

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

DISSERTATION

Verbessert sich das Gedächtnis euthymer bipolarer Patienten  
durch die Behandlung mit Aripiprazol?

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Bellmann

aus Berlin

Datum der Promotion: 05.06.2016



Der Widerspruch ist es, der uns produktiv macht.

Johann Wolfgang von Goethe



# INHALTSVERZEICHNIS

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>V</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>X</b>
<b>1.1. Abstrakt</b> .....	<b>X</b>
<b>1.2. Abstract</b> .....	<b>XI</b>
<b>2. EINLEITUNG</b> .....	<b>13</b>
<b>3. THEORETISCHER HINTERGRUND</b> .....	<b>15</b>
<b>3.1. Bipolare Störungen</b> .....	<b>15</b>
3.1.1. Symptomatik einer bipolaren Störung .....	15
3.1.2. Klassifikation und Diagnostik.....	16
3.1.3. Epidemiologie .....	16
3.1.4. Krankheitsverlauf.....	17
3.1.5. Ätiologie .....	17
3.1.6. Medikamentöse Therapie .....	17
<b>3.2. Gedächtnis</b> .....	<b>19</b>
3.2.1. Die zeitliche Ebene des Gedächtnisses .....	19
3.2.2. Die inhaltliche Ebene des Gedächtnisses .....	19
3.2.3. Die Prozessebene des Gedächtnisses .....	20
3.2.4. Verbales und nonverbales Gedächtnis .....	20
3.2.5. Gedächtnisrelevante neuroanatomische Strukturen .....	20
<b>3.3. Kognitive Defizite bei bipolaren Patienten</b> .....	<b>21</b>
3.3.1. Klinische Einflussfaktoren auf die Kognition bipolarer Patienten.....	21
3.3.2. Pharmakologische Einflussfaktoren auf die Kognition bipolarer Patienten.....	22
<b>3.4. Gedächtnisdefizite bei bipolaren Patienten</b> .....	<b>23</b>
3.4.1. Defizite im Arbeitsgedächtnis.....	23
3.4.2. Defizite im Langzeitgedächtnis.....	23
3.4.3. Verbales Gedächtnis .....	23
3.4.4. Nonverbales Gedächtnis .....	23

<b>3.5.</b>	<b>Aripiprazol: Wirkung und Einfluss auf das Gedächtnis</b> .....	<b>24</b>
3.5.1.	Aripiprazol: Wirkung auf Rezeptorebene .....	24
3.5.2.	Erklärungsmodell kognitiver Defizite auf neuronaler Ebene .....	24
3.5.3.	Beispiele aus experimentellen Studien mit Aripiprazol .....	24
3.5.4.	Wirkung von Aripiprazol auf Gedächtnis und weitere kognitive Leistung .....	25
<b>4.</b>	<b>FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN</b> .....	<b>26</b>
<b>5.</b>	<b>METHODIK</b> .....	<b>27</b>
<b>5.1.</b>	<b>Beschreibung der Untersuchungsgruppen</b> .....	<b>27</b>
5.1.1.	Patientengruppe .....	27
5.1.2.	Kontrollgruppe .....	33
5.1.3.	Demographische Daten .....	34
5.1.4.	Aufklärung und ethische Aspekte .....	35
<b>5.2.</b>	<b>Studiendesign</b> .....	<b>36</b>
5.2.1.	Studienablauf und Visitenplan der Patientengruppe .....	36
5.2.2.	Studienablauf und Visitenplan der Kontrollgruppe .....	38
<b>5.3.</b>	<b>Behandlungsplan</b> .....	<b>39</b>
5.3.1.	Behandlungsdauer .....	39
5.3.2.	Begleitmedikation und Begleittherapie .....	40
<b>5.4.</b>	<b>Erhebungsinstrumente</b> .....	<b>40</b>
5.4.1.	Gesichtergedächtnistest .....	40
5.4.2.	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest .....	43
5.4.3.	Neuropsychologische Testverfahren .....	43
<b>5.5.</b>	<b>Durchführung der Untersuchung</b> .....	<b>44</b>
<b>5.6.</b>	<b>Statistische Auswertungsverfahren</b> .....	<b>46</b>
5.6.1.	Überprüfung der Hypothese 1 .....	46
5.6.2.	Überprüfung der Hypothese 2 .....	47
5.6.3.	Auswertung der neuropsychologischen Testbatterie .....	47
<b>6.</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>48</b>
<b>6.1.</b>	<b>Ergebnisse der demographischen, klinischen und neuropsychologischen Daten</b> .....	<b>48</b>
6.1.1.	Zusammenfassung der demographischen und klinischen Daten .....	50
6.1.2.	Zusammenfassung der neuropsychologischen Daten .....	51
6.1.3.	Drop Out-Analyse .....	52

<b>6.2.</b>	<b>Überprüfung der Hypothesen</b> .....	<b>53</b>
6.2.1.	Überprüfung der Hypothese 1 .....	53
6.2.2.	Überprüfung der Hypothese 2.....	54
<b>7.</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>57</b>
<b>7.1.</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse</b> .....	<b>57</b>
<b>7.2.</b>	<b>Vergleichsstudien für die Hypothese 1</b> .....	<b>57</b>
7.2.1.	Methodische Faktoren.....	58
7.2.2.	Klinische Faktoren .....	60
7.2.3.	Demographische Faktoren .....	63
7.2.4.	Fazit Hypothese 1 .....	64
<b>7.3.</b>	<b>Vergleichsstudien für die Hypothese 2</b> .....	<b>65</b>
7.3.1.	Methodische Faktoren.....	65
7.3.2.	Klinische Faktoren .....	66
7.3.3.	Drop Out-Analyse .....	68
7.3.4.	Erklärungsansatz für die Hauptergebnisse .....	69
7.3.5.	Fazit Hypothese 2 .....	70
<b>7.4.</b>	<b>Stärken und methodische Grenzen der vorliegenden Studie</b> .....	<b>71</b>
7.4.1.	Stärken .....	71
7.4.2.	Methodische Grenzen .....	71
<b>7.5.</b>	<b>Schlussfolgerung</b> .....	<b>72</b>
<b>8.</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>XIII</b>
<b>8.1.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>XIII</b>
<b>8.2.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>XIV</b>
<b>8.3.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>XV</b>
	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b> .....	<b>XXIV</b>
	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>XXV</b>
	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>XXVIII</b>

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AE	Adverse Event
ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
ASRM	Altman Self-Rating Mania Scale
BADO	Basisdokumentation
BDI II	Beck-Depressions-Inventar II
BP	Bipolare Störung
$\beta$ -hCG	humanes Choriongonadotropin
CFQ	Cognitive Failures Questionnaire
CGI	Clinical Global Impression
CSS	Cognitive Slippage Scale
CVLT	California Verbal Learning Test
D	Direktabruf
DI	Diskriminationsindex
DO	Drop Out
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder
EKG	Elektrokardiogramm
FAST	Functioning Assessment Short Test
FEDA	Ein Fragebogen erlebter Defizite der Aufmerksamkeit
fMRT	funktionale Magnetresonanztherapie
GGT	Gesichtergedächtnistest
HAMD	Hamilton-Depressionsskala
ICD-10	Classification of Mental and Behavioral Disorder
IQ	Intelligenzquotient
M	männlich
M	Mittelwert
MADRS	Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale
Max	Maximum
M.I.N.I.	Mini International Neuropsychiatric Interview
Min	Minimum
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest

NPT	Neuropsychologische Testung
PANSS	Positive and Negative Syndrom Scale
RANOVA	Repeated Analysis of Variance
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
Sek	Sekunden
SD	Standardabweichung
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I und II
SNRI	Selektiver Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektiver Serotonin Wiederaufnahmehemmer
T1	Testmesszeitpunkt 1
T2	Testmesszeitpunkt 2
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
VD	Verzögerter Abruf nach Direktabruf
V0	Verzögerter Abruf ohne Direktabruf
W	weiblich
WIE	Wechsler Intelligenztest für Erwachsene
WMS	Wechsler Memory Scale
YMRS	Young Mania Rating Scale

# 1. ZUSAMMENFASSUNG

## 1.1. ABSTRAKT

**EINLEITUNG:** Die Pharmakotherapie bipolarer Patienten konzentriert sich bisher hauptsächlich auf die Kontrolle der akuten Symptomatik sowie auf die Verhinderung von Rezidiven. Dabei hat die Behandlung der kognitiven Störungen bislang nur einen geringen Stellenwert. Es besteht ein Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten bipolarer Patienten und pathologisch veränderter serotonerger und dopaminerger Transmission. Aripiprazol ist ein partieller Agonist am  $D_2/D_3$ - sowie  $5HT_{1A}$ -Rezeptor und greift direkt in dieses System ein. Bisherige Studien am Tiermodell und bei schizophrenen Patienten weisen auf eine positive Wirkung von Aripiprazol auf kognitive Defizite hin. In der jetzigen Längsschnittstudie wurde deshalb ein möglicher positiver Effekt von Aripiprazol auf die Kognition euthymer bipolarer Patienten überprüft. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich dabei auf die Gedächtnisleistung vor und nach Behandlung mit Aripiprazol.

**METHODEN:** Eine euthyme bipolare Patientengruppe mit subjektiv wahrgenommenen kognitiven Defiziten ( $N=16$ ) wurde zu Studienbeginn und nach 12 Wochen Therapie mit Aripiprazol in ihrer Gedächtnisleistung überprüft. Die Patienten waren zu Beginn seit mindestens sechs Monaten euthym ( $HAMD-21 < 10$ ;  $YMRS < 12$ ) und erhielten eine stabile Phasenprophylaxe. Nach der ersten Testung wurden die Patienten mit Aripiprazol in einer Zieldosis von 15mg eingestellt. Sie wurden einer in Alter, Geschlecht und Bildung vergleichbaren gesunden Kontrollgruppe ( $N=19$ ) gegenübergestellt. Die Auswertung der Studie erfolgte durch Varianzanalysen mit Messwiederholungen (RANOVA) und T-Tests.

**ERGEBNISSE:** Die euthymen bipolaren Patienten unterschieden sich zu Beginn weder im nonverbalen ( $F(2,32)=0.16$ ,  $p=0.85$ ,  $\eta^2 < 0.01$ ) noch verbalen Gedächtnis ( $T=-0.43$ ,  $p=0.67$ ,  $\Delta=0.14$ ) von den gesunden Teilnehmern. Es zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Einfluss von Aripiprazol auf die Gedächtnisleistung. Die mit Aripiprazol behandelten Patienten zeigten weder eine Veränderung im nonverbalen Gedächtnis ( $F(2,32)=0.29$ ,  $p=0.75$ ,  $\eta^2 < 0.01$ ) noch im verbalen Gedächtnis ( $F(1,33)=0.96$ ,  $p=0.33$ ,  $\eta^2=0.03$ ).

**SCHLUSSFOLGERUNG:** Euthyme bipolare Patienten, die subjektiv unter kognitiven Defiziten leiden, zeigen keine objektivierbaren Gedächtnisdefizite in einer neuropsychologischen Testung. Eine zwölfwöchige Behandlung mit Aripiprazol hat keinen Einfluss auf die Gedächtnisleistung dieser Patienten. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass im klinischen Alltag eine neuropsychologische Objektivierung subjektiv wahrgenommener kognitiver Defizite einer medikamentösen Umstellung voraus gehen sollte.

## 1. Zusammenfassung

### 1.2. ABSTRACT

**BACKGROUND:** Medical treatment in bipolar disorder has been more focused on dealing with the acute phase of the illness and preventing future relapse rather than treating cognitive dysfunctions. Cognitive impairment in bipolar patients is related to the central vulnerability of the dopaminergic and serotonergic system. Aripiprazole as a partial agonist at  $D_2/D_3$ - and  $5HT_{1A}$ -receptors includes activity in the dopaminergic and serotonergic systems. Previous studies on animals and schizophrenic patients have shown positive effects on the cognitive deficits. Therefore this longitudinal study aims to investigate if Aripiprazole may also be an effective treatment for the cognitive impairment of bipolar patients in a euthymic period. This thesis concentrates on the memory functionality before and after the treatment with Aripiprazole.

**METHODS:** A euthymic bipolar group ( $n=16$ ) with subjective cognitive deficits were assessed on a battery of neuropsychological tests in memory function both at baseline and after 12 weeks of treatment with Aripiprazole. Bipolar patients were clinically stable over a six-month period ( $HAMD-21 < 10$ ;  $YMRS < 12$ ) and were treated with a mood stabilizer. After a first set of neuropsychological tests, patients were treated with Aripiprazole with a target dose of 15mg. They have been contrasted with health controls matching age, sex and education ( $n=19$ ). Statistical analyses were performed by repeated-measures analyses of variance (RANOVA) and t-tests.

**RESULTS:** At the beginning, euthymic bipolar patients do not differ from health controls neither in nonverbal memory ( $F(2,32)=0.16$ ,  $p=0.85$ ,  $\eta^2 < 0.01$ ) nor verbal memory ( $T=-0.43$ ,  $p=0.67$ ,  $\Delta=0.14$ ). There was also no significant detectable influence of Aripiprazole on memory. Patients treated with Aripiprazole did not show any changes neither in nonverbal memory ( $F(2,32)=0.29$ ,  $p=0.75$ ,  $\eta^2 < 0.01$ ) nor verbal memory ( $F(1,33)=0.96$   $p=0.33$ ,  $\eta^2=0.03$ ).

**CONCLUSION:** Briefly, bipolar euthymic patients with subjective cognitive complaints do not show any memory deficits. A treatment with Aripiprazole over a twelve-week period has no influence on the patients' memory functionality. Therefore these results indicate that in clinical work there should be a profound review of subjective cognitive deficits in neuropsychological tests before changing any medical regimes.



# 2. EINLEITUNG

Die bipolare Störung gehört dem Formkreis affektiver Störungen an. Patienten mit einer bipolaren Störung weisen einen chronisch-rezidivierenden Krankheitsverlauf mit einer ausgeprägten Residualsymptomatik auf. Neben der affektiven Symptomatik liegen häufig funktionelle und kognitive Einschränkungen, psychosoziale Defizite und eine verminderte Lebensqualität vor.

Therapeutische Ansätze legten dabei bisher ihren Fokus vor allem auf die Kontrolle akuter, affektiver oder psychotischer Symptomatik sowie auf die Verhinderung künftiger Rezidive. Dabei gibt es Hinweise darauf, dass bipolare Patienten auch im euthymen Intervall unter neurokognitiven Defiziten leiden [1–3]. Diese neurokognitiven Symptome können eine wichtige klinische Bedeutung annehmen, da sie mit einem schlechteren klinischen Verlauf sowie mit funktionellen und psychosozialen Einschränkungen der Patienten eng verknüpft sind. Die Persistenz einiger neurokognitiver Defizite während der euthymen Intervalle lassen vermuten, dass es sich um eine konstante Komponente der Neuropsychopathologie bipolarer Störungen handelt. Wie bei anderen psychiatrischen Erkrankungen ist ein erhöhtes Bewusstsein dafür entstanden, dass neuropsychologische Defizite mit einem schlechteren Ergebnis von Rehabilitationsmaßnahmen und sozialer Wiedereingliederung verbunden sind [4,5].

Neueste Studien weisen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten bei bipolaren Patienten und veränderten serotonergen und dopaminergen Transmissionen hin [6–8]. Dies ist der Angriffspunkt von Aripiprazol, einem partiellen Agonist an den  $D_2/D_3$ - sowie  $5HT_{1A}$ -Rezeptoren, der bereits in klinischen Studien Evidenz für die Verbesserung von kognitiven Leistungen bei Patienten aus dem schizoaffektiven Formenkreis zeigte [9–12]. Daher erscheint es interessant, einen möglichen positiven Effekt von Aripiprazol auch auf die kognitive Leistung bipolarer Patienten zu untersuchen.

