen werden. Dies wird auch nach vergleichender Betrachtung der weiteren soziodemographischen und klinischen Daten der Studienteilnehmer deutlich. Zudem erschien eine getrennte Darstellung des österreichischen Zentrums aufgrund der dort sehr kleinen Anzahl eingeschlossener Patienten und Probanden als wenig aussagekräftig. Auch die folgende Einordnung der erfassten Leistungen beider Zentren zusammengefasst muss unter Vorbehalt erfolgen, da die laut Fallzahlberechnung geforderte Mindestgruppengröße in keiner der Gruppen erreicht wurde. Zudem hat das Studienzentrum Berlin, die Nicht-Lithium-Gruppe ausgenommen, aufgrund höherer Rekrutierungsraten deutlich mehr Einfluss auf die Ergebnisse der Lithium-Gruppe und die der gesunden Kontrollen ausgeübt.

In Bezug auf das verbale neurokognitive Funktionsniveau der Studienteilnehmer aus Berlin und Neunkirchen ließen sich im Vergleich mit den Leistungen der Gesamtstudienpopulation keine Unterschiede erkennen.

Da in der Auswertung der Gesamtergebnisse ein Zuwachs der Patienten- und Probandenzahlen ca. um das Doppelte (Lithium-Gruppe +24, Nicht-Lithium-Gruppe +18, gesunde Kontrollen +22) zu verzeichnen war, kann also eine gute Vergleichbarkeit der weiteren Studienzentren Dresden, Poznan, Halifax mit der Studienpopulation aus Berlin mit Neunkirchen vermutet werden. Folglich ist ebenso anzunehmen, dass trotz unterschiedlicher Durchführungssprachen des CVLTs, dessen unter 5.2. erwähnter Beeinflussbarkeit durch das jeweilige Bildungsniveau und steigender Anzahl Testleiter Zentrumseffekte hier insgesamt gut kontrolliert werden konnten.

In der Studienpopulation Berlin mit Neunkirchen erzielten die gesunden Kontrollen im Handlungsteil insgesamt und im Gesamttest des HAWIE-R signifikant bessere Leistungen als die Patienten mit Lithium-Langzeittherapie. Für das generelle neurokognitive Funktionsniveau besteht hierin ein wesentlicher Unterschied zur Gesamtauswertung aller Studienzentren.

Es könnte sich hierbei, wie unter 5.1. beschrieben, um den Einfluss verschiedener Zentrumseffekte handeln. Eventuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Studienpopulationen, den Testversionen WAIS-R und HAWIE-R und/oder auch Variabilität in der Durchführungsqualität könnten hierfür verantwortlich sein. Es sollte zudem beachtet werden, dass sich nach vergleichsweise geringem Hinzukommen von Patienten- und Probandenzahlen (Lithium-Gruppe +14, Nicht-Lithium-Gruppe +11, gesunde Kontrollen +10) in der WAIS-R/HAWIE-R Gesamtauswertung trotz allem eine Vergleichbarkeit des Leistungsniveaus zwischen den Gruppen beobachten ließ.

Denkbar wäre der Einfluss differierender Bildungssysteme- und niveaus zwischen den deutschsprachigen Zentren im Vergleich mit dem polnischen und kanadischen Studienzentrum auf Leistungen in einem Intelligenztest,

dessen Beeinflussbarkeit durch Bildung diskutiert werden kann. Demgegenüber stehen die Konstanz der Leistungen im CLVT und die erfolgte Adjustierung für Bildung im Rahmen der MANCOVA.

Es kann eine zwischen europäischen und nordamerikanischen Studienteilnehmern ungleiche Exposition gegenüber Intelligenztests im Allgemeinen zumindest vermutet werden, so dass ein gewisser Lerneffekt unter Umständen die Leistungen der kanadischen bipolaren Patienten verbessern konnte. Hier wäre eine genauere Erfassung mittels Fragebogen in zukünftigen Studien denkbar.

Neben dem Alter der verwendeten Intelligenztests an sich könnte auch das unterschiedliche Alter der beiden Testversionen (WAIS-R von 1981 und HAWIE-R von 1991) einen Einfluss auf die erfassten Leistungen gehabt haben, da die zur Normierung der Stichprobe verwendeten Populationen in diesem Sinne stark unterschiedlich sein könnten.

Die Patienten mit Lithium-Langzeittherapie aus Berlin mit Neunkirchen wiesen bei Betrachtung der handlungsbezogenen Untertests des HAWIE-R numerisch die schlechtesten Ergebnisse auf. Dies weist in Richtung bereits publizierter Daten zur Einschränkung des visuell-räumlichen Erkennungsvermögens sowie der Konzentrationsfähigkeit bei bipolaren Patienten. Die numerischen Ergebnisse der Lithium-Gruppe im Untertest Zahlennachsprechen aus dem Verbalteil des Intelligenztests deuten ebenfalls in Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur eine Reduktion der Aufmerksamkeitsspanne im Vergleich zu neuropsychiatrisch gesunden Probanden an (Thompson et al. 2005, Clark et al. 2005).

Auf eine gesonderte Einordnung der Ergebnisse der Nicht-Lithium-Gruppe der Studienzentren Berlin mit Neunkirchen wird bewusst verzichtet, da die aus bereits erwähnten Gründen stark eingeschränkte Gruppengröße, keine begründete Aussage erlauben würde.

#### **5.4. Verbale neurokognitive Funktion der Gesamtpopulation bipolarer Patienten**

Vorhergehende Studien zum verbalen Gedächtnis der Gesamtpopulation bipolarer Patienten haben Beeinträchtigungen im deklarativen Gedächtnis nachweisen können: Insbesondere beim Erlernen der Wortliste A1, A5 und A1-5, Wortliste B, und in der lang verzögerten Wiedergabe wurden Einbußen festgestellt (Deckersbach et al. 2004b, Martínez-Arán et al. 2004a, van Gorp et al. 1998, Clark et al. 2002, Cavanagh et al. 2002). In den genannten Studien wurde der Einfluss der psychotropen Medikation auf die Gedächtnisfunktion der Patienten nicht untersucht. In einer Studie von Bearden et al. wurden neben euthymen auch manische und depressive bipolare Patienten eingeschlossen, so dass der negative Einfluss der jeweiligen Krankheitsphase auf das verbale Gedächtnis mit in die Ergebnisse einging (Bearden et al. 2006). In einer Studie von Martínez-Arán et al. zum verbalen Gedächtnis erfolgte die Unterscheidung euthymer und nicht euthymer Patienten, die medikamentöse Behandlung der BD war jedoch auch hier sehr variabel und deren Einfluss wurde nicht untersucht (Martínez-Arán et al. 2004a).