Die neurokognitiven Einschränkungen bipolarer Patienten beziehen sich hauptsächlich auf Störungen in Aufmerksamkeit, exekutiven Funktionen und Gedächtnisleistungen [1–3,13], die für die Patienten eine hohe Belastung darstellen und eine vollständige Genesung erschweren. Daher lag der Fokus der neusten Forschungsarbeiten auf der Untersuchung dieser kognitiven Defizite. Allerdings wurde der Schwerpunkt vornehmlich auf die verbalen Gedächtnisdefizite gelegt und die nonverbalen Gedächtnisleistungen vergleichsweise wenig betrachtet.

## 2. Einleitung

Das Ziel dieser Arbeit ist, mögliche Defizite im nonverbalen und verbalen Gedächtnis bei euthymen bipolaren Patienten zu erheben und eine Verbesserung unter Aripiprazol zu überprüfen. Im Rahmen der kontrollierten Interventionsstudie werden die Ergebnisse der Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen.

Das nonverbale Gedächtnis wurde anhand eines experimentellen Gesichtergedächtnisparadigmas untersucht [14]. In dieser Testung wurden den Testpersonen Fotografien weiblicher und männlicher Gesichter präsentiert, welche sie später in einer Auswahl von Gesichtern in einem unmittelbaren Direktabruf sowie in einem verzögerten Abruf nach einer Stunde wiedererkennen sollten. Das verbale Gedächtnis wurde mittels des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests (VLMT) [15] erhoben. Darüber hinaus wurde eine umfassende neuropsychologische Testbatterie durchgeführt, um im Anschluss die Ergebnisse der Gedächtnisleistung mit weiteren kognitiven Leistungen vergleichen zu können.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der Auswertung verbaler und nonverbaler Gedächtnisleistungen sowie der Veränderung dieser Funktionen durch die Behandlung mit Aripiprazol.

Dabei wird zuerst in einem theoretischen Hintergrund der aktuelle Forschungsstand zu Gedächtnisdefiziten euthymer bipolarer Patienten sowie zu Aripiprazol vorgestellt und die daraus entwickelten Fragestellungen formuliert. In dem Kapitel Methodik werden der Studienaufbau und die angewandten Auswertungsverfahren beschrieben, bevor die statistische Sicherung der Fragestellungen in dem Kapitel Ergebnisse dargestellt wird. Zuletzt werden diese Ergebnisse in der Diskussion interpretiert und Abweichungen zu anderen Autoren im Zusammenhang mit den Vergleichsstudien erörtert.

## 3. THEORETISCHER HINTERGRUND

Dieses Kapitel gibt zu Beginn einen Überblick über das klinische Krankheitsbild der bipolaren Störungen. Dabei wird sowohl auf die Symptomatik, Klassifikation und Epidemiologie als auch auf den Krankheitsverlauf, die Ätiologie und die Therapieformen eingegangen.

Des Weiteren widmet sich dieses Kapitel dem Aufbau des menschlichen Gedächtnisses auf den drei Ebenen Zeit, Inhalt und Prozess. Es werden in diesem Zusammenhang Ergebnisse aus aktuellen Studien zu kognitiven Defiziten bipolarer Patienten mit Schwerpunkt auf Gedächtnisleistung dargestellt.

Der letzte Teil erläutert die Studienmedikation Aripiprazol sowie dessen Wirkungsmechanismus und Einfluss sowohl auf das Gedächtnis als auch auf weitere kognitive Defizite.

### 3.1. BIPOLARE STÖRUNGEN

Bipolare Störungen, welche früher als manisch-depressive Erkrankungen bezeichnet wurden, stellen ein Fünftel der affektiven Störungen der Psychiatrie dar und werden durch pathologische Veränderungen der Stimmung gekennzeichnet [16]. Es handelt sich dabei um eine Störung, die durch affektive Episoden und ein lebenslanges Rezidivrisiko charakterisiert ist [17]. Hierbei unterscheidet man zwischen einer gehobenen Stimmung, Manie, einer gedrückten Stimmung, Depression, und einer gemischten Episode mit sowohl manischen als auch depressiven Symptomen. Die bipolare Störung wird in Bipolar-I- und Bipolar-II-Störungen eingeteilt, abhängig davon, ob die gehobene Stimmung das Vollbild einer Manie erreicht (I) oder nur als Hypomanie (II) charakterisiert wird [16]. Im Unterschied zu unipolaren affektiven Störungen sind bipolare Erkrankungen durch einen Wechsel von Episoden dieser entgegengesetzten Stimmungen gekennzeichnet. Diese können abstandslos ineinander übergehen oder von einem symptomfreien Intervall, einer sogenannten euthymen Phase, unterbrochen werden. Liegen mehr als vier Krankheitsepisoden pro Jahr vor, wird von Rapid Cycling gesprochen [16].

---

#### 3.1.1. Symptomatik einer bipolaren Störung

Meist ist bei den affektiven Störungen nicht nur die Stimmung, sondern auch das Aktivitätsniveau, Antrieb und das Denken sind betroffen. So führen Depressionen oftmals zu einem verringerten Antrieb, Interessenverlust, Denkhemmungen und verminderter Konzentration. Außerdem treten auch Appetit- und Libidoverlust, Schlafstörungen und sozialer Rückzug bis hin zu Suizidgedanken in Erscheinung. Bei einer Manie können hingegen ein

### 3. Theoretischer Hintergrund

gesteigerter Antrieb, Ideenflut und Enthemmung sowie eine erheblich erhöhte Libido, ein verringertes Schlafbedürfnis und eine überaus positive Selbsteinschätzung vorliegen [17].

---

#### 3.1.2. Klassifikation und Diagnostik

Für die klinische Diagnostik stehen zwei international standardisierte Klassifikationssysteme zur Verfügung: das amerikanische *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* (DSM-IV) [18] und die zehnte Version der *Classification of Mental and Behavioral Disorder* (ICD-10) [19], welche in Deutschland angewandt wird.

Man unterscheidet nach der ICD-10 bipolare Störungen in einer gegenwärtigen hypomanischen, manischen oder leicht, mittelschweren oder schweren depressiven Episode mit oder ohne psychotischen Symptomen. Zusätzlich werden auch gemischte Episoden von einem gegenwärtig remittierten Zustand unterschieden. Unter dem Kapitel „Sonstige bipolare affektive Störungen“ wird beschrieben, wie die Bipolar-II-Störung, das Rapid Cycling und rezidivierende manische Episoden zu diagnostizieren sind [19]. In dem Amerikanischen und in der Publikationssprache geläufigen Klassifikationssystem DSM-IV werden Bipolar-I- und Bipolar-II-Störungen sowie das Rapid Cycling auf gleicher Ebene als Zusatzkodierung unterschieden.

Im Rahmen dieser Arbeit wird ausschließlich auf bipolare affektive Störungen eingegangen, die gegenwärtig remittiert sind. Diese werden nach den diagnostischen Kriterien im ICD-10 anhand mindestens eines Durchlebens einer manischen, hypomanischen oder gemischt affektiven Episode und zusätzlich wenigstens einer anderen hypomanischen, manischen, depressiven oder gemischten Episode definiert. Gegenwärtig liegt per definitionem keine deutliche Störung der Stimmung vor.

---

#### 3.1.3. Epidemiologie

Die Lebenszeitprävalenz bipolarer Störungen liegt bei circa 3% [20]. Die Erstmanifestation tritt im Durchschnitt in den ersten drei Lebensdekaden auf [16]. Viele bipolare Patienten zeigen bereits in der Adoleszenz zwischen dem 18. und 25. Lebensjahr erste Krankheitssymptome [21]. Im Gegensatz zu den unipolaren depressiven Erkrankungen lässt sich bei den bipolaren Störungen insgesamt kein Geschlechterunterschied in der Lebenszeitprävalenz finden. Lediglich in der Sonderform Rapid Cycling sind häufiger Frauen (80-90%) als Männer betroffen [16].

### 3. Theoretischer Hintergrund

---

#### 3.1.4. Krankheitsverlauf

Der Krankheitsverlauf bipolarer affektiver Störungen ist meist ungünstiger als der jener unipolaren Erkrankungen. Durchschnittlich durchleben Betroffene acht manische bzw. depressive Episoden, wobei meist depressive Phasen überwiegen [16]. Manische Episoden beginnen oftmals abrupt und zeigen eine Dauer zwischen zwei Wochen und vier bis fünf Monaten. Depressive Episoden hingegen halten häufig länger an (im Mittel sechs Monate). Im höheren Lebensalter werden die Intervalle immer kürzer und die Depressionen treten häufiger und länger auf. Die bipolare Störung zeigt eine hohe Rezidivneigung, die oft mit funktionellen und psychosozialen Einschränkungen einhergeht [16,19].

---

#### 3.1.5. Ätiologie

Für die Entstehung bipolarer Störungen lässt sich bisher nur schwer ein ätiopathogenetisches Modell ableiten. Wahrscheinlich unterliegen bipolare Störungen einem multifaktoriellen Modell. Dabei werden sowohl genetische, psychosoziale und neurobiologische Einflüsse als wichtige pathologische Faktoren innerhalb der Genese betrachtet [16,17,22]. Die genetische Belastung durch fehlerhafte Genprodukte erhöht möglicherweise die Vulnerabilität u.a. auf neuronaler Ebene an einer bipolaren Störung zu erkranken. Außerdem beeinflussen externe Auslösefaktoren wie Umwelteinflüsse die Manifestation von klinischen Symptomen [16,20]. In der Life-Event-Forschung spielen Persönlichkeitsfaktoren wie Temperament und psychosoziale Faktoren wie Stressoren eine wichtige Rolle in der Entstehung affektiver Störungen [23]. Auf neurobiochemischer Ebene wird der Änderung noradrenerger, serotonerger und dopaminerger Transmissionen ein wichtiger Einfluss auf die Ätiologie bipolarer Störungen zugeschrieben [17].

---

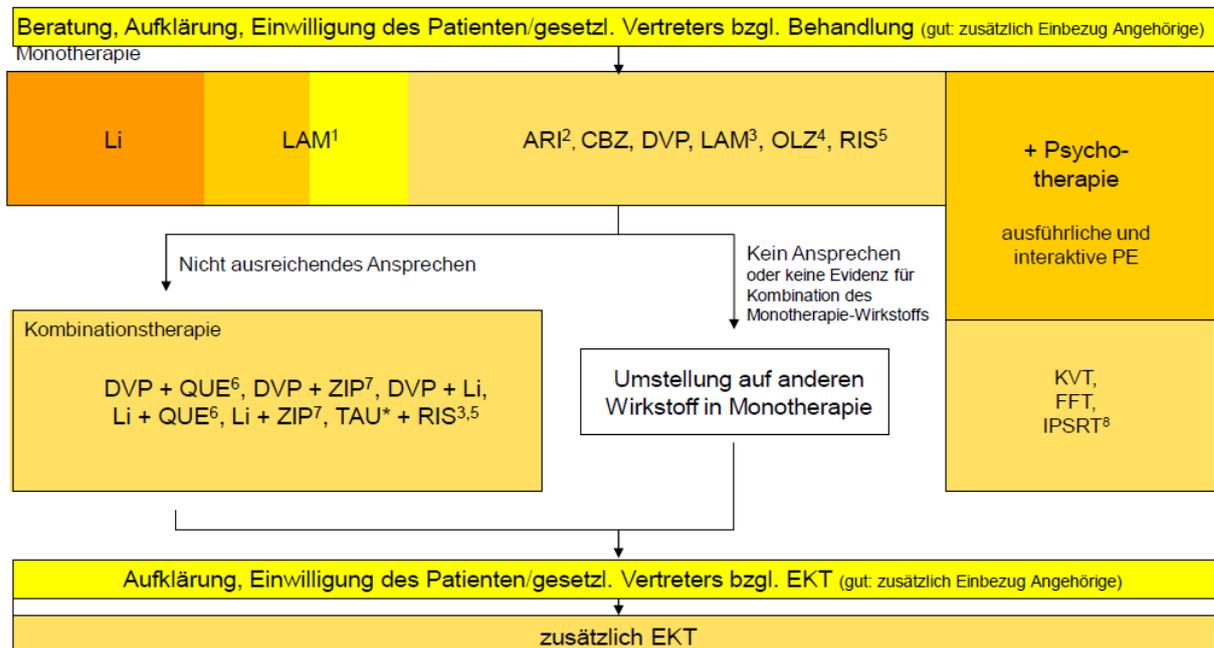
#### 3.1.6. Medikamentöse Therapie

Bei der medikamentösen Therapie unterscheidet man die Akuttherapie von der Rezidivprophylaxe. Da sich in der vorliegenden Studie alle Patienten seit sechs Monaten in einer euthymen Phase befanden, wird nachfolgend lediglich die Behandlung dieser im Rahmen einer Rezidivprophylaxe beschrieben. Eine Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen sollte möglichst frühzeitig begonnen werden und wird durch stimmungsstabilisierende Pharmakotherapie umgesetzt. Das Mittel der ersten Wahl ist hierbei nach wie vor Lithium [20]. Zusätzlich wird für die Langzeittherapie die Einnahme von Lamotrigin, Carbamazepin und Valproat in einer Monotherapie empfohlen [20].

### 3. Theoretischer Hintergrund

#### Abbildung 1: Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen

Die Schattierung entspricht dem Empfehlungsgrad (Legende rechts unten). Die Wirkstoffe sind innerhalb einer Empfehlungsgrad-Stufe alphabetisch geordnet.



<sup>1</sup>gegen depr. E. bei Ansprechen in Akutphase, KKP für Einsatz gegen depressive Episoden auch ohne Ansprechen in Akutphase, <sup>2</sup>gegen manische Episoden bei Ansprechen in Manie, <sup>3</sup>bei Rapid Cycling, <sup>4</sup>bei Ansprechen in Manie, <sup>5</sup>Depotpräparat, bei Ansprechen in Akutphase, <sup>6</sup>bei Ansprechen auf diese Kombination in Akutbehandlung, <sup>7</sup>bei Ansprechen auf ZIP in Manie, <sup>8</sup>bei Beginn in akuter Phase und längerfristiger Planung, \*Behandlung wie üblich: jede Monotherapie und Kombination von Antidepressiva Stimmungsstabilisierer und Anxiolytika erlaubt  
ARI: Aripiprazol, CBZ: Carbamazepin, DVP: Valproat, EKT: Elektrokonvulsionstherapie, FFT: familienfokussierte Therapie, IPSRT: interpersonelle und soziale Rhythmustherapie, KVT: kognitive Verhaltenstherapie, LAM: Lamotrigin, Li: Lithium, OLZ: Olanzapin, PE: Psychoedukation, QUE: Quetiapin, RIS: Risperidon, ZIP: Ziprasidon

Empfehlungsgrade: A, B, 0, KKP (Klinischer Konsenspunkt)

[20]

Die Behandlung mit atypischen Antipsychotika wie Aripiprazol, Olanzapin und Quetiapin in der Rezidivprophylaxe rückt zunehmend in den Vordergrund. Allerdings wird den atypischen Antipsychotika auch ein breites Nebenwirkungsspektrum zugeschrieben, welches insbesondere in der Langzeittherapie bipolare Patienten durch das Auftreten von Sedierung, Gewichtszunahme, Akathisie oder extrapyramidal-motorischen Störungen belasten kann [24,25].

Während atypische Antipsychotika bereits in der Akuttherapie manischer und depressiver Phasen eine wichtige Rolle spielen, ist die Datenlage für die Langzeittherapie noch unzureichend, insbesondere was die Toleranz und das Nebenwirkungsprofil betrifft. Daher lässt sich deren Einfluss auf eine Verbesserung der Lebensqualität bipolarer Patienten in der Rezidivprophylaxe bisher nur eingeschränkt einschätzen [25,26].

### 3. Theoretischer Hintergrund

#### 3.2. GEDÄCHTNIS

Das Gedächtnis versteht sich als komplexe geistige Leistung, Information speichern und abrufen zu können, welches aus heutiger Sicht auf den drei Ebenen Dauer, Inhalt und Prozess beschrieben werden kann [27]. Im Folgenden wird in der Übersicht auf die drei Ebenen eingegangen, bevor eine Unterscheidung des verbalen und nonverbalen Gedächtnisses vorgenommen wird. Zuletzt werden kurz die bildgebenen Korrelate zum Gedächtnis vorgestellt.

##### 3.2.1. Die zeitliche Ebene des Gedächtnisses

Es werden auf der zeitlichen Ebene je nach Dauer der Speicherung von Informationen das Kurzzeit-, Arbeits- und das Langzeitgedächtnis voneinander unterschieden.

Das Kurzzeitgedächtnis, welches Sekunden bis Stunden andauert [28,29], hält einen beschränkten Speicher für wenige Informationen bereit, welche weiterverarbeitet oder in das Langzeitgedächtnis überführt werden können.

Das Arbeitsgedächtnis ist ein erweiterter Begriff des Kurzzeitgedächtnisses [30], welcher das Vorhandensein mehrerer kurzzeitiger Speicherformen beschreibt, die eine Kontrolle mittels einer übergeordneten Instanz (zentrale Exekutive) erfahren [31]. Es nimmt eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung von Informationen ein [30].

Das Langzeitgedächtnis, welches erst nach einigen Stunden bis Tagen einsetzt [29], stellt hingegen ein mitunter lebenslanges Speichersystem des Gehirns für einen zeitlich flexiblen Abruf dar.

##### 3.2.2. Die inhaltliche Ebene des Gedächtnisses

Je nach Gedächtnisinhalten unterscheidet man im Langzeitgedächtnis das deklarative von dem prozeduralen Gedächtnis [31].

Das deklarative Gedächtnis steht für das Faktengedächtnis, welches für das Abspeichern von Tatsachen und Ereignissen verantwortlich ist. Es wird in ein episodisches und semantisches Gedächtnis eingeteilt [32]. Im episodischen Gedächtnis werden autobiografische Ereignisse abgelegt, die persönliche Erinnerungen darstellen und oftmals mit einer emotionalen Ebene verknüpft sind. Das semantische Gedächtnis hingegen speichert allgemeine Fakten und Kenntnisse kontextfrei ab. Das prozedurale Gedächtnis speichert Handlungsabläufe, mechanische und motorische Fertigkeiten und Gewohnheiten [32].

### 3. Theoretischer Hintergrund

---

#### 3.2.3. Die Prozessebene des Gedächtnisses

Die menschliche Informationsverarbeitung lässt sich in verschiedene Prozessebenen einordnen. Diese funktionelle Einteilung unterscheidet die Aufnahme eines Reizes (Enkodierung), die Speicherung und Verarbeitung der Information (Konsolidierung) sowie den Abruf der gespeicherten Information (Dekodierung) [27]. Die Informationen für die Enkodierung müssen für die Verarbeitung vorerst im Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis gehalten werden.

---

#### 3.2.4. Verbales und nonverbales Gedächtnis

Die klinische Überprüfung von Gedächtnisleistungen für verbale und nonverbale Informationen erfolgt über verschiedene Gedächtnis- und Intelligenztests und dienen als Korrelat für das Arbeitsgedächtnis [31].

Das verbale Gedächtnis speichert Informationen aus sprachlichem Material und weist eine Abhängigkeit von den Sprachzentren des Gehirns auf [33]. Nonverbale Informationen werden als idiosynkratische Muster definiert, die zu detailreich sind, um schnell und eindeutig sprachlich beschrieben zu werden [34]. Gesichter sind nicht zu verbalisieren. Daher kann das Gesichtergedächtnis für das nonverbale Gedächtnis par excellence herangezogen werden [34].

---

#### 3.2.5. Gedächtnisrelevante neuroanatomische Strukturen

Der morphologische Aufbau des Gehirns der meisten höheren Organismen ist bilateralsymmetrisch. Darunter versteht man die neuroanatomische Spezialisierung der Großhirnhemisphären, wie z.B. unterschiedliche Ausprägung kognitiver Funktionsabläufe in den Hemisphären [33]. Ein bekanntes Beispiel für die funktionale Aufteilung ist die Dominanz der linken Gehirnhälfte für die Sprachrezeption und -produktion und das verbale Gedächtnis. Eine Dominanz der rechten Hemisphäre lässt sich hingegen bei der räumlichen Wahrnehmung und im nonverbalen Gedächtnis nachweisen [35,36].

Die Prozesse der Informationsverarbeitung sind mit einer Aktivierung im frontalen und parietalen Kortex assoziiert. Die Konsolidierung, erfolgt über zahlreiche Vernetzungskreisläufe, welche hauptsächlich im limbischen System stattfinden. Die Speicherung und der Abruf von gespeicherten Informationen finden über fronto-temporale Strukturen statt [37]. Dabei wird angenommen, dass das nonverbale Gedächtnis im rechten Temporal- und Präfrontallappen kodiert wird [38,39], während die Enkodierung von Wörtern eine erhöhte Signalintensität im linken Temporallappen zeigt [35,36].

#### 3.3. KOGNITIVE DEFIZITE BEI BIPOLAREN PATIENTEN

Die kognitiven Defizite bipolarer Patienten betreffen hauptsächlich die Aufmerksamkeit, die exekutiven Funktionen und das Gedächtnis.

Unter der Aufmerksamkeit versteht man die schnelle und korrekte Wahrnehmung von Reizen über eine gewisse Zeitspanne [31]. Exekutive Funktionen werden als die geistige Fähigkeit definiert, menschliches Denken und Handeln zu steuern. Es handelt sich um eine Kombination verschiedener kognitiver Funktionen in einem multioperationalen System [31].

Der aktuelle Forschungsstand bezüglich der Aufmerksamkeitsdefizite bipolarer Patienten zeigt auf der einen Seite langsamere Informationsverarbeitungszeiten, verminderte selektive Aufmerksamkeit und verringerte Daueraufmerksamkeit [40–44], welche auch in euthymen Phasen persistieren. Andere Studien konnten hingegen keine Defizite in Aufmerksamkeit bei bipolaren Patienten nachweisen [45,46].

Defizite in exekutiven Funktionen wie Flexibilität und Planung bei bipolaren Patienten konnten bereits in einer Vielzahl von Studien gezeigt werden [41–44,47].

---

##### 3.3.1. Klinische Einflussfaktoren auf die Kognition bipolarer Patienten

Es können verschiedene klinische Faktoren wie Alter bei Erstmanifestation, Schweregrad und Anzahl der affektiven Episoden einen Einfluss auf die kognitiven Leistungen bipolarer Patienten ausüben. Diese werden im Folgenden in der Übersicht beschrieben.

###### ALTER BEI ERSTMANIFESTATION

---

Bisher haben nur wenige Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen früher Erstmanifestation und kognitiven Defiziten der exekutiven Funktionen, der psychomotorischen Geschwindigkeit [5] und des verbalen Gedächtnisses [40] herstellen können. Diese Ergebnisse werden in weiteren Untersuchungen nicht bestätigt [41]. Dies macht den heterogenen Forschungsstand deutlich [48].

###### SCHWEREGRAD UND ANZAHL DER AFFEKTIVEN EPISODEN

---

Die Rolle der Anzahl der affektiven Episoden bipolarer Patienten in der Entstehung von kognitiven Defiziten wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Einerseits wird ein positiver Zusammenhang vermutet [49], während auf der anderen Seite keine Zunahme an kognitiven Defiziten bei multiplen Krankheitsepisoden nachweisbar ist [50,51].

Auch die Auswirkung von durchlebten manischen und depressiven Episoden auf kognitive Defizite unterliegt einer heterogenen Studienlage. Viele Studien sind dabei übereingekommen, dass

### 3. Theoretischer Hintergrund

manische Episoden einen negativen Einfluss auf neurokognitive Leistung zeigen [5]. Auch depressive Episoden weisen eine Beziehung zu kognitiven Funktionsverlusten auf, wenn auch nicht vergleichbar im Ausmaß der Manien [50].

---

#### 3.3.2. Pharmakologische Einflussfaktoren auf die Kognition bipolarer Patienten

Für die Einnahme von Lithium gibt es Hinweise auf einen negativen Effekt auf kognitive Funktionen [3,52], die von anderen Studien hingegen widerlegt werden [53–55]. Antikonvulsiva wie Valproinsäure werden bis auf einige Aufmerksamkeitsstörungen wenige kognitive Nebenwirkungen zugeschrieben [55].

Atypische Antipsychotika nehmen zunehmend einen höheren Stellenwert in der Behandlung von schizoaffektiven und bipolaren Patienten ein [24–26,56]. Neben einer hohen Ansprechrate bei dem Einsatz zur Akut- und Langzeitbehandlung [26] wird den atypischen Antipsychotika auch ein möglicher positiver Effekt auf Neurokognition im Vergleich zu klassischen Antipsychotika zugeschrieben. Dies wurde bisher hauptsächlich an Patienten aus dem schizoaffektiven Formenkreis untersucht. So lassen sich u.a. Verbesserungen im verbalen Lernen und Gedächtnis bei der Behandlung mit atypischen Antipsychotika wie Olanzapin, Quetiapin, aber auch Aripiprazol nachweisen [56–58]. Einige Studien zeigen bei schizophrenen Patienten einen positiven Einfluss von atypischen Antipsychotika auf das nonverbale [59] und verbale Gedächtnis [60]. Diesen Ergebnissen folgend erscheint es interessant, die Wirkung von atypischen Antipsychotika auf kognitive Fähigkeiten auch bei bipolaren Patienten näher zu untersuchen.

### 3. Theoretischer Hintergrund

#### 3.4. GEDÄCHTNISDEFIZITE BEI BIPOLAREN PATIENTEN

##### 3.4.1. Defizite im Arbeitsgedächtnis

Während einerseits bei Patienten mit bipolaren affektiven Störungen Defizite im Arbeitsgedächtnis nachweisbar sind [43,44,61], liefern andere Studienergebnisse hingegen Hinweise auf geringere Einschränkungen im Arbeitsgedächtnis verglichen mit exekutiven Funktionen [61]. Hierbei haben akute Krankheitsepisoden einen ausgesprochenen Einfluss auf die Beeinträchtigungen im Arbeitsgedächtnis. Die Ausprägung der kognitiven Einschränkung in der manischen Phase fällt dabei stärker aus als jene in der depressiven Phase [62].

##### 3.4.2. Defizite im Langzeitgedächtnis

Im Rahmen einer Studie mit bipolaren Patienten lassen sich Hinweise auf deklarative Gedächtnisdefizite im Langzeitgedächtnis auffinden [63]. Das Absolvieren von verbalen Gedächtnisaufgaben stellt hierbei für die Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe das größte Problem dar. Dies wird als Unvermögen interpretiert, Informationen aus dem Kurzzeitgedächtnis in das Langzeitgedächtnis zu transferieren, und wird damit als Hinweis auf ein Defizit im Langzeitgedächtnis gesehen [63,64].

##### 3.4.3. Verbales Gedächtnis

Das verbale Gedächtnis ist bei bipolaren Störungen sowohl in der manischen als auch in der depressiven Phase eine häufig eingeschränkte kognitive Funktion [46,51,61,65,66]. Verbale Gedächtnisdefizite scheinen in euthymen Intervallen bipolarer Patienten weiterhin zu persistieren [1,5,44,47].

##### 3.4.4. Nonverbales Gedächtnis

Es lassen sich erste Hinweise für eine schlechtere Leistung bipolarer Patienten im nonverbalen Gedächtnis als bei gesunden Kontrollpersonen finden [67]. Eine Studie [68] beschreibt bei bipolaren Patienten nach sechs Wochen Akuttherapie nach Leitlinien eine Verbesserung aller getesteten kognitiven Leistungen (Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, exekutive Funktionen, verbale Flüssigkeit) außer in der Verarbeitungsgeschwindigkeit und im nonverbalen Gedächtnis. Während Defizite im Verbalgedächtnis bei bipolaren Patienten gut dokumentiert sind, erscheint die Anzahl der Untersuchungen zum nonverbalen Gedächtnis vergleichsweise gering. Zudem konzentriert sich die Literatur vornehmlich auf bipolare Patienten in akuten Episoden und weniger auf die euthyme Phase.

### 3. Theoretischer Hintergrund

#### 3.5. ARIPIPRAZOL: WIRKUNG UND EINFLUSS AUF DAS GEDÄCHTNIS

Im folgenden Abschnitt soll die Wirkung von Aripiprazol auf neuronaler Ebene beschrieben werden. In diesem Zusammenhang wird die neurobiologische Basis kognitiver Defizite erläutert und der Bedeutung von Aripiprazol für die Behandlung kognitiver Einschränkungen nachgegangen. Außerdem wird auf tierexperimentelle Untersuchungen und Studien mit schizophrenen Patienten eingegangen.

##### 3.5.1. Aripiprazol: Wirkung auf Rezeptorebene

Aripiprazol gehört zu der Gruppe der atypischen Antipsychotika und wird für die Behandlung von Schizophrenie und manischen Episoden bipolarer Störungen angewandt [69]. Nach aktueller Studien- und Zulassungslage wird vermutet, dass Aripiprazol einen günstigen Einfluss sowohl auf akute Episoden als auch auf den Langzeitverlauf bipolarer Störungen hat und dies ohne signifikante Häufung von stark sedierenden oder anderen unerwünschten Nebenwirkungen [2,70–72].

Der sich von anderen atypischen Antipsychotika unterscheidende Wirkmechanismus von Aripiprazol liegt in einem partiellen Agonismus sowohl an dem D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-Rezeptor [73,74] als auch an dem 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptor [73,75]. Es besitzt sowohl für den D<sub>2</sub>-Dopaminrezeptor als auch für den 5HT<sub>1A</sub>-Serotoninrezeptor eine sehr hohe Affinität.

##### 3.5.2. Erklärungsmodell kognitiver Defizite auf neuronaler Ebene

Die genaue neurobiologische Basis für persistierende, neurokognitive Beeinträchtigungen ist bisher noch nicht hinreichend geklärt. Dennoch sprechen viele Befunde bereits dafür, dass die dopaminerge und serotonerge Neurotransmission dabei eine wichtige Rolle spielt [6–8].

Funktionelle Bildgebungsstudien haben pathologisch veränderte Aktivierungsmuster in dopaminreichen Hirnregionen innerhalb des präfrontalen Kortex bei Patienten mit bipolarer Störung gezeigt. Außerdem gibt es Hinweise auf einen Einfluss der serotonergen Transmission auf die neurokognitiven Funktionen bei gesunden Personen und Verwandten von bipolaren Patienten [6–8]. Diese Erkenntnisse weisen darauf hin, dass kognitive Defizite bei bipolaren Patienten sowohl durch serotonerge als auch dopaminerge Mechanismen getriggert sein können.

##### 3.5.3. Beispiele aus experimentellen Studien mit Aripiprazol

Pharmakologische Studien zeigen in Tierversuchen, dass Aripiprazol die bei anderen Psychopharmaka häufig auftretenden sedierenden Nebenwirkungen nicht aufweist. Ferner scheint es keinen negativen Einfluss auf die kognitive Leistung auszuüben, sondern sogar die lokomotori-

### 3. Theoretischer Hintergrund

sche Aktivität von Mäusen zu steigern [76]. Darüber hinaus lässt sich im Tierversuch zeigen, dass Aripiprazol eine positive Wirkung auf die Gedächtnisleistung bei Mäusen erzielt [76] und Aufmerksamkeitsdefizite vermindert [77]. Dieser positive Effekt von Aripiprazol bleibt in tierexperimentellen Studien bei zusätzlicher Gabe von D<sub>1</sub>-Dopaminrezeptor-Antagonisten und 5HT<sub>1A</sub>-Serotoninrezeptor-Antagonisten aus [76,78]. Dies lässt einen Zusammenhang zwischen der Wirkung von Aripiprazol und dopaminergen und serotonergen Transmissionen vermuten.