In der hier vorgelegten Arbeit waren Medikamente, welche die kognitive Funktionsfähigkeit akut negativ beeinflussen, nicht gestattet. Die Ko-Medikation mit weiteren psychopharmakologischen Wirkstoffen war in beiden Patientengruppen zwar limitiert aber trotzdem unterschiedlich, so dass ein Einfluss dieser Wirkstoffe auf die Ergebnisse nicht auszuschließen ist. So bestand zum Beispiel für die gleichzeitige Einnahme von Valproat ein erheblicher Unterschied zwischen der Lithium-Gruppe (bei 5%) und Nicht-Lithium-Gruppe (bei 35%).

Für Valproat werden anhand von Zellkultur- und Tierstudien potentielle neuroprotektive Effekte beschrieben. Insbesondere mittels Inhibition einer neuronalen Histon-Deacetylase und Induktion von Hitzeschockproteinen wurde sowohl in vitro (Phiel et al. 2001, Jeong et al. 2003) als auch in vivo (Ren et al. 2004) eine Verhinderung exzitatorisch-schädigender Prozesse

nach ischämischen Ereignissen beschrieben. In vivo konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Valproat, ähnlich wie Lithium (Hashimoto et al. 2002), gegen glutamaterge Exzitotoxizität schützt (Jeong et al. 2003). Ebenso erfolgte der Nachweis einer vermehrte Bildung von Bcl2 als einem zytoprotektiv-antiapoptotischem Faktor nach Valproat- und Lithiumexposition (Chen et al. 1999a).

Demgegenüber stellt eine aktuelle Tierstudie mit Hilfe eines Hippokampus-abhängigen Gedächtnistests (Novel Object Location Test, NOL) negative kognitive Effekte unter einer sub-chronischen (täglich zweimalige Applikation über 10 Tage) Therapie mit Valproat heraus. Ebenfalls beschrieben werden hier sowohl eine Reduktion der Zellproliferation in der subgranulären Zone des Gyrus dentatus des Hippokampus als auch eine verminderte Expression von Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). Daraus folgernd wird vermutet, dass die Hemmung der hippokampalen Neurogenese mit den kognitiven Einbußen unter dem Einfluss von Valproat in Zusammenhang stehen könnte (Umka et al. 2010).

Der hier hinsichtlich neurokognitiver Parameter nicht nachweisbare Unterschied zwischen Lithium-Langzeittherapie und Therapie ohne Lithium ist möglicherweise durch die unterschiedliche Ko-Medikation mit Valproat in den Patientengruppen mitbedingt. Die vergleichbaren Effekte auf neuronaler Ebene könnten ähnlich effektiv wie Lithium neurokognitive Einbußen durch die bipolare Störung in der Nicht-Lithium-Gruppe verhindert haben.

Das verbale deklarative Gedächtnis wird in der Literatur als spezifischer Endophänotyp bei euthymen BD-Patienten und deren Erstgradangehörigen beschrieben (Bora et al. 2009). Nach dieser Betrachtungsweise wären Veränderungen möglicherweise bereits vor dem Auftreten bipolarer Episoden nachweisbar. Die Ausgangssituation der bipolaren Patienten wäre demnach bereits vor Beginn weiterer schädigender Einflüsse (z.B. Life Events, manische und depressive Episoden) schlechter als bei psychisch Gesunden.

In der vorliegenden Erhebung wären also Einschränkungen in diesem Kognitionsbereich im Vergleich zu gesunden Kontrollen bis zu einem gewissen Grad von vornherein erwartbar gewesen. Hierin liegt womöglich ein Erklärungsansatz dafür, dass die hier untersuchten Lithium-Langzeitpatienten, verglichen mit den gesunden Kontrollen, nicht eindeutig gleich gute Testergebnisse erzielt haben bzw. erzielen konnten.

### **5.5. Verbale neurokognitive Funktion bipolarer Patienten mit Lithiumtherapie**

Die in dieser Arbeit dargelegten Ergebnisse können als Hinweis darauf gewertet werden, dass Lithium keinen negativen Einfluss auf die kognitive Funktionsfähigkeit auszuüben scheint.

Mur et al. untersuchten im Rahmen einer zweijährigen Längsschnittstudie 15 euthyme bipolare Patienten mit Lithium-Monotherapie in Bezug auf deren langfristigen kognitiven Einschränkungen. Weder die klinischen Variablen noch Lithium schienen für die im Vergleich zu gesunden Probanden verschlechterten exekutiven Funktionen verantwortlich zu sein. Zudem konnte die Konstanz der beschriebenen Veränderungen über den vorgegebenen Zeitraum nachgewiesen werden. Das verbale Gedächtnis wurde in diesem Rahmen ebenfalls mittels des CVLT untersucht und wies in Übereinstimmung mit den hier vorgestellten Daten keine signifikanten Einbußen auf (Mur et al. 2008). Die Autoren bemerken, dass auch hier aufgrund des Studiendesigns keine Kausalzusammenhänge zwischen Lithiumbehandlung und Kognition hergestellt werden sollten. Eine weitere Studie zur neurokognitiven Funktionsfähigkeit euthymer Patienten unter Lithiummonotherapie stellte heraus, dass keine negativen Effekte durch diese Behandlung hervorgerufen wurden, eine Verbesserung der bereits bestehenden Veränderungen ließ sich jedoch auch hier nicht feststellen (Lopez-Jaramillo et al. 2010). Wingo et al. veröffentlichten 2009 eine Meta-Analyse, welche Studien zu Lithium und kognitiver Leistungsfähigkeit aus den Jahren zwischen 1950 und 2008 einschloss. Der Lithiumtherapie wurden sehr wenige und im Ausmaß geringe negative Einflüsse zugeschrieben: Auch eine Lithium-Langzeitbehandlung

(hier 47 Monate) ließ keine Einbußen in den Teilbereichen lang verzögertes verbales Gedächtnis, visuelles Gedächtnis, Konzentration, exekutive Funktionen und Arbeitsgeschwindigkeit erkennen. Eine geringe Verschlechterung der Leistungen war für kurz verzögertes verbales Gedächtnis, Lernen sowie Kreativität erkennbar. Ein moderater Abfall der psychomotorischen Leistungen wurde beschrieben (Wingo et al. 2009).

Es wurde bereits postuliert, dass die Widersprüchlichkeit der Forschungsergebnisse in Bezug auf den Effekt einer Lithiumtherapie auf die Neurokognition bipolarer Patienten folgendermaßen zu erklären sein könnte: Der negative Effekt einer Lithiumbehandlung auf die neurokognitive Funktion, insbesondere auf Gedächtnisfunktionen (Christodoulou et al. 1981, Kusumo und Vaughan 1977), stellt womöglich eine unerwünschte Wirkung bei Behandlungsbeginn dar. Nach regelmäßiger und lang anhaltender Therapie jedoch scheint es, wie in den hier vorgelegten Testergebnissen, im Laufe der Zeit zu positiven Veränderungen der neurokognitiven Fähigkeiten zu kommen, welche der neuroprotektiven und neurotrophen Lithiumwirkung zugeschrieben werden könnten (Fountoulakis et al. 2008, Tsaltas et al. 2009).