---

#### 3.5.4. Wirkung von Aripiprazol auf Gedächtnis und weitere kognitive Leistung

Die Evidenz für die Prävalenz von neurokognitiven Beeinträchtigungen bei bipolaren Störungen auch während der euthymen Intervalle wächst zunehmend. Dennoch existieren bisher kaum Untersuchungen, die sich mit diesem wichtigen Aspekt der Erkrankung aus pharmakologischer Sicht beschäftigen.

Klinische Evidenz für die Verbesserung von kognitiven Defiziten durch die Einnahme von Aripiprazol liegt hauptsächlich in Studien mit schizoaffektiven Störungen vor [9,11,79], in denen die Behandlung mit Aripiprazol zu einer Steigerung der Aufmerksamkeit, Reaktionszeit und des verbalen Gedächtnisses und Lernens führte. Dem partiellen Agonismus an D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>- sowie 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren wird der positive Effekt von Aripiprazol auf kognitive Funktionen zugeschrieben [80]. Daher lässt sich die Vermutung aufstellen, dass Aripiprazol eine alternative Behandlungsoption auch für Patienten bipolarer Störungen mit kognitiven Defiziten darstellt.

Zusammenfassend scheinen die bisherigen Untersuchungen zur Einflussnahme von Aripiprazol auf kognitive Leistung noch in ihren Anfängen zu stehen. Es wurden dazu hauptsächlich Studien an schizophrenen Patienten durchgeführt, während die Wirkung auf bipolare Patienten noch kaum erforscht ist. Des Weiteren wurde bisher in Untersuchungen zu kognitiven Defiziten bipolarer Patienten ein Schwerpunkt auf affektiv akute Episoden sowie auf kognitive Domänen wie exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit und verbales Gedächtnis gelegt.

Daher wird der Frage nachgegangen, ob (i) bipolare Patienten mit subjektiv wahrgenommenen kognitiven Defiziten in einer euthymen Phase kognitive Einschränkungen aufweisen. Hierbei konzentriert sich die Arbeit auf die nonverbalen und verbalen Gedächtnisstörungen. Weiterhin soll geklärt werden, ob (ii) Aripiprazol bei euthymen bipolaren Patienten eine Verbesserung der Gedächtnisleistung verursacht.

## 4. FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN

Unter Berücksichtigung des theoretischen Hintergrundes lassen sich folgende Fragestellungen und Hypothesen formulieren.

### FRAGESTELLUNGEN

---

1. Zeigt das Gedächtnis der bipolaren Patientengruppe im euthymen Intervall im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe Beeinträchtigungen?
2. Lässt sich in einem Vergleich zwischen euthymen bipolaren Patienten nach Intervention mit Aripiprazol und der gesunden Kontrollgruppe eine Verbesserung hinsichtlich der Gedächtnisleistung vermerken?

### HYPOTHESEN

---

1. Das Gedächtnis der Patienten mit einer bipolaren Störung im euthymen Intervall ist im Vergleich zu dem Gedächtnis der gesunden Kontrollgruppe beeinträchtigt.
2. Die Patientengruppe zeigt am zweiten Testmesszeitpunkt nach Intervention mit Aripiprazol von 12 Wochen im Vergleich zu der Kontrollgruppe ohne Intervention eine Verbesserung des Gedächtnisses.

## 5. METHODIK

Im ersten Abschnitt dieses Kapitels werden die Untersuchungsgruppen sowie das Studiendesign detailliert beschrieben. Dabei werden Auswahlverfahren sowie Ein- und Ausschlusskriterien erläutert. Darüber hinaus sollen die demographischen Variablen der beiden Gruppen sowie klinische Aspekte der Patientengruppe in dem Behandlungsplan dargestellt werden.

Des Weiteren werden die in der Arbeit verwendeten Erhebungsinstrumente beschrieben, die aus einer neuropsychologischen Testung und psychologisch-klinischen Diagnoseinstrumenten bestehen. Im Anschluss folgt die Vorstellung der Untersuchungsdurchführung, bestehend aus Untersuchungsräumlichkeiten, dem zeitlichen Ablauf der Untersuchung sowie den Testinstruktionen. Im letzten Abschnitt sollen die datenanalytischen Auswertungsmethoden vorgestellt werden, welche zu der Auswertung der Hypothesen verwendet wurden.

### 5.1. BESCHREIBUNG DER UNTERSUCHUNGSGRUPPEN

#### 5.1.1. Patientengruppe

Insgesamt wurden 16 männliche und weibliche Patienten der Spezialsprechstunde für bipolare Störungen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité Campus Mitte, für die vorliegende Untersuchung eingeschlossen. Die Patienten befanden sich während der Studienteilnahme in einem euthymen Intervall, erhielten eine stabile Phasenprophylaxe und gaben subjektiv wahrgenommene kognitive Beeinträchtigungen im Alltag an. Da keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Effektivität und Unbedenklichkeit des zu prüfenden Arzneimittels Aripiprazol zu erwarten sind (vgl. Fachinformation Aripiprazol BfArM), wurden geschlechterunspezifisch männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren für die Studienteilnahme eingeschlossen. In der Screeningphase wurden subjektiv wahrgenommene kognitive Einschränkungen erfasst, da aus ethischen Gründen nur Patienten mit einem Leidensdruck bezüglich kognitiver Defizite zusätzlich zu ihrer stabilen Phasenprophylaxe mit Aripiprazol therapiert werden konnten.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Patientengruppe werden in der **► Tabelle 5-1** zusammengefasst. Die für die bipolare Patientengruppe angewandten Erhebungsinstrumente zur Diagnostik, Evaluierung klinischer Symptome und zu subjektiv wahrgenommenen kognitiven Defiziten werden in der **► Tabelle 5-2** zusammengefasst. In der **► Abbildung 5-1** wird der Fallzahlverlauf der Patientengruppe dargestellt.

## 5. Methodik

➤ **Tabelle 5-1: Ein- und Ausschlusskriterien der Patientengruppe**

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bipolare Störung I+II</li> <li>• Euthymes Intervall seit mindestens sechs Monaten</li> <li>• Keine signifikante affektive Symptomatik zum Studieneinschluss (HAMD-21 &lt; 10 ; YMRS &lt; 12)</li> <li>• Stabile Vormedikation mit Phasenprophylaktika und Antidepressiva</li> <li>• Subjektive neurokognitive Beeinträchtigung (FEDA, FAST, CFQ und CSS)</li> <li>• Mindestalter: 18 Jahre</li> <li>• Negativer Schwangerschaftstest</li> <li>• Ärztlich bestätigte Einwilligungsfähigkeit</li> <li>• Schriftliches Einverständnis (laut AMG §40 (1) 3b und c)</li> <li>• Keine Teilnahme an einer anderen AMG-Studie während der Studie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktuelle psychotische Symptome</li> <li>• Schwangerschaft und Stillzeit</li> <li>• Kontraindikation gegen eine Therapie mit Aripiprazol</li> <li>• Vorbehandlung mit Aripiprazol in den letzten drei Monaten</li> <li>• Diagnose einer Demenz oder einer organischen Gehirnerkrankung</li> <li>• Diagnose einer Substanzabhängigkeit</li> <li>• Suchtmittelkonsum in den letzten sechs Monaten (ausgenommen Koffein und Nikotin)</li> <li>• Diagnose einer antisozialen Persönlichkeitsstörung</li> <li>• Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung (laut AMG §40 (1) 4)</li> </ul>

## 5. Methodik

▼ **Tabelle 5-2: Erhebungsinstrumente der Patientengruppe**

Erhebungsinstrumente	
<b>Erfassung klinischer Symptome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SKID, <i>Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I und II</i> [81]</li> <li>• HAMD, <i>Hamilton-Depressionsskala</i> [82]</li> <li>• YMRS, <i>Young Mania Rating Scale</i> [83]</li> <li>• BADO, <i>Basisdokumentation</i></li> <li>• BDI II, <i>Beck-Depressions-Inventar II</i> [84]</li> <li>• ASRM, <i>Altman Self-Rating Mania Scale</i> [85]</li> <li>• CGI, <i>Clinical Global Impression</i> [86]</li> </ul>
<b>Erfassung kognitiver Parameter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEDA, <i>Fragebogen erlebter Defizite der Aufmerksamkeit</i> [87]</li> <li>• FAST, <i>Functioning Assessment Short Test</i> [88]</li> <li>• CSS, <i>Cognitive Slippage Scale</i> [89]</li> <li>• CFQ, <i>Cognitive Failures Questionnaire</i> [90]</li> </ul>

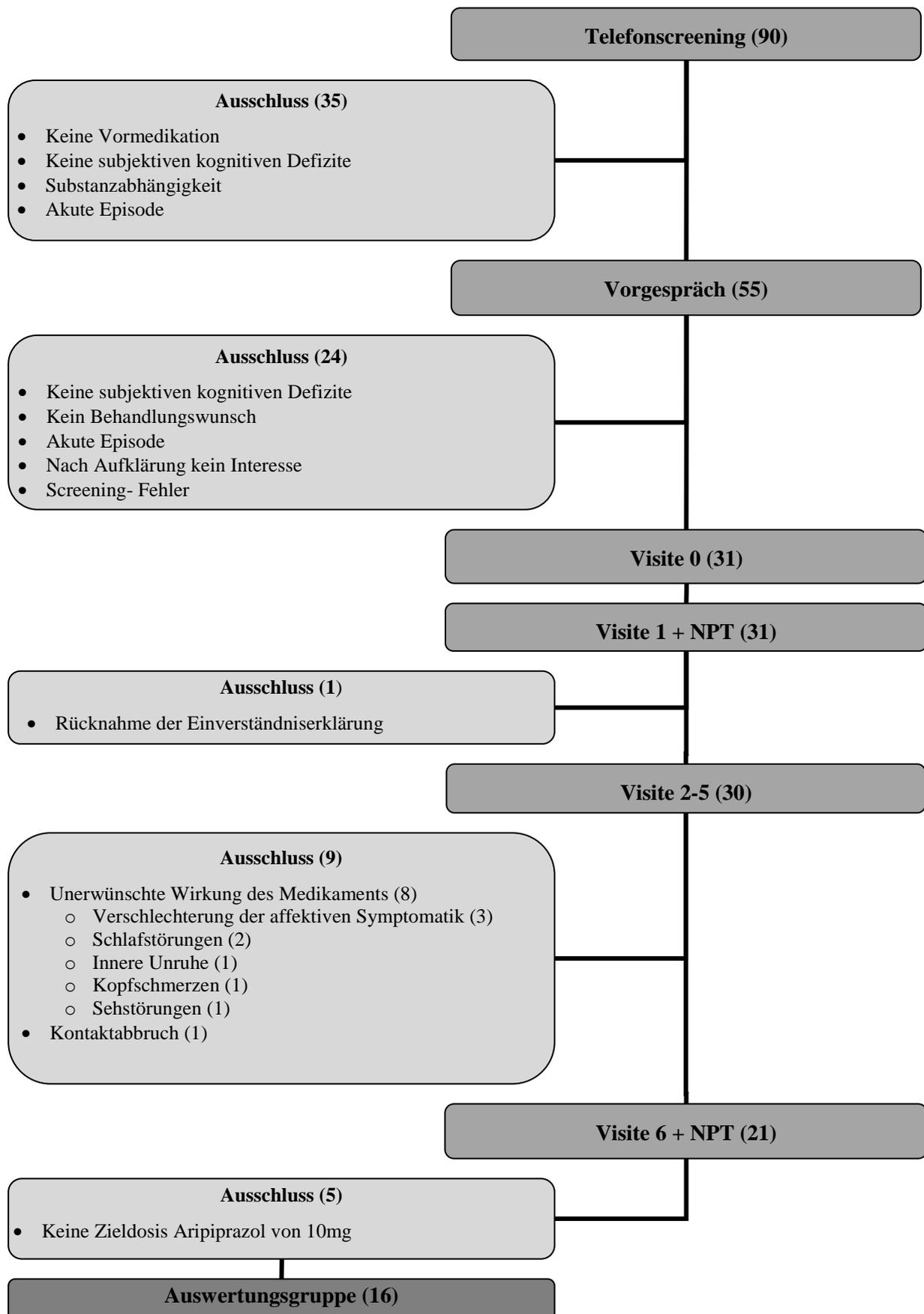
Bei Angabe von ausgeprägten kognitiven Einschränkungen in der Selbsteinschätzung wurde dieses Ergebnis durch ein Interview überprüft. Es wurde der CFQ als Hauptmaß für die subjektiv wahrgenommenen kognitiven Defizite verwendet. Die Patienten erreichten zum Einschluss mindestens einen Wert von 45 bei einem Maximalwert von 120. Der Mittelwert (M), die Standardabweichung (SD) sowie das Minimum (Min) und das Maximum (Max) der Patientengruppe werden in der ▼ **Tabelle 5-3** aufgeführt.

▼ **Tabelle 5-3: CFQ: subjektiv wahrgenommene kognitive Defizite**

	M (SD)	Min/Max
<b>Patientengruppe</b>	69.94 (20.29)	47/111

## 5. Methodik

➔ **Abbildung 5-1: Fallzahlverlauf der Patientengruppe**



## 5. Methodik

### KLINISCHE DATEN DER PATIENTEN

---

In diesem Abschnitt werden die Anzahl der Episoden und deren zeitlicher Abstand zur Studie sowie die Einnahme von Medikamenten der Patientengruppe aufgeführt. Da alle Patienten sich während der Studienteilnahme im euthymen Intervall befanden, muss auf die aktuelle Episode nicht eingegangen werden. Des Weiteren werden die Verlaufsformen und die Medikamenteneinnahme während der Studienteilnahme beschrieben.

#### Anzahl der Episoden

Insgesamt litten von den 16 Patienten drei Patienten an weniger als fünf Episoden, fünf gaben sechs bis zehn Episoden an, sechs Patienten hatten elf bis 15 Episoden und zwei Patienten mehr als 15 Episoden bis zu dem Untersuchungszeitpunkt durchlebt.

► **Tabelle 5-4: Überblick der Anzahl der Episoden**

<b>Anzahl der Episoden</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
< 5	3
6-10	5
11-15	6
>15	2
<b>M: 11 Episoden</b>	

#### Zeitlicher Abstand der letzten Episode vor Untersuchungszeitpunkt

Von den 16 Patienten hatten zwei Patienten sechs Monate vor Studieneinschluss, sieben Patienten sechs bis 12 Monate und sieben Patienten mehr als ein Jahr vor Untersuchungszeitpunkt ihre letzte affektive Episode.

► **Tabelle 5-5 : Überblick der letzten Episoden**

<b>Letzte Episode</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
Vor 6 Monaten	3
Vor 6-12 Monaten	6
Vor > 12 Monaten	7
<b>M: 14 Monate</b>	

## 5. Methodik

### Verlaufsform

Von den 16 Patienten wiesen zehn Patienten eine Bipolar-I-Störung und sechs Patienten eine Bipolar-II-Störung auf.

▼ **Tabelle 5-6: Überblick der Verlaufsformen**

Verlaufsform	Anzahl der Patienten
<b>BP I</b>	10
<b>BP II</b>	6

### Medikamentöse Therapie

Da es sich in der vorliegenden Untersuchung um eine Add-On-Studie handelt, wurden nur Patienten mit einer stabilen Vormedikation eingeschlossen. Dabei lagen bereits Mono- und Kombinationstherapien vor Einnahme der Studienmedikation Aripiprazol vor. In den folgenden Tabellen (siehe ▼ **Tabelle 5-7**, ▼ **Tabelle 5-8**) werden die Vormedikationen der Patientengruppe vor Intervention mit Aripiprazol aufgelistet.