### **5.6. Demenzrisiko bipolarer Patienten mit Lithiumtherapie**

Das generelle Risiko bipolarer Patienten, ein dementielles Syndrom zu entwickeln, ist nachweislich erhöht (Kessing und Nilsson 2003). Eine Fall-Kontroll-Studie an 114 euthymen Lithium-Langzeitpatienten konnte jedoch zeigen, dass das Risiko, an Morbus Alzheimer zu erkranken, bei den Lithium-Patienten von 33% auf 5% sank (Nunes et al. 2007). Eine Dänische Kohortenstudie wies nach, dass das Risiko der bipolaren Patienten unter Lithium-Langzeittherapie, Demenzkrank zu werden, mit dem Risiko gesunder Kontrollen vergleichbar ist (Kessing et al. 2008). Es ist also aufgrund der beschriebenen Assoziationen zwischen affektiver Erkrankungen und Demenz denkbar, dass eine chronische Lithiumbehandlung eventuell Demenz verhindern kann (siehe 2.1. Mögliche Neuroprotektion durch Lithium).

Aus den Daten dieser Arbeit kann hierzu keine klare Aussage getroffen werden. Die untersuchten Patienten waren im Durchschnitt 49,4 Jahre (Lithium-Gruppe) und 45,3 Jahre alt (Nicht-Lithium-Gruppe). Die Studienpopulation befand sich also in einem Altersbereich, in dem das Demenzrisiko allgemein sehr gering ist. Die neurokognitive Funktionsfähigkeit der Lithiumpatienten war nicht besser als die der Nicht-Lithiumpatienten; ob es hirnstrukturelle Veränderungen gab, wird die weitere Auswertung der erhobenen Daten mittels bildgebender Verfahren im Rahmen der zugrunde liegenden Studie zeigen. In weiteren Studien könnten neurokognitive Tests genutzt werden, die das Funktionsniveau des menschlichen Hippokampus noch spezifischer abbilden. Wissen über die Beeinflussung der Physiologie des Hippokampus generell sowie über die Beeinflussung der Neurogenese im Speziellen durch eine Lithiumtherapie- was bisher nur mit ersten Hinweisen als Hypothese vorliegt (Kitabatake et al. 2007)- beleuchtet dann womöglich auch die Verbindung zwischen Lithium und Demenz.

Es gilt auch in der aktuellen Literatur als ein scheinbares Paradox, dass die Lithium-Langzeittherapie die neurokognitiven Fähigkeiten der so behandelten Patienten zwar nicht klar nachweisbar verbessert und in manchen Bereichen sogar leicht verschlechtert, das Demenzrisiko jedoch zugleich abnimmt (Wingo et al. 2009). In Ergänzung zum bereits erwähnten Erklärungsmodell besagt eine weitere Theorie, dass Lithium an vielen verschiedenen zerebralen Strukturen wirksam ist und unterschiedliche molekulare Interaktionen beeinflusst. So sind sowohl positive als auch negative Effekte erklärbar (Fountoulakis et al. 2008). Es wird die Aufgabe weiterer Studien sein, spezifischere Tests zu entwickeln und auszuwählen, um diese Wissenslücken zu füllen.

### **5.7. Generelles Funktionsniveau bipolarer Patienten**

Wie schon in den Studien von Donaldson et al. (Donaldson et al. 2003) und Abrams et al. (Abrams et al. 1981) wurde für die Beurteilung des kognitiven Gesamtprofils der getesteten Patienten auch ein standardisierter Intelligenztest (WAIS-R/HAWIE-R) mit einbezogen. Es gilt das Zitat David

Wechslers zu beachten: "Intelligenz ist ein hypothetisches Konstrukt, ist die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zielgerichtet zu handeln, rational zu denken und sich wirkungsvoll mit seiner Umwelt auseinanderzusetzen. Sie ist zusammengesetzt oder global, weil sie aus Elementen oder Fähigkeiten besteht, die, obwohl nicht völlig unabhängig, qualitativ unterscheidbar sind." (Tewes 1991) Für die vorliegende Arbeit war demnach die Durchführung der kompletten Tests sowie die Darstellung und statistische Auswertung der Ergebnisse aller Untertests zusammengefasst (Verbal-, Handlungsteil und Gesamttest) von besonderer Wichtigkeit. Ein Herausgreifen einzelner Testaspekte hätte möglicherweise zu Fehleinschätzungen des tatsächlichen generellen Funktionsniveaus geführt. Wie in der Meta-Analyse von Bora et al. 2009 beschrieben, wird der WAIS-R/HAWIE-R aber auch eingesetzt, um sowohl den aktuellen IQ (gesamtes Aufgabenspektrum) als auch den prämorbidem Zustand zu ermitteln, in dem nur einer der Untertests (z. B. Wortschatztest) verwendet wird (Bora et al. 2009) und wodurch meist ein besseres Matching der Gruppen gewährleistet werden soll (z.B. Martínez-Arán 2004a).

In diesem Zusammenhang sind also Studien anderer Kollegen, denen zufolge der Erhalt der globalen kognitiven Funktionen im Krankheitsverlauf (gemessen mit einzelnen WAIS-R/HAWIE-R Untertests oder anderen Intelligenztests) nicht gewährleistet ist, nur sehr eingeschränkt mit den hier vorliegenden Daten vergleichbar (Nehra et al. 2006, Bearden et al. 2006). So berichten zum Beispiel Nehra et al. von einem signifikant schlechteren Funktionsniveau (ausgedrückt als IQ-Werte) bei BD-Patienten sowohl nach einer als auch nach multiplen Episoden im Vergleich mit gesunden Kontrollen. Es wurde jedoch zum einen der Bhatia's Battery of Performance Tests of Intelligence- Short Scale (BSB-R) verwendet. Zum anderen bestand, die Medikation betreffend, erhebliche Heterogenität innerhalb der Studienpopulation, deren Einfluss auf die Ergebnisse nicht untersucht wurde (Nehra et al. 2006).