▼ **Tabelle 5-7: Überblick über die Monotherapieformen in der Patientengruppe**

Monotherapie	Patienten
<b>Phasenprophylaxe</b> (Lithium, Valproinsäure, Carbamazepin, Lamotrigin)	6
<b>Atypische Antipsychotika</b> (Olanzapin, Quetiapin)	1

▼ **Tabelle 5-8: Überblick über die Kombinationstherapieformen in der Patientengruppe**

Kombinationstherapie	Patienten
<b>Phasenprophylaxe + atypische Antipsychotika</b>	4
<b>Phasenprophylaxe + atypische Antipsychotika + SSRI</b>	1
<b>Atypische Antipsychotika + SNRI (Venlafaxin, Bupropion)</b>	3
<b>SSRI (Citalopram, Fluoxetin) + Phasenprophylaxe</b>	1

5.1.2. Kontrollgruppe

Es wurden 19 gesunde Personen in Alter, Geschlecht und Bildungsgrad den Patienten vergleichbar zugeordnet. Diese wurden sowohl über Aushänge als auch aus dem Bekanntenkreis der Doktorandin rekrutiert. Die gesunden Kontrollpersonen wiesen gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe ▶ **Tabelle 5-9**) weder psychiatrische Vorerkrankungen noch eine Achse-I-Störung auf. Die Verfahren für die klinische Einschätzung und Erfassung subjektiv wahrgenommener Defizite werden in ▶ **Tabelle 5-10** dargestellt. In der ▶ **Abbildung 5-2** wird der Fallzahlverlauf der Kontrollgruppe abgebildet. Auf eine Darstellung der Medikamenteneinnahme der gesunden Kontrollgruppe wurde verzichtet, da entweder keine Medikation bestand oder kein Einfluss auf die kognitive Leistung vermutet wurde.

▶ **Tabelle 5-9: Ein- und Ausschlusskriterien der Kontrollgruppe**

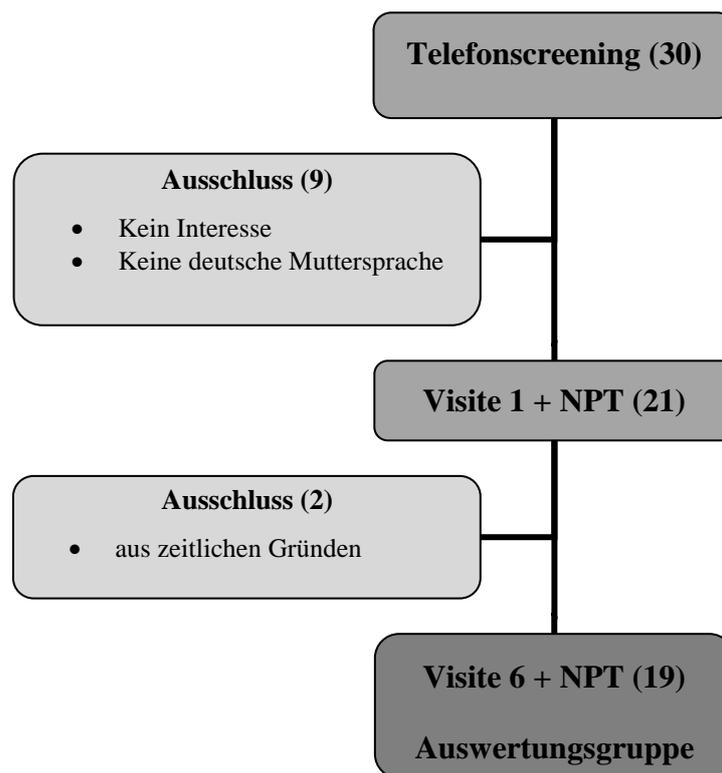
Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psychisch gesunde männliche und weibliche Volljährige</li> <li>• Alter: 25-70 Jahre</li> <li>• Muttersprache: Deutsch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnose einer psychischen Erkrankung</li> <li>• Einnahme von Psychopharmaka</li> <li>• Diagnose einer Demenz- oder organischen Gehirnerkrankung</li> <li>• Diagnose einer Substanzabhängigkeit</li> <li>• Suchtmittelkonsum in den letzten sechs Monaten (ausgenommen Koffein und Nikotin)</li> </ul>

▶ **Tabelle 5-10: Erhebungsinstrumente der Kontrollgruppe**

Erhebungsinstrument	
<b>Klinische Einschätzung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• M.I.N.I, <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i> [91]</li> <li>• BADO, <i>Basisdokumentation</i></li> <li>• ASRM, <i>Altman Self-Rating Mania Scale</i> [85]</li> <li>• BDI II, <i>Beck-Depressions-Inventar II</i> [84]</li> </ul>
<b>Zur Erfassung kognitiver Parameter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEDA, <i>Ein Fragebogen erlebter Defizite der Aufmerksamkeit</i> [87]</li> <li>• FAST, <i>Functioning Assessment Short Test</i> [88]</li> <li>• CSS, <i>Cognitive Slippage Scale</i> [89]</li> <li>• CFQ, <i>Cognitive Failures Questionnaire</i> [90]</li> </ul>

## 5. Methodik

➤ **Abbildung 5-2: Fallzahlverlauf der gesunden Kontrollgruppe**



### 5.1.3. Demographische Daten

Insgesamt wurden 16 Patienten mit bipolarer affektiver Störung im euthymen Intervall sowie 19 gesunde Kontrollpersonen für die Untersuchung getestet. Dabei war die Geschlechterverteilung in beiden Gruppen annähernd gleich. Das Durchschnittsalter in der Patientengruppe betrug 42 Jahre und in der gesunden Kontrollgruppe 45 Jahre. In beiden Auswertungsgruppen zeigte sich ein hohes Bildungsniveau anhand der hohen Anzahl von Hochschulabschlüssen (siehe ➤ **Abbildung 5-3**). Die demographischen Daten werden in ➤ **Tabelle 5-11** angegeben. Außerdem wird der Bildungsgrad in ➤ **Tabelle 5-12** erläutert.

➤ **Tabelle 5-11: Überblick über die demographischen Daten**

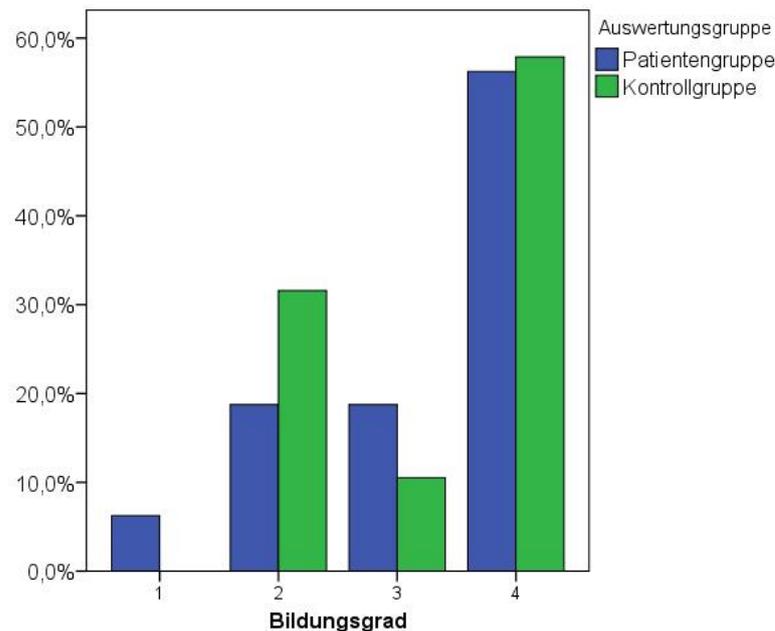
	Patientengruppe	Kontrollgruppe
<b>Alter M (SD)</b>	42.25 (14.25)	45.47 (12.4)
<b>Min/ Max</b>	20/69	22/70
<b>Geschlecht</b>	10 männlich/ 6 weiblich	9 männlich/ 10 weiblich

## 5. Methodik

▼ **Tabelle 5-12: Erläuterung des Bildungsgrades**

Bildungsgrad	Kriterium
0	Kein Abschluss
1	Hauptschule/Realschule
2	Abitur/Realschule + abgeschlossene Lehre
3	Fachhochschule/Meisterschule/Bachelor/Vordiplom
4	Erweiterter Hochschulabschluss ( Master, Diplom, Magister )

▼ **Abbildung 5-3: Verteilung der Bildungsgrade in der Auswertungsgruppe**



### 5.1.4. Aufklärung und ethische Aspekte

Die Ethikkommission der Charité gab vor Beginn der Studie ein positives Votum ab. Jeder Patient und jeder Kontrollproband wurde vor der Untersuchung über den Ablauf der Studie sowie über die Wirkung und eventuellen Nebenwirkungen der Studienmedikation aufgeklärt. Da die Teilnahme auf freiwilliger Basis erfolgte, konnten die Studienteilnehmer zu jeder Zeit die Studie ohne weitere Angabe von Gründen beenden. Eine Einwilligungserklärung wurde sowohl von der Patienten- als auch von der Kontrollgruppe vor Studienbeginn unterschrieben.

## 5.2. STUDIENDESIGN

Es handelt sich um eine prospektive, einarmige, offene Längsschnitt-Monocenter-Studie (klinische Phase II/III) mit explorativem Charakter zur Evaluierung des positiven Einflusses einer Aripiprazol-Behandlung auf die Kognition bei euthymen bipolaren Patienten mit subjektiv wahrgenommenen kognitiven Einschränkungen. Die vorliegende Arbeit stellt einen Teilbereich der umfangreichen Studie dar und legt hier einen Schwerpunkt auf das Gedächtnis.

### 5.2.1. Studienablauf und Visitenplan der Patientengruppe

Der Studie voraus ging eine Screening-Phase zur Identifizierung von geeigneten euthymen bipolaren Patienten, die über subjektiv wahrgenommene kognitive Einschränkungen berichteten. Es folgten bei Einschluss sechs ambulante Visiten, welche in einem Zeitraum von 12 Wochen stattfanden. In den folgenden Tabellen werden sowohl der Studienablauf (siehe ▶ **Tabelle 5-13**) als auch der Visitenplan (siehe ▶ **Tabelle 5-14**) der Patientengruppe dargestellt.

#### ▶ **Tabelle 5-13: Studienablauf der Patientengruppe**

Ablauf	
<b>1.Schritt</b> (Screening)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stabile, euthyme Phase von mindestens sechs Monaten</li> <li>• Stabile, phasenprophylaktische Medikation</li> <li>• Screening hinsichtlich subjektiv kognitiver Störungen</li> </ul>
<b>2.Schritt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. Neuropsychologische Testung vor Behandlung mit Aripiprazol</li> </ul>
<b>3.Schritt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aripiprazol Add-On-Therapie</li> <li>• Wöchentlich steigende Dosierung von 5mg bis 15mg/Tag</li> </ul>
<b>4.Schritt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2. Neuropsychologische Testung nach 12 Wochen Intervention</li> </ul>

## 5. Methodik

► **Tabelle 5-14: Visitenplan der Patientengruppe**

Woche	-1	0	1	2	4	8	12
<b>Visite</b>	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6
<b>Screening</b>	X						
<b>Einverständnis</b>		X					
<b>BADO</b>		X					
<b>NPT</b>		X					X
<b>CGI</b>	X	X	X	X	X	X	X
<b>HAMD-21</b>	X	X	X	X	X	X	X
<b>YMRS</b>	X	X	X	X	X	X	X
<b>SKID</b>		X					
<b>BDI II</b>	X	X	X	X	X	X	X
<b>ASRM</b>	X	X	X	X	X	X	X
<b>Vitalzeichen</b>		X	X	X	X	X	X
<b>EKG</b>		X		X			X
<b>Gewicht</b>		X	X	X	X	X	X
<b>Größe</b>		X					
<b>Blutentnahme</b>		X					X
<b>β-hCG</b>		X					
<b>Aripiprazol</b>		X	X	X	X	X	X
<b>AE-Report</b>		X	X	X	X	X	X
<b>fMRT</b>		X*					X*

\* Die Testpersonen nahmen nur einmal an der fMRT-Untersuchung teil, d.h. entweder in Woche 0 oder in Woche 12. Welcher Untersuchungszeitpunkt für einen Patienten gewählt wurde, wurde in einem randomisierten Verfahren festgelegt.

## 5. Methodik

### 5.2.2. Studienablauf und Visitenplan der Kontrollgruppe

Die unabhängige, gesunde Kontrollgruppe wurde hinsichtlich Alter, Geschlecht und Bildungsgrad der Patientengruppe entsprechend rekrutiert. Zum einen können kognitive Defizite der bipolaren Patienten mit einer gesunden Population vor und nach Intervention verglichen werden. Zum anderen kann ein Wiederholungseffekt bei zweimaliger neuropsychologischer Testung besser abgeschätzt werden. Es erfolgte keine medikamentöse Intervention in der Kontrollgruppe.

In einem Telefonscreening vor der Testung der Kontrollgruppe wurden eine psychiatrische Behandlung in den letzten sechs Monaten, die Einnahme von Psychopharmaka und eine Substanzmittelabhängigkeit ausgeschlossen. Außerdem wurden Alter, Bildung und die Muttersprache erhoben. Zur Identifizierung geeigneter Kontrollpersonen wurden die Ein- und Ausschlusskriterien erfasst. Zur Einschätzung des Vorhandenseins von subjektiven kognitiven Störungen haben auch die Kontrollpersonen die Fragebögen zur subjektiven Wahrnehmung kognitiver Defizite im Alltag (FEDA, FAST, CSS, CFQ) ausgefüllt. Es werden nun ebenfalls der Studienablauf (siehe ► **Tabelle 5-15**) und der Visitenplan der gesunden Kontrollgruppe (siehe ► **Tabelle 5-16**) tabellarisch dargestellt.

► **Tabelle 5-15: Studienablauf der Kontrollgruppe**

Ablauf	
<b>1.Schritt (Screening)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschluss einer psychischen Erkrankung mittels <i>M.I.N.I International Neuropsychiatric Interview</i></li> <li>• Screening hinsichtlich subjektiv kognitiver Störungen</li> </ul>
<b>2.Schritt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. Neuropsychologische Testung</li> </ul>
<b>3.Schritt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2. Neuropsychologische Testung nach 12 Wochen</li> </ul>

► **Tabelle 5-16: Visitenplan der Kontrollgruppe**

Woche	-1	0	12
Visite	V0	V1	V6
Screening	X	X	
Einverständnis		X	
M.I.N.I.		X	
BADO		X	
BDI II		X	X
NPT		X	X

### 5.3. BEHANDLUNGSPLAN

Dieses Kapitel enthält sowohl Informationen zur Dauer der Behandlung und Angaben zum Behandlungsschema als auch zur Anwendung und Handhabung der Prüfmedikation.

#### 5.3.1. Behandlungsdauer

Die Medikation mit Aripiprazol erfolgte für alle bipolaren Studienteilnehmer nach der ersten neuropsychologischen Testung ab Visite V1. Daraufhin wurde kontinuierlich dosissteigernd bis zum Studienende an Visite 6 weiter behandelt. Die anschließende Therapie mit Aripiprazol lag im klinischen Ermessen des Studienarztes und konnte bei positivem Ansprechen der Patienten fortgeführt werden. Im Folgenden sind die Informationen zur Einnahme der Studienmedikation dargestellt (siehe ▼ **Tabelle 5-17**).

▼ **Tabelle 5-17: Informationen zur Einnahme von Aripiprazol**

<b>Applikation:</b>	oral
<b>Arzneiform:</b>	Tabletten
<b>Dosierung:</b>	ab Visite V1: 5mg/Tag Aripiprazol ab Visite V2: 10mg/Tag Aripiprazol ab Visite V3: 15mg/Tag Aripiprazol bis zum Ende der Studie

Traten nach einer Dosiserhöhung unerwünschte Nebenwirkungen, insbesondere Akathisie, Schlaf- oder Sehstörungen auf, war eine vorübergehende Dosisreduktion möglich. Bei Unverträglichkeit von 15mg Aripiprazol konnte eine Dosierung von 10mg bis zum Studienende beibehalten werden. Eine vorübergehende Dosisreduktion von 10mg auf 5mg Aripiprazol nach der Visite V2 war möglich, allerdings sollte spätestens bei Visite V3 die Dosismenge von 10mg erreicht sein.

Die Patienten erhielten bei jeder Visite nur die bis zum nächsten Untersuchungstermin benötigten Einheiten der Prüfmedikation, einschließlich einiger Reservetabletten. Zu jeder Visite wurden die Verpackungen der Prüfmedikation eingesammelt und durch das Studienpersonal erfragt, ob die Medikation regelmäßig eingenommen wurde.

## 5. Methodik

### 5.3.2. Begleitmedikation und Begleittherapie

Gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Studienzeitraum keine neu verordneten antidepressiv oder phasenprophylaktisch wirksamen Begleitmedikationen verordnet. Die zuvor erhaltene phasenprophylaktische Therapie der bipolaren Patienten wurde unverändert weiter verabreicht.

Erlaubt waren für die Behandlung von bipolaren Patienten Substanzen, die in den internationalen Leitlinien zur Behandlung bipolarer Störungen empfohlen werden. Die Medikation musste seit mindestens sechs Wochen bestehen und sollte seit mindestens zwei Wochen vor Studieneinschluss nicht in der Dosierung verändert worden sein.

Psychotrope Begleitmedikation mit Benzodiazepinen, Benzodiazepinanaloga, Chloralhydrat und niedrig bis mittelpotenten Antipsychotika bis zu einer Äquivalenzdosis von 100mg Chlorpromazin (CPZ) war erlaubt. Allerdings durfte keine sedierende Bedarfsmedikation zwei Tage vor der neuropsychologischen Untersuchung eingenommen werden.

Während der Studie war keine Veränderung der pharmakologischen Strategie erlaubt, außer Dosisanpassungen aufgrund klinischer Gründe (z.B. Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen). Nicht pharmakologische Behandlungen wie Psychotherapie, Ergotherapie und Physiotherapie waren ohne Einschränkungen erlaubt und wurden dokumentiert.

## 5.4. ERHEBUNGSINSTRUMENTE

Das nonverbale Gedächtnis wurde anhand eines experimentellen Gesichtergedächtnisparadigmas [14] untersucht und das verbale Gedächtnis anhand des *Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests* (VLMT) [15]. Darüber hinaus wurde eine neuropsychologische Testbatterie, bestehend aus verschiedenen standardisierten Testverfahren, durchgeführt. Diese diente der Erfassung der kognitiven Leistungen der bipolaren Patienten und der gesunden Kontrollgruppe, um diese später mit der Gedächtnisleistung vergleichen zu können.

### 5.4.1. Gesichtergedächtnistest

Bei dem Gesichtergedächtnistest handelt es sich um ein computergestütztes Testverfahren, welches Kurz- und Langzeitgedächtnis für Gesichter überprüft [14].

Die Schwarz-Weiß-Fotografien zeigten weibliche und männliche Personen zwischen 25-35 Jahren in einer frontalen Aufnahme. Um hauptsächlich den Gesichterverarbeitungsprozess und das nonverbale Gedächtnis zu überprüfen, wurden weitere Disktraktoren vermieden. Daher war in diesem Testverfahren der Gesichtsausschnitt so gewählt, dass möglichst wenig Kleidung oder

## 5. Methodik

ablenkende Gegenstände wie Brillen und auffallender Schmuck zu sehen waren. Die abgebildeten Personen zeigten einen möglichst neutralen Gesichtsausdruck. Damit wurde die erleichterte Wiedererkennung von Gesichtern durch einfache Merkmalsvergleiche wie Emotionen, die unabhängig von Prozessen der Gesichterverarbeitung sind, vermieden. Die randomisierte Ausgabe der Test-Items wurde durch das Computerprogramm kontrolliert und die Antworten der Testpersonen gespeichert.

In der vorliegenden Arbeit durchlief jede Testperson zwei Lerndurchgänge mit jeweils 20 Gesichtern, einen unmittelbaren Direktabruf und zwei verzögerte Abrufe (siehe **▼ Tabelle 5-18**). Während der Lernphase (L) wurden der Testperson 20 Schwarz-Weiß-Fotografien für jeweils fünf Sekunden präsentiert, die sie sich genau einprägen sollten. Daraufhin wurde das Kurzzeitgedächtnis in einem Direktabruf (D) überprüft, in welchem die Testperson aus nun 40 präsentierten Gesichtern (20 neue und 20 alte Gesichter) die bereits gelernten Gesichter wiedererkennen sollte. In einem verzögerten Abruf nach einer Stunde wurden wieder 20 gelernte Gesichter mit 20 neuen Distraktoren vermischt. Es erfolgte erneut eine Kontrolle der bereits gelernten Gesichter. Hierbei wurde ein verzögerter Abruf nach einem unmittelbaren Direktabruf (VD) von einem verzögerten Abruf ohne Direktabruf (V0) unterschieden.

**▼ Tabelle 5-18: Darstellung des Experimentaldesigns des Gesichtergedächtnistests**

	Testzeitpunkt 1 (Woche 1)	Testzeitpunkt 2 (Woche 12)
<b>Lernphase (L)</b>	L1: 20 Gesichter (5 Sek) L2: 20 Gesichter (5 Sek)	L3: 20 neue Gesichter (5 Sek) L4: 20 neue Gesichter (5 Sek)
<b>Direktabruf (D)</b>	D : 20 alte Gesichter (aus L1/2) + 20 neue Gesichter	D : 20 alte Gesichter (aus L3/4) + 20 neue Gesichter
<b>Verzögerter Abruf nach D</b>	VD: 20 alte Gesichter (aus L1/2) + 20 neue Gesichter	VD: 20 alte Gesichter (aus L3/4) + 20 neue Gesichter
<b>Verzögerter Abruf ohne D</b>	V0: 20 alte Gesichter (aus L1/2) + 20 neue Gesichter	V0: 20 alte Gesichter (aus L3/4) + 20 neue Gesichter

## 5. Methodik

### DURCHGEFÜHRTE RANDOMISIERUNG

---

Die randomisierte Auswahl der Gesichter aus einem Pool an Gesichtern wurde über ein computergestütztes Programm während der einzelnen Lernphasen kontrolliert. Dabei wurden die bereits gezeigten Bilder gespeichert, sodass keine wiederholte Präsentation derselben Gesichter erfolgte. Das Randomisieren stellte sicher, dass für alle Testpersonen die Lernlisten einem gleichen Schwierigkeitsgrad entsprachen. In der Kontrollphase (direkt und verzögert) wurden zusätzlich 20 randomisierte Distraktoren den 20 randomisierten Testbildern hinzugefügt. Darüber hinaus wurde die Reihenfolge der Lernphasen sowie der Direkt- und verzögerten Abrufe der beiden Lerndurchgänge so variiert, dass vier Bedingungen daraus entstanden (siehe **► Tabelle 5-19**). Dies diente der Kontrolle möglicher Interferenzeffekte während der Enkodierungszeit. Sowohl die Patientengruppe als auch die Kontrollgruppe wurden auf diese vier Bedingungen gleichmäßig verteilt.

**► Tabelle 5-19: Darstellung der Randomisierung und Bedingungen für die Testpersonen**

<b>Bedingung 1</b>	<b>Bedingung 2</b>	<b>Bedingung 3</b>	<b>Bedingung 4</b>
L1 Lernphase	L1 Lernphase	L1 Lernphase	L1 Lernphase
D1 Direktabruf	D1 Direktabruf	L2 Lernphase	L2 Lernphase
L2 Lernphase	L2 Lernphase	D2 Direktabruf	D2 Direktabruf
VD Verzögerter Abruf	V0 Verzögerter Abruf	V0 Verzögerter Abruf	VD Verzögerter Abruf
V0 Verzögerter Abruf	VD Verzögerter Abruf	VD Verzögerter Abruf	V0 Verzögerter Abruf

### AUSWERTUNG DES GESICHTERGEDÄCHTNISTESTS

---

Für die Auswertung des GesichterGEDÄCHTNISTESTS und als Maß für die Wiedererkennungslleistung der Gesichter diente der Diskriminationsindex (DI). Hierbei wurden die fälschlich wiedererkannten Gesichter (FP) von der Anzahl der richtig wiedererkannten subtrahiert (RP) und durch die Anzahl aller möglichen richtigen Antworten (20) dividiert.

$$DI = \frac{RP - FP}{20}$$

## 5. Methodik

Dabei konnte der Diskriminationsindex Werte zwischen +1 und -1 annehmen. Ein Wert von +1 wies auf eine perfekte Gedächtnisleistung hin und ein Wert von -1 auf eine perfekte Simulation von Gesichter Gedächtnisdefiziten. Ein DI von 0 stand für eine Wiedererkennungslleistung auf dem Zufallsniveau.

Für die Auswertung wurden der Diskriminationsindex des Direktabrufs und der beiden verzögerten Abrufe mit und ohne vorherigen Direktabruf ermittelt und dieser für die weiteren statistischen Analysen verwendet.

---

### 5.4.2. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Zur Beurteilung von verbalen Lernstrategien und Lernprozessen und zur Einschätzung des deklarativen Verbalgedächtnisses wurde der VLMT [15] durchgeführt, welcher die deutsche Version zum *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT) [92] darstellt.

Der Testperson wurden 15 Wörter fünfmal vorgelesen, die nach jeder Lernphase unabhängig von der Reihenfolge frei wiedergegeben werden sollten. Nach einer Interferenzaufgabe mit weiteren 15 Wörtern folgte die freie Reproduktion der Wörter der ersten Liste ohne erneute Darbietung. Nach einer Pause von 30 Minuten sollten nochmals die erinnerten Wörter der ersten Liste wiedergegeben werden.

Für die Auswertung wurde der Rohwert der Gesamtleistung im VLMT anhand der Summe der wiedergegebenen Wörter aus allen fünf Direktabrufen herangezogen. Hierbei lagen die erreichbaren Werte zwischen 0 und 75. Hohe Zahlenwerte deuteten auf eine gute verbale Gedächtnisleistung hin.

---

### 5.4.3. Neuropsychologische Testverfahren

Zur Erhebung der neuropsychologischen Funktionsfähigkeit wurden die kognitiven Bereiche Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Exekutive Funktionen in zwei Testungen in einem Abstand von 12 Wochen untersucht. Die Testbatterie bestand aus der *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung* (TAP) [93], dem *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest* (MWT-B) [94], dem *Regensburger Wortflüssigkeitstest* (RWT) [95] und aus Untertests des *Wechsler Intelligenztests für Erwachsene* (WIE) [96]. Die für die vorliegende Arbeit relevanten neuropsychologischen Tests werden im Folgenden kurz dargestellt.

#### WECHSLER INTELLIGENZTEST FÜR ERWACHSENE

---

Mithilfe des Wechsler Intelligenztests können kognitive Fähigkeiten von Erwachsenen getestet werden. Für die vorliegende Untersuchung wurden die drei Untertests Zahlen-Symbol-Test, Matrizen-Test und das Zahlennachsprechen verwendet.

## 5. Methodik

Mit dem Zahlen-Symbol-Test wurden die psychomotorische Geschwindigkeit, Konzentration und das visuelle assoziative Kurzzeitgedächtnis überprüft [31]. Er diene der Operationalisierung der Arbeitsgeschwindigkeit. In diesem Test mussten die Teilnehmer innerhalb von zwei Minuten den Zahlen von 1 bis 9 die passenden Symbole zuordnen.

Im Matrizen-Test wurden die Fähigkeit zur Erkennung visueller Analogien und das abstrakte Denkvermögen getestet [31]. Damit wurde das logische Denkvermögen der Teilnehmer erhoben als Korrelat für den Gesamt-IQ sowie für die fluide Intelligenz [31]. Hierbei wurden die Testpersonen aufgefordert, bestimmte Konstruktionsprinzipien von geometrischen Mustern zu erkennen. Mit dem Untertest Zahlennachsprechen wurde das Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis sowie die akustische Merkfähigkeit erfasst [31]. Hierbei mussten die Testperson die vorgelesenen Zahlen, die stetig in ihrer Anzahl stiegen, vorwärts und rückwärts nachsprechen.

### MEHRFACHWAHL-WORTSCHATZ-INTELLIGENZTEST

---

Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest diene der Ermittlung des Intelligenzquotienten. Dieser Test ist dafür gut geeignet, da der MWT-B sehr hoch mit dem Gesamt- und Verbal-IQ korreliert und für eine Abschätzung der kristallinen Intelligenz als ausreichend angesehen wird [31]. Die Testpersonen mussten in einem Multiple-Choice-Test aus jeweils fünf Wörtern ein bekanntes Wort markieren.

### REGENSBURGER WORTFLÜSSIGKEITSTEST

---

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest wurde zur Überprüfung der formallexikalischen Wortflüssigkeit ausgewählt [95]. Hierbei wurden die Teilnehmer aufgefordert, innerhalb von zwei Minuten möglichst viele Wörter mit einem vorgegebenen Anfangsbuchstaben zu nennen.

## 5.5. DURCHFÜHRUNG DER UNTERSUCHUNG

Die Untersuchung der Patientengruppe erstreckte sich über einen Zeitraum von zwei Jahren, von Februar 2011 bis Februar 2013, und die der Kontrollgruppe über vier Monate, von März 2012 bis Juni 2012. Sowohl die Patienten- als auch die Kontrollgruppe wurde in der Klinik der Psychiatrie und Psychologie der Charité Campus Mitte untersucht. Die Testungen fanden für die Teilnehmer zwischen 8.00 und 18.00 Uhr jeweils an beiden Testzeitpunkten in der gleichen Räumlichkeit statt. Für beide Untersuchungsgruppen war der Testablauf an beiden Testmesszeitpunkten identisch (siehe ➔ **Tabelle 5-20**).

## 5. Methodik

► **Tabelle 5-20: Darstellung des Untersuchungsablaufes**

<b>Untersuchungspunkte</b>	<b>Dauer in Min.</b>
Patientenaufklärung und Basisdokumentation	10
M.I.N.I. Interview (Kontrollgruppe)	7
Selbstfragebögen zu affektiven und kognitiven Störungen	10
Gesichtergedächtnistest: 2 Lerndurchgänge, 1 Direktabruf	5
VLMT Teil 1	10
TAP	15
RWT	5
MWT-B	5
VLMT Teil 2 nach 30min	5
WIE Matrizen-Test	15
WIE Zahlennachsprechen	5
WIE Zahlen-Symbol-Test	2
Gesichtergedächtnistest: 2 verzögerte Abrufe nach 1h	3
<b>Gesamtdauer</b>	<b>97</b>

### TESTINSTRUKTIONEN

Die Testinstruktionen des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests [15] lassen sich im Manual nachlesen. Für den Gesichtergedächtnistest werden diese mangels Manuals der Vollständigkeit wegen aufgeführt:

1. Instruktion vor der Lernphase: „Ihnen werden jetzt eine Reihe von Gesichtern präsentiert. Bitte prägen Sie sich die Gesichter genau ein. Später werden Sie entscheiden müssen, ob Sie das Gesicht bereits gesehen haben oder nicht. Haben Sie soweit noch Fragen?“

Im Anschluss nach Klärung bestehender Fragen wird das computergestützte Programm zur Überprüfung der Gedächtnisleistung gestartet und die Lernphase beginnt.