Unterstützend für die hier dargelegten Ergebnisse beschrieben Donaldson et al. bei 43 euthymen BD-Typ-I-Patienten ein sehr konstantes,

durchschnittliches Funktionsniveau über den Erkrankungsverlauf hinweg. Es wurden die aktuellen IQ-Werte, gemessen mit einer aus sieben Untertests bestehenden WAIS-R Version, und die prämorbiditen Werte, gemessen mittels National Adult Reading Test (NART), gegenübergestellt. Der signifikante, negative Einfluss einer Therapie mit Antipsychotika auf das Funktionsniveau der BD-Patienten im Rahmen dieser Untersuchung bekräftigt die bereits erwähnte Kritik an vorhergehenden Studien zu neurokognitiven Funktionseinbußen ohne Beachtung der Vielfalt eingesetzter psychotroper Medikation (Donaldson et al. 2003). Zudem wird die relativ gesehen kurzfristige, signifikante Beeinflussbarkeit eines so globalen Tests im Zusammenhang mit einer affektiven Störung erkennbar. Ebenso Abrams et al. beschrieben bei 52 Patienten mit affektiver Störung, 17 Patienten mit Schizophrenie und 8 Patienten mit hirnorganischem Psychosyndrom, dass gemessen mittels WAIS, Antipsychotika mit signifikant verschlechtertem, Lithium hingegen mit signifikant verbessertem aktuellen Funktionsniveau (ausgedrückt als Gesamt-IQ) assoziiert waren. Auch die bereits erwähnte Meta-Analyse beschreibt, dass euthyme BD-Patienten lediglich im Trend ein schlechteres aktuelles Funktionsniveau aufwiesen als gesunde Kontrollen (Bora et al. 2009).

### **5.8. Schlussfolgerungen**

Es kann insgesamt bis dato nicht klar beantwortet werden, ob der positive beobachtbare Effekt einer chronischen Lithiumbehandlung tatsächlich das Resultat spezifischer, neuroprotektiver Veränderungen auf neuronaler Ebene darstellt. Je weniger Krankheitsepisoden ein Patient erlebt, desto weniger neuronaler Zellverlust bzw. Atrophie tritt ein (Kessing und Andersen 2004). Der phasenverhindernde Effekt der Lithium-Behandlung an sich stellt somit wahrscheinlich bereits einen neuroprotektiven Mechanismus dar und erklärt eventuell zum Teil, warum die Demenzzinzidenz sinkt.

Eine mögliche Erklärung für die vergleichbare neurokognitive Funktionsfähigkeit der Patientengruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe liegt aber auch in der Annahme, dass womöglich Patienten mit sehr schwerer

Krankheitsausprägung nicht in die beschriebenen Patientengruppen eingeschlossen werden konnten. Wie auch schon in der Studie von Lopez-Jaramillo (Lopez-Jaramillo et al. 2010) beschrieben, sind bei schwer betroffenen bipolaren Patienten mit Lithium-Monotherapie hohe Rückfallraten in manische oder depressive Episoden zu beobachten, so dass der Einschluss in ein diesbezüglich restriktives Studiendesign verhindert wird. Patienten mit hoher Rückfallrate neigen auch zu vermehrtem Auftreten psychotischer Begleitsymptome, was wiederum mit den stärksten kognitiven Funktionseinbußen einhergeht (Glahn et al. 2007, Martinez-Aran et al. 2008). Daher ist auch in der vorliegenden Patientenpopulation mit den erwähnten Einschränkungen hinsichtlich psychotroper Ko-Medikation ein Selektionsbias für relativ weniger stark betroffene bipolare Patienten nicht auszuschließen.

Es bleibt festzuhalten, dass die dargelegten Ergebnisse zunächst nur erste Hinweise dafür liefern, dass unter einer Lithium-Langzeittherapie neurodegenerative Prozesse im Rahmen der BD möglicherweise verhindert werden können. Insbesondere aufgrund der beschriebenen Einschränkungen bedarf es prospektiver, randomisierter, kontrollierter Studien, um den hier angedeuteten therapeutischen Einfluss einer Lithium-Langzeitbehandlung auf neurokognitive Veränderungen im Rahmen der bipolaren Störung weiter wissenschaftlich zu untersuchen. Die Größe der zu untersuchenden Gruppen sollte erweitert werden. Mit einer umfassenden Batterie neurokognitiver Parameter, einschließlich Testvariablen sensibel für Veränderungen des Hippokampus, sollten Veränderungen im Rahmen einer Lithiumtherapie untersucht werden.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der bipolaren Störung (BD) kommt es aufgrund der neurotoxisch-pathophysiologischen Prozesse im Krankheitsverlauf häufig zu bedeutenden Einschränkungen der allgemeinen und besonders der neurokognitiven Funktionsfähigkeit des Patienten. Da jene Einbußen auch in euthymen Stimmungsphasen nicht vollständig remittieren, behindern sie dessen berufliche und soziale Wiedereingliederung nach einer Krankheitsepisode in erheblichem Ausmaß.

Für Lithium, als Goldstandard in der Therapie der bipolaren Störungen, wurde in der Literatur die Hypothese aufgestellt, dass dessen potentiell neuroprotektive Effekte in vitro auch am Menschen neurokognitive Einschränkungen verhindern oder zumindest vermindern könnten.

In der vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe einer neuropsychologischen Testbatterie bestehend aus CVLT (California Verbal Learning Test) und WAIS-R/HAWIE-R (Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene) in einem Rater verblindeten Design an euthymen Patienten mit und ohne Lithium-Langzeittherapie deren neurokognitive Leistungsfähigkeit getestet und mit der gesunder Kontrollen verglichen.

Die Interpretation der Ergebnisse wurde durch das Studiendesign (multizentrische Querschnittstudie) und die geringe Größe der einzelnen Gruppen, insbesondere der Nicht-Lithium-Gruppe limitiert. Aufgrund des restriktiven Studiendesigns hinsichtlich einer Ko-Medikation neben Lithium konnte ein Selektionsbias für weniger schwer betroffene bipolare Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Bezug nehmend auf die zugrunde gelegte Hypothese deuten die Ergebnisse an, dass die neurokognitive Funktionsfähigkeit der Patienten mit Lithiumtherapie im Vergleich mit Patienten ohne diese Therapie nicht schlechter ist, aber auch nicht deutlich besser. Zudem scheint die

Funktionsfähigkeit der mit Lithium behandelten Patienten im Vergleich mit gesunden Probanden nicht schlechter, aber allenfalls vergleichbar gut zu sein.

Im Vergleich mit der aktuellen Literatur lassen sich die Ergebnisse in die bestehende, scheinbare Widersprüchlichkeit der Lithiumwirkung einordnen. Der Vergleich mit bestehender Literatur zur Funktionsfähigkeit des verbalen Gedächtnisses in der Gesamtpopulation bipolarer Patienten war erschwert. In vorhergehenden Studien wurden oftmals weder der Einfluss der jeweiligen Krankheitsphase (euthym, manisch oder depressiv) noch der Einfluss psychotroper Medikamente auf diesen Parameter untersucht. Auch in vorliegender Arbeit besteht hinsichtlich der Einnahme von Valproat als Ko-Medikation ein Unterschied zwischen den Patientengruppen. Insgesamt können jedoch die in der Literatur beschriebenen Einbußen des verbalen Gedächtnisses nicht als eindeutiger Widerspruch zu den hier dargelegten Ergebnissen gedeutet werden. Die vorliegenden Daten bestätigen hingegen andere, bereits publizierte Aussagen zur Konstanz der verbalen Gedächtnisfunktion bei Patienten unter Lithium-Langzeitbehandlung. Eine kausale Verbesserung dieser Parameter hierdurch war jedoch auch zuvor nicht nachweisbar.