2. Instruktion vor dem Direktabruf: „Es werden Ihnen nun wieder eine Reihe von Gesichtern gezeigt. Einige haben Sie bereits gesehen, einige sind für Sie neu. Bitte entscheiden Sie sich, ob Sie das Gesicht bereits gesehen haben oder nicht. Sind Sie bereit?“

## 5. Methodik

3. Zusatzinstruktion vor dem verzögerten Abruf: „Wenn Ihnen ein Gesicht bekannt erscheint, müssen Sie sich zusätzlich entscheiden, ob Sie sich „lebendig“ oder „vage“ an das Gesicht erinnern. Eine lebendige Erinnerung liegt vor, wenn Sie sich an eine Emotion oder an eine bestimmte Assoziation während der Lernphase erinnern können. Bei einer vagen Erinnerung sind Sie sich zwar sicher, das Gesicht bereits gesehen zu haben, können es aber nicht mit Details oder Assoziationen während der Lernphase verbinden. Haben Sie noch Fragen?“

### 5.6. STATISTISCHE AUSWERTUNGSVERFAHREN

#### 5.6.1. Überprüfung der Hypothese 1

Als Maße für das Gedächtnis wurden sowohl ein Test für das nonverbale als auch für das verbale Gedächtnis genutzt. Zur besseren Übersicht werden die Rechnungen der Hypothesen daher in nonverbales und verbales Gedächtnis eingeteilt.

##### NONVERBALES GEDÄCHTNIS

---

H 1.1 Das nonverbale Gesichtergedächtnis der Patienten mit einer bipolaren Störung im euthymen Intervall ist im Vergleich zu dem nonverbalen Gesichtergedächtnis der gesunden Kontrollgruppe beeinträchtigt.

Die Überprüfung der Hypothese H 1.1 wurde mit einer 2\*3 RANOVA Rechnung getragen. Dabei stellen die drei Abrufbedingungen (Direktabruf, Verzögerter Abruf nach Direktabruf, Verzögerter Abruf ohne Direktabruf) die Messwiederholungsfaktoren dar, die Auswertungsgruppe (Kontrollgruppe versus Patientengruppe) den Zwischensubjektfaktor und der Diskriminationsindex die abhängige Variable.

##### VERBALES GEDÄCHTNIS

---

H 1.2 Das verbale Gedächtnis der Patienten mit einer bipolaren Störung im euthymen Intervall ist im Vergleich zu dem verbalen Gedächtnis der gesunden Kontrollgruppe beeinträchtigt.

Die Hypothese H 1.2 wurde mit einem T-Test an einer unabhängigen Stichprobe untersucht.

---

### 5.6.2. Überprüfung der Hypothese 2

#### NONVERBALES GEDÄCHTNIS

---

H 2.1 Die Patientengruppe zeigt am zweiten Testmesszeitpunkt nach Intervention mit Aripiprazol von 12 Wochen im Vergleich zu der Kontrollgruppe ohne Intervention eine Verbesserung des nonverbalen Gesichergedächtnisses.

Die Überprüfung der Hypothese 2.1 zum nonverbalen Gedächtnis erfolgte durch eine 2\*3\*2 RANOVA mit den Messwiederholungsfaktoren Testmesszeitpunkt (vor und nach 12 Wochen Intervention) und Abrufbedingungen (Direktabruf, Verzögerter Abruf nach Direktabruf, Verzögerter Abruf ohne Direktabruf), dem Zwischensubjektfaktor Auswertungsgruppe (Kontrollgruppe versus Patientengruppe) und dem Diskriminationsindex als abhängige Variable.

#### VERBALES GEDÄCHTNIS

---

H 2.2 Die Patientengruppe zeigt am zweiten Testmesszeitpunkt nach Intervention mit Aripiprazol von 12 Wochen im Vergleich zu der Kontrollgruppe ohne Intervention eine Verbesserung des verbalen Gedächtnisses.

Zur Überprüfung der Hypothese 2.2 zum verbalen Gedächtnis wurde eine 2\*2 RANOVA gerechnet mit dem Messwiederholungsfaktor Testmesszeitpunkt (vor und nach 12 Wochen Intervention), dem Zwischensubjektfaktor Auswertungsgruppe (Kontrollgruppe versus Patientengruppe) und dem Rohwert der Gesamtleistung in den fünf Direktabrufen im VLMT als abhängige Variable.

---

### 5.6.3. Auswertung der neuropsychologischen Testbatterie

Der Vergleich der klinischen und demographischen Daten sowie der neuropsychologischen Leistungen zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe wurde mittels T-Tests an unabhängigen Stichproben durchgeführt. Die Auswertung dichotomer Variablen erfolgte mittels eines  $\chi^2$ -Verfahrens. Es wurden jeweils die Rohwerte der Teilnehmer in den einzelnen Testungen in die Berechnungen eingefügt. Die Hypothesen wurden auf einem 0.05 Signifikanzniveau zweiseitig überprüft. Zur Berechnung der Effektstärken bei den Mittelwertvergleichen wurde nach Glass's  $\Delta$  die Differenz der Mittelwerte zweier Gruppen berechnet und diese anhand der Standardabweichung der Kontrollgruppe standardisiert. Alle a-posteriori-Tests und posthoc-Analysen wurden auf einem korrigierten Signifikanzniveau (Bonferonni-Korrektur) durchgeführt.

## 6. ERGEBNISSE

Im ersten Teil dieses Kapitels werden die Ergebnisse der demographischen, klinischen und neuropsychologischen Daten der Patienten- und Kontrollgruppe aufgeführt und zusammengefasst.

Im zweiten Teil werden die Ergebnisse der Untersuchungen zu den Hypothesen dargestellt. Die Analysen wurden anhand der Testergebnisse von 35 Testpersonen, d.h. 16 bipolaren Patienten und 19 gesunden Kontrollpersonen, durchgeführt.

### 6.1. ERGEBNISSE DER DEMOGRAPHISCHEN, KLINISCHEN UND NEUROPSYCHOLOGISCHEN DATEN

Im Folgenden werden die Ergebnisse der demographischen, klinischen und neuropsychologischen Daten der Patienten- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt vor (T1) und nach Intervention mit Aripiprazol (T2) dargestellt (siehe ➤ **Tabelle 6-1**, ➤ **Tabelle 6-2**). Ferner werden die Patienten der Auswertungsgruppe den Drop Out-Patienten am ersten Testmesszeitpunkt deskriptiv gegenübergestellt (siehe ➤ **Tabelle 6-3**). Es werden die Mittelwerte (M), die Standardabweichungen (SD), das Minimum (Min) und das Maximum (Max), sowie die Prüfgröße, das Signifikanzniveau und die Effektstärke der signifikanten Ergebnisse angegeben.

## 6. Ergebnisse

► **Tabelle 6-1: Klinische und neuropsychologische Daten zu T1**

	Patientengruppe		Kontrollgruppe		Prüf- größe	Signifi- kanz	Effekt- stärke
	M (SD)	Min/Max	M (SD)	Min/Max			
<b>Alter</b>	42.25 (14.25)	20/69	45.47 (12.40)	22/70	$T=-0.72$	$p=0.48$	
<b>Sex</b>	m:10 / w:6		m:9 / w:10		$\chi^2=0.80$	$p=0.37$	
<b>Bildung</b>	3.25 (1.0)	01/04	3.26 (0.93)	02/04	$\chi^2=2.16$	$p=0.54$	
<b>Schlaf (Stunden)</b>	6.84 (1.75)	04/10	6.97 (0.87)	05/8.5	$T=-0.27$	$p=0.79$	
<b>HAMD</b>	3.75 (2.70)	00/08					
<b>BDI II</b>	10.44 (9.54)	01/34	2.47 (3.20)	00/10	$T=3.19$	$p<0.01$	$\Delta=2.49$
<b>CFQ Summenscore</b>	69.94 (20.29)	47/111	44.21 (9.65)	21/70	$T=4.65$	$p<0.01$	$\Delta=2.67$
<b>CFQ Memoryscore</b>	16.81 (6.22)	10/29	10.79 (3.29)	07/18	$T=3.48$	$p<0.01$	$\Delta=1.83$
<b>WIE Zahlen- Symbol-Test</b>	64.19 (13.75)	43/88	77.79 (14.29)	54/108	$T=2.85$	$p<0.01$	$\Delta=0.95$
<b>WIE Matrizentest</b>	18.94 (3.80)	09/25	19.74 (4.56)	06/26	$T=0.56$	$p=0.58$	
<b>WIE Zahlen- nachsprechen</b>	16.94 (2.91)	12/21	14.70 (3.56)	09/22	$T=-2.02$	$p=0.05$	$\Delta=0.63$
<b>MWT-B</b>	28.63 (4.69)	18/37	31.21 (3.01)	25/36	$T=1.97$	$p=0.06$	$\Delta=0.86$
<b>RWT</b>	37.81 (13.51)	18/67	40.05 (10.05)	20/57	$T=0.5$	$p=0.58$	

## 6. Ergebnisse

► **Tabelle 6-2: Neuropsychologische Daten zu T2**

	Patientengruppe		Kontrollgruppe		Prüf- größe	Signifi- kanz	Effekt- stärke
	M (SD)	Min/Max	M (SD)	Min/Max			
<b>Schlaf (Stunden)</b>	7.75 (1.66)	05/11	6.72 (1.28)	05/09	$T=2.06$	$p=0.05$	$\Delta=0.80$
<b>HAMD</b>	4.56 (3.74)	00/13					
<b>BDI II</b>	6.13 (4.7)	01/15	1.79 (2.94)	00/10	$T=3.13$	$p<0.01$	$\Delta=1.50$
<b>WIE Zahlen- Symbol-Test</b>	65.81 (13.44)		82.26 (14.92)	57/113	$T=-3.40$	$p<0.01$	$\Delta=1.10$
<b>WIE Matrizentest</b>	20.31 (3.00)	12/23	20.89 (3.53)	13/25	$T=-0.52$	$p=0.61$	
<b>WIE Zahlennach- sprechen (<math>N_p=15</math>)</b>	16.73 (3.88)	10/25	16.21 (4.42)	12/27	$T=0.36$	$p=0.72$	
<b>MWT-B</b>	30.38 (3.86)	22/37	32.32 (2.29)	28/37	$T=-1.84$	$p=0.07$	$\Delta=0.85$
<b>RWT</b>	36.81 (12.39)	19/69	43.16 (6.69)	31/52	$T=-1.93$	$p=0.06$	$\Delta=0.95$

Anm.:  $N_p$ : Anzahl der Patienten

### 6.1.1. Zusammenfassung der demographischen und klinischen Daten

Die statistische Auswertung der demographischen Daten zeigte keine signifikanten Unterschiede in Bildungsgrad, Geschlecht und Alter zwischen der bipolaren Patientengruppe und der gesunden Kontrollgruppe (siehe ► **Tabelle 6-1**).

Während sich die bipolaren Patienten in der gemittelten Schlafdauer in Stunden vor der ersten neuropsychologischen Testung nicht signifikant von der gesunden Kontrollgruppe unterschieden, haben vor dem zweiten Testmesszeitpunkt die bipolaren Patienten signifikant mehr Stunden geschlafen als die gesunden Kontrollpersonen. In der Patientengruppe ließ sich eine größere Varianz in der Anzahl der geschlafenen Stunden nachweisen als in der Kontrollgruppe (siehe

► **Tabelle 6-1**, ► **Tabelle 6-2**).

## 6. Ergebnisse

In den subjektiv wahrgenommenen kognitiven Defiziten schätzten sich die Patienten im CFQ signifikant schlechter ein als die gesunden Kontrollpersonen (siehe ▼ **Tabelle 6-1**).

Im BDI konnte ein signifikanter Gruppenunterschied in der Selbstbeurteilung der depressiven Symptomatik festgehalten werden (siehe ▼ **Tabelle 6-1**, ▼ **Tabelle 6-2**). Hierbei erreichte die Patientengruppe höhere Werte als die gesunde Gruppe. Auch zum zweiten Testmesszeitpunkt zeigte sich dieser Unterschied. Allerdings verbesserte sich in beiden Gruppen nach 12 Wochen die subjektive depressive Selbsteinschätzung.

---

### 6.1.2. Zusammenfassung der neuropsychologischen Daten

#### Psychomotorische Geschwindigkeit: Zahlen-Symbol-Test

Es zeigten sich zu beiden Testmesszeitpunkten signifikante Gruppenunterschiede zwischen Patienten und gesunden Personen bezüglich des Zahlen-Symbol-Tests (siehe ▼ **Tabelle 6-1**, ▼ **Tabelle 6-2**). Die Patientengruppe war im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe langsamer, den Zahlen die zugehörigen Symbole zuzuordnen.

#### Arbeitsgedächtnis: Zahlennachsprechen

Die Ergebnisse im Untertest Zahlennachsprechen zeigten nur zu Studienbeginn einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe, wobei hier die Patientengruppe bessere Ergebnisse erzielte (siehe ▼ **Tabelle 6-1**, ▼ **Tabelle 6-2**).

#### Verbale Intelligenz: RWT, MWT-B

Während sich zu Studienbeginn beide Gruppen im Regensburger Wortflüssigkeitstest nicht voneinander unterschieden, zeigten zum zweiten Messzeitpunkt nach Intervention mit Aripiprazol die Patienten marginal signifikante schlechtere Werte als die gesunden Kontrollpersonen. Zur Einschätzung der verbalen und kristallinen Intelligenz wurde ein Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest durchgeführt. Zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe konnte zu beiden Messzeitpunkten ein marginal signifikanter Unterschied im MWT-B nachgewiesen werden (siehe ▼ **Tabelle 6-1**, ▼ **Tabelle 6-2**).

## 6. Ergebnisse

### 6.1.3. Drop Out-Analyse

Es wurden die demographischen, klinischen und die testpsychologischen Daten der ausgewerteten Patientengruppe und der Drop Out-Patienten deskriptiv gegenübergestellt. Dabei zeigte sich, dass sich beide Gruppen kaum in den Absolutwerten unterschieden (siehe ► **Tabelle 6-3**).

► **Tabelle 6-3: Klinische und neuropsychologische Daten zu T1 Patientengruppe und Drop Outs**

	Patientengruppe (N=16)		Drop Outs (N=14)	
	M (SD)	Min/Max	M (SD)	Min/Max
<b>Alter</b>	42.25 (14.25)	20/69	43.93 (10.90)	31/66
<b>Sex</b>	m:10 / w:6		m:7 / w:7	
<b>Bildung</b> (DO: N=13)	3.25 (1.0)	01/04	3.31 (0.95)	02/04
<b>Schlaf NPT1</b> (DO: N=12)	6.84 (1.75)	04/10	6.96 (1.18)	05/08
<b>BDI II</b> (DO: N=13)	10.44 (9.54)	01/34	11.15 (8.0)	00/27
<b>HAMD</b>	3.75 (2.70)	00/08	3.79 (2.39)	00/08
<b>WIE Zahlen-Symbol-Test</b>	64.19 (13.75)	43/88	63.43 (13.32)	46/89
<b>WIE Matrizen-test</b>	18.94 (3.80)	09/25	20.10 (4.45)	07/25
<b>WIE Zahlennachsprechen</b>	16.94 (2.91)	12/21	17.71 (3.73)	13/23
<b>VLMT</b>	53.82 (8.42)	32/66	56.86 (8.47)	39/71
<b>MWT-B</b>	28.63 (4.69)	18/37	31.79 (2.91)	25/36
<b>RWT</b>	37.81 (13.51)	18/67	40.36 (11.13)	17/57
<b>GGT D</b>	70.10 (16.64)	40/90	71.12 (17.35)	30/95
<b>GGT VD</b>	57.50 (30.90)	20/100	59.16 (17.52)	13/80
<b>GGT V0</b>	46.35 (23.44)	-15/70	49.64 (22.23)	05/80

## 6. Ergebnisse

### 6.2. ÜBERPRÜFUNG DER HYPOTHESEN

In dem folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse zur Übersichtlichkeit in nonverbales Gedächtnis und verbales Gedächtnis aufgeteilt. Die signifikanten Differenzen in Schlaf, BDI und kognitiven Tests (siehe **➤ Tabelle 6-2**) wurden in posthoc-Analysen als Kovariaten eingeführt. Unter Berücksichtigung dieser haben sich die Hauptergebnisse nicht verändert, daher werden die Rechnungen dazu hier nicht aufgeführt.