Es bleibt somit weiterhin unklar, wie stark der primäre Einfluss des phasenverhindernden Effekts der Lithium-Behandlung ist, bzw. mittels welcher anderen Mechanismen Lithium einen langfristig positiven Einfluss auf die Neurokognition, auch hinsichtlich der bereits beschriebenen Verringerung des Demenzrisikos unter Lithiumtherapie, erreicht.

Insbesondere aufgrund der oben genannten Einschränkungen bedarf es weiterer, groß angelegter klinischer Studien, um den therapeutischen Einfluss einer Lithium-Langzeitbehandlung auf neurokognitive Veränderungen im Rahmen der bipolaren Störung weiter zu untersuchen. Besonders für den Hippokampus spezifische neurokognitive Parameter sollten auf deren Konstanz bzw. Besserung unter einer Lithiumtherapie untersucht werden. Auch strukturell und funktionell bildgebende Verfahren könnten hier zur Klärung beitragen.

**7. LITERATURVERZEICHNIS**

1. Abrams R, Redfield J, Taylor MA. Cognitive dysfunction in schizophrenia, affective disorder and organic brain disease. *Br J Psychiatry*. 1981;139:190-4.
2. Abrous DN, Koehl M, Le Moal M. Adult neurogenesis: from precursors to network and physiology. *Physiol Rev* 2005;85:523-569.
3. Angst J, Marneros A. Millennial article: Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord* 2001;67:3-19.
4. Atkinson MJ, Caldwell L. The differential effects of mood on patients' ratings of life quality and satisfaction with their care. *J Affect Disord* 1997;44(2-3):169-75.
5. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, et al. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2006;8:625-639.
6. Baldessarini R, Vogt M. Release of 3H-dopamine and analogous monoamines from rat striatal tissue. *Cell Mol. Neurobiol* 2006;8:205-16.
7. Bauer M, Alda M, Priller J, Young LT. The International Group For The Study Of Lithium Treated Patients (IGSLI). Implications of the Neuroprotective Effects of Lithium for the Treatment of Bipolar and Neurodegenerative Disorders. *Pharmacopsychiatry* 2003;36:250-254.
8. Bauer M, Alda M, Priller J, Young LT. Implications of the neuroprotective effects of Lithium for the treatment of Bipolar and Neurodegenerative Disorders *Pharmacopsychiatry* 2003;36(Suppl 3):250-254.
9. Bauer M, Pfennig A. Epidemiology of Bipolar Disorders. *Epilepsia* 2005;46 (Suppl. 4):8-13.
10. Bearden CE, Glahn DC, Monkul ES, et al. Sources of declarative memory impairment in bipolar disorder Mnemonic processes and clinical features. *Journal of Psychiatric Research* 2006;40:47-58.
11. Bearden CE, Hoffmann KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001;3:106-150.

12. Beckmann H, St Laurent J, Goodwin FK. The effect of lithium on urinary MHPG in unipolar and bipolar depressed patients. *Psychopharmacology* 1975;42:277-82.
13. Benaberre A, Vieta E, Martinez-Aran A, et al. Neuropsychological disturbances and cerebral blood flow in bipolar disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2005;39:227-234.
14. Beyer JL, Kuchibhatla M, Payne ME, et al. Hippocampal volume measurement in older adults with bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12(6):613-20.
15. Birmaher B, Axelson D, Monk K, et al. Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring study. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(3):287-96.
16. Bora E, Vahip S, Akdeniz F, et al. The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord* 2007;9(5):468-77.
17. Bora E, Vahip S, Gonul AS, et al. Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:110-116.
18. 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.
19. Bowers MB, Heninger GR. Lithium: clinical effects and cerebrospinal fluid acid monoamine metabolites. *Commun Psychopharmacol* 1977;1:135-45.
20. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:481-489.
21. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, et al. Lamictal 606 Study Group. A placebo controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:392-400.

22. Brambilla P, Hatch JP, Soares JC. Limbic changes identified by imaging in bipolar patients. *Curr Psychiatry Rep* 2008;10(6):505-9.
23. Brieger P, Röttig S, Marneros A. Quality of life in unipolar depressive and bipolar affective patients. *Psychiatr Prax* 2004;31(6):304-9.
24. Burdick EK, Funke B, Goldberg JF, et al. COMPT genotype increases risk for bipolar I disorder and influences neurocognitive performance. *Bipolar Disord* 2007;9:370-376.
25. Burt VK, Rasgon N. Special considerations in treating bipolar disorder in women. *Bipolar Disord* 2004;6:2-13.
26. Bymaster FP, Felder CC. Role of the cholinergic muscarinic system in bipolar disorder and related mechanisms of action of antipsychotic agents. *Mol Psychiatry* 2002;7:5-63.
27. Cade J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J of Australia* 1949;36:349.
28. Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W, et al. Case control study of neurocognitive function in euthymic bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry* 2002;180:320-326.
29. Chen RW, Chuang DM. Long term lithium treatment suppresses p53 and Bax expression but increases Bcl-2 expression. *J Biol Chem* 1999; 274:6039-6042.
30. Chen B, Wang JF, Hill BC, et al. Lithium and valproate differentially regulate brain regional expression of phosphorylated CREB and c-Fos. *Brain Res Mol Brain Res* 1999a;70(1):45-53.
31. Chen G, Zeng WZ, Yuan PX, et al. The mood-stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the levels of the neuroprotective protein bcl-2 in the CNS. *J Neurochem* 1999b;72:879-882.
32. Christensen MV, Kyvik KO, Kessing LV. Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder. *Psychol Med* 2006;36(8):1119-29.
33. Christodoulou GN, Kokkevi A, Lykouras EP, Stefanis CN, Papadimitriou GN. Effects of lithium on memory. *Am J Psychiatry*. 1981;138(6):847-8.
34. Chuang DM, Chen RW, Chalecka-Franaszek E, et al. Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases. *Bipolar Disord* 2002;4:129-136.

35. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002;180:313-319.
36. Clark L, Kempton MJ, Scarna A, et al. Sustained attention deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. *Biol Psychiatry* 2005;57:183-187.
37. Costello EJ, Pine DS, Hammen C, et al. Development and natural history of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2002;52:529-42.
38. Deckersbach T, Dougherty DD, Savage C, et al. Impaired Recruitment of the Dorsolateral Prefrontal Cortex and Hippocampus During Encoding in Bipolar Disorder *Biol Psychiatry* 2006;59(2):138-46.
39. Deckersbach T, McMurrich S, Ogutha J, et al. Characteristics of nonverbal memory impairment in bipolar disorder: the role of encoding strategies. *Psychol Med* 2004a;34:823-832.
40. Deckersbach T, Savage CR, Reilly-Harrington N, Clark L, Sachs G, Rauch SL. Episodic memory impairment in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: the role of memory strategies. *Bipolar Disord* 2004b;6:233-244.
41. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. California Verbal Learning Test, Research Edition Manual Adult Version. San Antonio: The Psychological Corporation, 1987.
42. Dixon JF und Hokin LE. Lithium acutely inhibits and chronically up-regulates and stabilizes glutamate uptake by presynaptic nerve endings in mouse cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:8363-8368.
43. Donaldson S, Goldstein LH, Landau S, Raymont V, Frangou S. The Maudsley Bipolar Disorder Project: the effect of medication, family history, and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64(1):86-93.
44. Ehninger D, Kempermann G. Neurogenesis in the adult hippocampus. *Cell Tissue Res* 2008;331:243-250.
45. Einat H, Yuan P, Gould TD, et al. The role of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in mood modulation. *J Neurosci* 2003;23(19):7311-6.

46. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998;4:1313-17.
47. Fazli-Tabaei S, Yahyavi SH, Zarrindast MR. Effects of lithium carbonate on apomorphine-induced sniffing behaviour in rats. *Pharmacol Toxicol* 2002;91:135-9.
48. Ferrier IN, Stanton BR, Kelly T P, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 1999;175:246-251.
49. Fleck DE, Shear PK, Zimmerman ME, et al. Verbal memory in mania: effects of clinical state and task requirements. *Bipolar Disord* 2003;5:375-380.
50. Fossati P, Harvey P-O, Le Bastard G, Ergis A-M, Jouvent R, Allilaire J-F. Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *J Psychiatr Res* 2004;38:137-144.
51. Fountoulakis KN, Vieta E, Bouras C, et al. A systematic review of existing data on long-term lithium therapy: neuroprotective or neurotoxic? *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(2):269-87.
52. Frangou S, Donaldson S, Hadjulis M, et al. The Maudsley bipolar disorder project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biol Psychiatry* 2005;58:859-864.
53. Frey BN, Andreatza AC, Nery FG, et al. The role of hippocampus in the pathophysiology of bipolar disorder. *Behav Pharmacol* 2007;18(5-6):419-30.
54. Gabrieli JD, Poldrack RA, Desmond JE. The role of left prefrontal cortex in language and memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998;95:906-13.
55. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;375(9712):385-95.
56. Gitlin M, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:1635-40.

57. Glahn DC, Bearden CE, Barguil M, et al. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62(8):910-6.
58. Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Alonso M, et al. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. *Bipolar Disord* 2006;8:618-24.
59. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive Illness*. New York, NY, USA: Oxford University Press, 1990.
60. Goswami U, Sharma A, Khastigir U, et al. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2006;188:366-373.
61. Gould TD, Quiroz JA, Singh J, et al. Emerging experimental therapeutics for bipolar disorder: insights from the molecular and cellular actions of current mood stabilizers. *Mol Psychiatry* 2004;9:734-755.
62. Gourovitch ML, Torrey EF, Gold JM, et al. Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:639-646.
63. Greenspan K, Schildkraut JJ, Gordon EK, et al. Catecholamine metabolism in affective disorders. III: MHPG and other catecholamine metabolites in patients treated with lithium carbonate. *J Psychiatr Res* 1970;7:171-83.
64. Greil W, Kleindienst N. Concepts in the Treatment of Bipolar Disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2003;418:41-6.
65. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo E, et al. Comparative efficacy of lithium and amitriptyline in the maintenance treatment of recurrent unipolar depression: a randomised study. *J Affect Disord* 1996;40:179-190.
66. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry.* 2010;11(2):81-109.
67. Haack S, Pfennig A, Bauer M. Bipolar depression. Epidemiology, etiopathogenesis, and course. *Nervenarzt* 2010;81:525-530.

68. Haddjeri N, Szabo ST, De Montigny C, Blier P. Increased tonic activation of rat forebrain 5-HT(1A) receptors by lithium addition to antidepressant treatments. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:346-356.
69. Haldane M, Frangou S. New insights help define the pathophysiology of bipolar affective disorder: neuroimaging and neuropathology findings. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2004;28:943-960.
70. Hashimoto R, Hough C, Nakazawa T, Yamamoto T, Chuang DM. Lithium protection against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons: involvement of NMDA receptor inhibition possibly by decreasing NR2B tyrosine phosphorylation. *J Neurochem* 2002;80:589-597.
71. Janowsky DS, El-Yousef, Davis JM, et al. Antagonistic effects of physostigmine and methylphenidate in man. *Am J Psychiatry* 1972;130:1370-6.
72. Jeong MR, Hashimoto R, Senatorov VV, et al. Valproic acid, a mood stabilizer and anticonvulsant, protects rat cerebral cortical neurons from spontaneous cell death: a role of histone deacetylase inhibition. *FEBS Lett* 2003;542:74-78.
73. Jope RS. Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium. *Mol Psychiatry* 1999;4:117-28.
74. Kapur S, Tulving E, Cabeza R, McIntosh AR, Houle S, Craik FI. The neural correlates of intentional learning of verbal materials: a PET study in humans. *Brain Research. Cognitive Brain Research* 1996;4(4):243-9.
75. Kempermann G, Kronenberg G: Depressed new neurons—adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. *Biol Psychiatry* 2003;54:499-503.
76. Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1662-1666.
77. Kessing LV, Nilsson FM. Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Affect Disord* 2003;73(3):261-9.

78. Kessing LV, Søndergård L, Forman JL, Andersen PK. Lithium treatment and risk of dementia. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(11):1331-5.
79. Kitabatake Y, Sailor KA, Ming GL, Song H. Adult neurogenesis and hippocampal memory function: new cells, more plasticity, new memories? *Neurosurg Clin North Am* 2007;18:105-113.
80. Kusumo KS, Vaughan M. Effects of lithium salts on memory. *Br J Psychiatry* 1977;131:453-7.
81. Lapalme M, Hodgins S, LaRoche C. Children of parents with bipolar disorder: a metaanalysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry* 1997;42(6):623-631.
82. Lenox RH, McNamara RK, Papke RL, et al. Neurobiology of lithium: an update. *J Clin Psychiatry* 1998;59:37-47.
83. Letendre S, Woods SP, Ellis RJ, et al. Lithium improves HIV associated neurocognitive impairment. *AIDS* 2006;20:1885-1888.
84. Leverich S, McElroy SL, Suppes T, et al. Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biol Psychiatry* 2002;51:288-97.
85. Licht RW, Nielsen JN, Gram LF, Vestergaard P, Bendz H. Lamotrigine versus lithium as maintenance treatment in bipolar I disorder: an open, randomized effectiveness study mimicking clinical practice. The 6 trial of the Danish University Antidepressant Group (DUAG-6). *Bipolar Disord* 2010;12(5):483-93.
86. López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Ospina-Duque J, et al. Lithium treatment effects on the neuropsychological functioning of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71(8):1055-60.
87. MacQueen, Parkin C, Marriott M, et al. The long term impact of treatment with electroconvulsive therapy on discrete memory systems in patients with bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2007;32(4):241-9.
88. Macritchie KAN, Young AH. Adverse syndromes associated with lithium. In Haddad P, Dursun S, Deakin B, eds. *Adverse syndromes and psychiatric drugs. A clinical guide*. New York, NY, USA: Oxford University Press, 2004:89-109.
89. Maj M. The effect of lithium in bipolar disorder: a review of recent research evidence. *Bipolar Disord* 2003;5:180-188.

90. Malhi GS, Ivanovski B, Szekeres V, Olley A. Bipolar disorder: it's all in your mind? The neuropsychological profile of a biological disorder. *Can J Psychiatry* 2004;49:813–819.
91. Manji HK, Hsiao JK, Risby ED, et al. The mechanisms of action of lithium. I: Effects on the serotonergic and noradrenergic systems in normal subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:505-12.
92. Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, Chen G. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Mol Psychiatry* 2000 Nov;5(6):578-93.
93. Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, et al. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:707-742.
94. Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, Valeri AM, Hines WH, D'Agati VD. Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy 2000;11(8):1439-48.
95. Marneros A. Manisch-depressive und andere bipolare Erkrankungen. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2000.
96. Marneros A. Expanding the group of bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders* 2001;62:39-44.
97. Martínez-Arán A, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, et al. Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *J Clin Psychiatry*. 2008 Feb;69(2):233-9.
98. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004b;6:224–232.
99. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004a;161:262-270.
100. Massot O, Rousselle JC, Fillion MP, Jannuel D, Plantefol M, Fillion G. 5-HT<sub>1B</sub> receptors: A novel target for lithium. Possible involvement in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:530-541.
101. Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E. Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118(5):373-81.

102. Moore GJ, Bebchuk MJ, Wilds IB, Chen G, Menji HK. Lithium-induced increase in human brain grey matter. *The Lancet* 2000;356:1241-42.
103. Müller-Oerlinghausen B, Bauer M, Berghöfer A. Bipolar disorder. *The Lancet* 2002;359:241-47.
104. Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Ahrens B. The antisuicidal and mortality-reducing effect of lithium prophylaxis: consequences for guidelines in clinical psychiatry. *Can J Psychiatry* 2003;48:433-439.
105. Nehra R, Chakrabarti S, Pradhan BK, Khehra N. Comparison of cognitive functions between first- and multi-episode bipolar affective disorders. *J Affect Disord* 2006;93(1-3):185-92.
106. Nonaka S, Chuang DM. Neuroprotective effects of chronic lithium on focal cerebral ischemia in rats. *Neuroreport* 1998;9:2081-2084.
107. Nonaka S, Hough CJ, Chuang DM. Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the central nervous system against excitotoxicity by inhibiting N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:2642-2647.
108. Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2007;190:359-60.
109. Oquendo MA, Mann JJ. Identifying and managing suicide risk in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 25):31-4.
110. Oquendo MA, Waternaux C, Brodsky B, et al. Suicidal behavior in bipolar mood disorder: clinical characteristics of attempters and non-attempters. *J Affect Disord* 2000;59:107-174.
111. Pavuluri MN, Schenkel LS, Aryal S, et al. Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patients. *Am J Psychiatry* 2006;163:286-293.
112. Petrini M, Vaglini F, Cervetti G, et al. Is lithium able to reverse neurological damage induced by vinca alkaloids? (Short communication). *J Neural Transm* 1999;106(5-6):569-75.
113. Phiel CJ, Wilson CA, Lee VM-Y, Klein PS. GSK-3 $\alpha$  regulates production of Alzheimer's disease amyloid- $\beta$  peptides. *Nature* 2003;423:435-9.

114. Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, et al. Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. *J Biol Chem* 2001;276:36734-41.
115. Pfennig A, Littmann E, Bauer M. Neurocognitive impairment and dementia in mood disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007;19(4):373-82.
116. Post RM, Ketter TA, Denicoff K. The place of anticonvulsant therapy in bipolar illness. *Psychopharmacology* 1996;128:115-129.
117. Qurashi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2002;72(3):209-26.
118. Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Grossman HT, et al: Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:161-167.
119. Redrobe JP, Bourin M. Evidence of the activity of lithium on 5-HT<sub>1B</sub> receptors in the mouse forced swimming test: comparison with carbamazepine and sodium valproate. *Psychopharmacology* 1999; 141(4):370-377.
120. Ren M, Leng Y, Jenong MR, et al. Valproic acid reduces brain damage induced by transient focal cerebral ischemia in rats: potential roles of histone deacetylase inhibition and heat shock protein induction. *J Neurochem* 2004;89:1358-1367.
121. Risby ED, Hsiao JK, Manji HK, et al. The mechanisms of action of lithium. II: Effects on adenylate cyclase activity and  $\beta$ -adrenergic receptor binding in normal subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:513-24.
122. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006;8: 103–116.
123. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, et al. A metaanalysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006;93:105-115.
124. Scheuch K, Priller J. Molekulare Theorien und Genetik. In: Bauer M, eds. *Neurobiologie und Therapie bipolarer Erkrankungen*. Bremen London Boston: Uni-Med AG, 2005:32-41.

125. Schifitto G, Zhong J, Gill D, et al. Lithium therapy for human immunodeficiency virus type 1-associated neurocognitive impairment. *J Neurovirol* 2009;15(2):176-86.
126. Shaldubina A, Agram G, Belmaker R H. The mechanism of lithium action: State of the art, ten years later. *Frog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 2001;25:855-866.
127. Silva R, Mesquita AR, Bessa J, et al. Lithium blocks stress-induced changes in depressive-like behavior and hippocampal cell fate: the role of glycogen-synthase-kinase-3beta. *Neuroscience* 2008;152(3):656-69.
128. Soares JC. Contributions from brain imaging to the elucidation of pathophysiology of bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6(2):171-80.
129. Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry* 1991;48:1082-1088.
130. Tewes U. HAWIE-R. Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene. Revision 1991. Handbuch und Testanweisung. Bern: Huber, 1991.
131. Tohen M, Frank E, Bowden CL, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2009;11:453-473.
132. Tohen M, Greil W, Calabrese JR. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005;162(7):1281-90.
133. Tohen M, Zarate CA, Hennen J, et al. The McLean-Harvard first-episode mania study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry* 2003;160:2099-2107.
134. Tohen M, Hennen J, Zarate C, et al. The McLean/Harvard First Episode Project: two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of major affective disorders with psychotic features. *Am J Psychiatry* 2000;157:220-228.
135. Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry* 2006;189:254-259.

136. Treiser S, Cascio C, O'Donohue T, Thoa N, Jacobowitz D, Kellar K. Lithium increases serotonin release and decreases serotonin receptors in the hippocampus. *Science* 1981;213:1529-31.
137. Tsaltas E, Kontis D, Boulougouris V, Papadimitriou GN. Lithium and cognitive enhancement: leave it or take it? *Psychopharmacology* 2009;202(1-3):457-76.
138. Umka J, Mustafa S, Elbeltagy M, et al. Valproic acid reduces spatial working memory and cell proliferation in the hippocampus. *Neuroscience* 2010;166:15-22.
139. Unützer J, Patrick DL, Diehr P, Simon G, Grembowski D, Katon W. Quality adjusted life years in older adults with depressive symptoms and chronic medical disorders. *Int Psychogeriatr* 2000;12:15-33.
140. Walden J, Grunze H. Epidemiology and societal impact of bipolar affective disorders. In: Walden J, Grunze H, eds. *Bipolar affective disorders*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003:7-12.
141. Watson S, Thompson JM, Ritchie JC, et al. Neuropsychological impairment in bipolar disorder: the relationship with glucocorticoid receptor function. *Bipolar Disord* 2006;8:85-90.
142. Wells KB, Stewart A, Hays RD, et al. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 1989;262:914-9.
143. Wenz M. Der California Verbal Learning Test (CVLT), deutsche Fassung, bei Alzheimer-Krankheit. Diplomarbeit, Universität Konstanz, 1998.
144. Wingo AP, Wingo TS, Harvey PD, Baldessarini RJ. Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2009;70(11):1588-97.
145. Wittchen HU. Epidemiology of affective disorders, In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, et al., eds. *Schizophrene und affektive Störungen*. Berlin: Springer-Verlag, 2000:357-72.
146. Young AH, Hammond JM. Lithium in mood disorders: increasing evidence base, declining use? *British Journal of Psychiatry* 2007;191:474-476.

147. Yuan Huang LD, Jiang YM, Gutkind JS, Manji HK, Chen G. The mood stabilizer valproic acid activates mitogen-activated protein kinases and promotes neurite growth. *J Biol Chem* 2001;276(34):31674-83.
148. Yuan PX, Huang LD, Jiang YM, et al. The mood stabilizer valproic acid activates mitogen-activated protein kinases and promotes neurite growth. *J Biol Chem* 2001;276(34):31674-83.

**DANKSAGUNG**

Ich möchte Frau Professor Dr. med. Andrea Pfennig und Herrn Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Michael Bauer für die freundliche Überlassung des Themas und für ihre Unterstützung dieser Arbeit herzlich danken. Insbesondere Frau Professor Dr. med. Pfennig gilt mein Dank dafür, dass ich unter anderem mit Hilfe eines von ihr in die Wege geleiteten Promotionsstipendiums den Erfolg dieser Dissertation sichern konnte. Die Begleitung der Arbeit konnte dankenswerterweise auch nach dem Wechsel beider Professoren an das Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden fortgeführt werden.

Frau Rommy Baumann sei aufrichtig für die bereichernde Zusammenarbeit während der Entwicklung des Projekts und der Phase der Datenerhebung gedankt. An dieser Stelle möchte ich ebenfalls die hervorragende Zusammenarbeit mit dem Team der Spezialsprechstunde für affektive Störungen (bipolare Störungen) am Campus Charité Mitte hervorheben und mich für die Unterstützung herzlich bedanken. Mein Dank geht zudem an die Mitarbeiter der anderen Studienzentren.

Frau Professor Dr. med. Claudia Spies verdanke ich unschätzbar wertvolle Hilfe beim Abschluss meiner Promotionsarbeit. Durch meine Tätigkeit an der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité hatte ich Gelegenheit, mein Wissen hinsichtlich medizinischer Statistik und Studienplanung zu erweitern und mehr Erfahrung beim Schreiben wissenschaftlicher Texte zu sammeln. Nichtzuletzt waren gerade ihr persönliches Engagement und ihr freundlicher Rat für mich von großer Bedeutung.

Mein besonders tiefer Dank gilt Dr. med. Erika Schulte, Markus Lautenbach und Horst von Quillfeldt für ihr unablässig offenes Ohr sowie ihre stets motivierenden Worte während schwieriger Phasen. Ihre geduldigen Hinweise und ihr Mut zur Diskussion haben mich viel gelehrt und das Vertrauen in mein eigenes Können sehr bestärkt.

An dieser Stelle möchte ich betonen, wie dankbar ich meiner Familie und insbesondere meinen Eltern, Christa und Helmut von Quillfeldt, dafür bin, dass sie mir die Bedeutung von Fleiß, Gewissenhaftigkeit und Empathie verdeutlicht und stets vorgelebt haben.

Ihr prägender Einfluss auf mein Leben und Handeln sowie ihr Vertrauen in mich haben diese Arbeit erst möglich gemacht.

## ERKLÄRUNG AN EIDES STATT

Ich, Susanne von Quillfeldt, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss einer Lithium-Langzeitbehandlung auf die neurokognitive Funktionsfähigkeit bei Patienten mit bipolaren Störungen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Es sei deutlich darauf hingewiesen, dass die im Rahmen dieser Dissertation vorgelegten Daten aus CVLT und WAIS-R/HAWIE-R am Zentrum Berlin in Teilen auch von Frau Rommy Baumann erhoben wurden. Sie ist ebenfalls Promovendin unter Herrn Professor Bauer und hat in ihrer Dissertation die Ergebnisse weiterer Untersuchungen (Demenzdiagnostik) im Rahmen der multizentrischen Studie bearbeitet. Sie hat an keinen Teilen dieser Schrift mitgewirkt.

Die Daten aus den anderen beteiligten Studienzentren wurden nicht persönlich erhoben. Jedoch erfolgte die Auswertung und Darlegung in vorliegender Arbeit selbstständig und stellt weder die Kopie einer bereits veröffentlichten oder anderweitig verfassten wissenschaftlichen Arbeit dar.

Datum

Unterschrift

## **LEBENS LAUF**

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