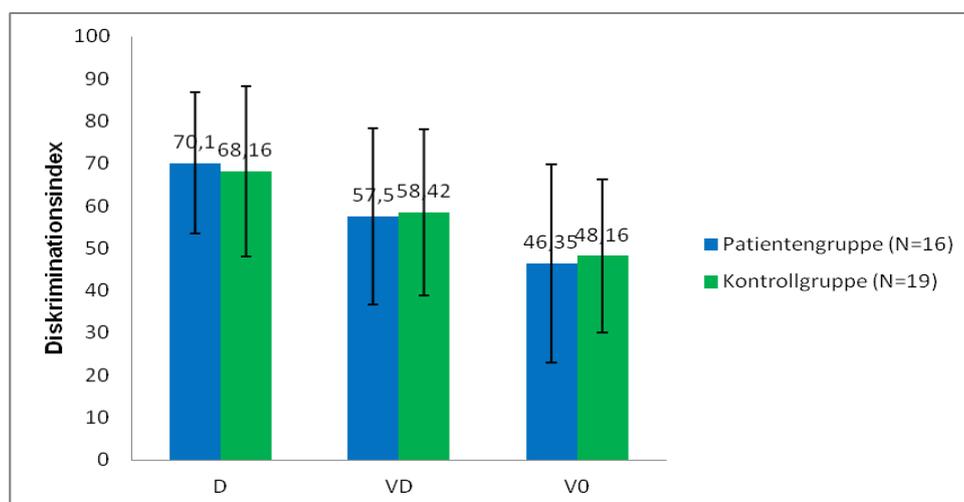
#### 6.2.1. Überprüfung der Hypothese 1

##### NONVERBALES GEDÄCHTNIS

H 1.1 Das nonverbale Gesichter Gedächtnis der Patienten mit einer bipolaren Störung im euthymen Intervall ist im Vergleich zu dem nonverbalen Gesichter Gedächtnis der gesunden Kontrollgruppe beeinträchtigt.

Die Überprüfung der Hypothese H 1.1 wurde mit einer 2\*3 RANOVA Rechnung getragen. Dabei stellten die drei Abrufbedingungen (Direktabruf, Verzögerter Abruf nach Direktabruf, Verzögerter Abruf ohne Direktabruf) die Messwiederholungsfaktoren dar, die Auswertungsgruppe (Kontrollgruppe versus Patientengruppe) den Zwischensubjektfaktor und der Diskriminationsindex die abhängige Variable. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Fallgruppen zum ersten Messzeitpunkt vor Intervention mit Aripiprazol  $F(2,32)=0.16$ ,  $p=0.85$ ,  $\eta^2<0.01$  (siehe **➤ Abbildung 6-1**).

**➤ Abbildung 6-1: Gesichter Gedächtnis der Patientengruppe versus Kontrollgruppe zu T1**



Anm.: Fehlerbalken: +/- 1 SD, Balken: Mittelwerte des Diskriminationsindex

## 6. Ergebnisse

### VERBALES GEDÄCHTNIS

---

H 1.2 Das verbale Gedächtnis der Patienten mit einer bipolaren Störung im euthymen Intervall ist im Vergleich zu dem verbalen Gedächtnis der gesunden Kontrollgruppe beeinträchtigt.

Die Hypothese 1.2 wurde mit einem T-Test an einer unabhängigen Stichprobe untersucht. Dabei ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen (siehe ➔ **Tabelle 6-4**).

➔ **Tabelle 6-4: Verbales Gedächtnis der Patientengruppe versus Kontrollgruppe zu T1**

	Patientengruppe		Kontrollgruppe				
	M (SD)	Min/Max	M (SD)	Min/Max	Prüfgröße	Signifikanz	Effektstärke
<b>VLMT</b>	53.82 (8.42)	32/66	55.11 (9.40)	37/71	$T=-0.43$	$p=0.67$	$\Delta=0.14$

---

### 6.2.2. Überprüfung der Hypothese 2

#### NONVERBALES GEDÄCHTNIS

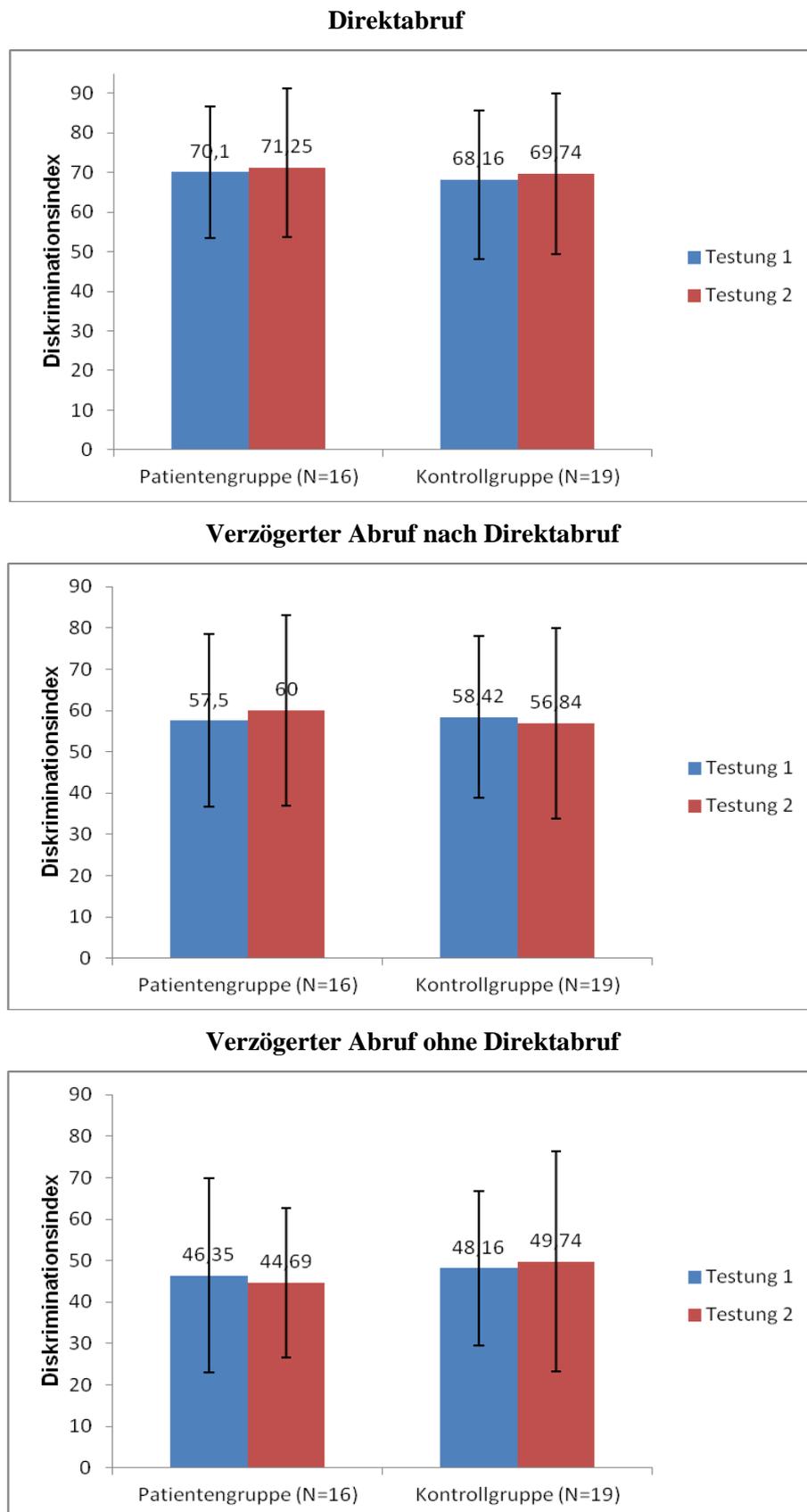
---

H 2.1 Die Patientengruppe zeigt am zweiten Testmesszeitpunkt nach Intervention mit Aripiprazol von 12 Wochen im Vergleich zu der Kontrollgruppe ohne Intervention eine Verbesserung des nonverbalen Gesichtergedächtnisses.

Die Überprüfung der Hypothese 2.1 zum nonverbalen Gedächtnis erfolgte durch eine 2\*3\*2 RANOVA mit den Messwiederholungsfaktoren Testmesszeitpunkt (vor und nach 12 Wochen Intervention) und Abrufbedingungen (Direktabruf, Verzögerter Abruf nach Direktabruf, Verzögerter Abruf ohne Direktabruf), dem Zwischensubjektfaktor Auswertungsgruppe (Kontrollgruppe versus Patientengruppe) und dem Diskriminationsindex als abhängige Variable. Es zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt in der Varianzanalyse zwischen den beiden Messzeitpunkten für die beiden Gruppen. Dies spricht dafür, dass sich die euthyme bipolare Patientengruppe in ihrem mittleren Diskriminationsindex der einzelnen Abrufe zwischen den beiden Messzeitpunkten nicht von der gesunden Kontrollgruppe signifikant unterschied  $F(2,32)=0.29$ ,  $p=0.75$ ,  $\eta^2<0.01$  (siehe ➔ **Abbildung 6-2**).

## 6. Ergebnisse

➤ **Abbildung 6-2: Gesichtergedächtnis der Patientengruppe versus Kontrollgruppe**



Anm.: Fehlerbalken: +/- 1 SD, Balken: Mittelwerte des Diskriminationsindex

## 6. Ergebnisse

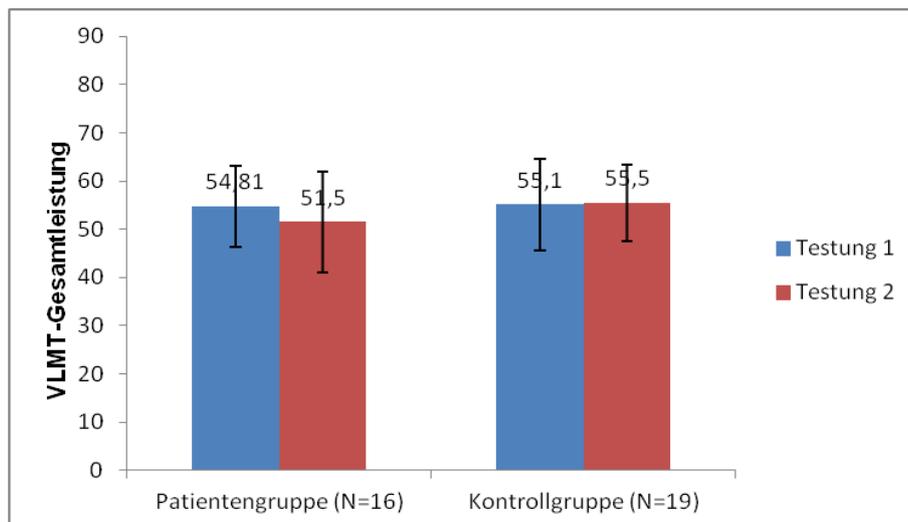
### VERBALES GEDÄCHTNIS

H 2.2 Die Patientengruppe zeigt am zweiten Testmesszeitpunkt nach Intervention mit Aripiprazol von 12 Wochen im Vergleich zu der Kontrollgruppe ohne Intervention eine Verbesserung des verbalen Gedächtnisses.

Zur Überprüfung der Hypothese 2.2 wurde eine 2\*2 RANOVA mit dem Messwiederholungsfaktor Testmesszeitpunkt (vor und nach 12 Wochen Intervention), dem Zwischensubjektfaktor Auswertungsgruppe (Kontrollgruppe versus Patientengruppe) und dem Rohwert der Gesamtleistung in den fünf Direktabrufen im VLMT als abhängige Variable gerechnet.

Die Varianzanalyse zeigte keine signifikanten Interaktionseffekte zwischen den Testmesszeitpunkten und der Gruppen  $F(1,33)=0.96$ ,  $p=0.33$ ,  $\eta^2=0.03$  (siehe **Abbildung 6-3**). Damit ließ sich im verbalen Gedächtnis kein Unterschied zwischen der bipolaren Patientengruppe und der gesunden Kontrollgruppe über beide Messzeitpunkte nachweisen.

Abbildung 6-3: Verbales Gedächtnis der Patientengruppe versus Kontrollgruppe



Anm.: Fehlerbalken: +/- 1 SD, Balken: Mittelwerte VLMT-Gesamtleistung

Die Hypothesen 1 und 2 mussten damit sowohl zum nonverbalen als auch zum verbalen Gedächtnis zugunsten der Nullhypothese abgelehnt werden.

## 7. DISKUSSION

### 7.1. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Das erste Hauptergebnis der vorliegenden Studie zeigt keine Gedächtnisdefizite pharmakologisch behandelter euthymer bipolarer Patienten mit subjektiv wahrgenommenen Gedächtnisstörungen im Vergleich zu einer im Alter, Geschlecht und Bildung vergleichbaren Gruppe gesunder Kontrollpersonen. Dies betrifft sowohl das Verbalgedächtnis als auch das nonverbale Gedächtnis für Gesichter.

Das zweite Hauptergebnis belegt, dass eine zwölfwöchige Behandlung mit Aripiprazol bei dieser Patientengruppe keinen Einfluss auf die Gedächtnisleistung hat.

Somit lassen sich die aufgestellten Hypothesen nicht bestätigen. Im Folgenden werden diese Ergebnisse zum verbalen und nonverbalen Gedächtnis diskutiert. Ferner wird auf methodische Grenzen eingegangen und eine Schlussfolgerung formuliert.

### 7.2. VERGLEICHSTUDIEN FÜR DIE HYPOTHESE 1

Diese Studie legt nahe, dass bipolare Patienten trotz subjektiv wahrgenommener Einschränkungen keine Gedächtnisdefizite im euthymen Intervall aufweisen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Berichten, die bei bipolaren Patienten keine Einschränkungen im Gedächtnis nachweisen konnten [97–100]. Allerdings stehen diese Ergebnisse im Widerspruch mit den Untersuchungen, die bei bipolaren Patienten im verbalen [5,43–46,66] und nonverbalen Gedächtnis [44,67,68] Defizite gefunden haben.

Im Folgenden wird aufgeführt, in welchen Aspekten Übereinstimmungen und Widersprüche zu den Vergleichsstudien vorliegen. Mögliche Erklärungsansätze für die divergierenden Ergebnisse stellen Unterschiede in methodischen, klinischen und demographischen Faktoren dar. Daher werden die Vergleichsstudien nach den Faktoren Einschlusskriterien, testpsychologische Aspekte, Anzahl der durchlebten Episoden, Schweregrad der affektiven Symptomatik und Behandlungsform sowie Alter und Bildung gegliedert und mit der vorliegenden Studie verglichen. Verbale und nonverbale Studien werden der Übersichtlichkeit halber differenziert diskutiert.

### 7.2.1. Methodische Faktoren

#### EINSCHLUSSKRITERIUM „EUTHYMITÄT“

In der vorliegenden Untersuchung war das Einschlusskriterium „Euthymität“ als stabiles Intervall von mindesten sechs Monaten von den bipolaren Patienten verlangt. Es stellt sich die Frage, ob die Dauer der Euthymität sich innerhalb der Vergleichsstudien unterscheidet und damit einen möglichen Einfluss auf die Gedächtnisleistung und das Studienergebnis darstellt.

Vergleichsstudien, die verbale Gedächtnisdefizite bei bipolaren Patienten zeigen konnten, legten unterschiedliche Definitionen einer euthymen Phase fest. So wurden in einigen Studien kurze Remissionszeiten von einem bis drei Monaten verlangt [44,45,66]. In anderen Studien dagegen wurde für das Erreichen des Kriteriums Euthymität kein Zeitraum, sondern ein BDI-Score <10 und ASRM-Score <6 [46] oder ein YMRS-Score <6 und HAMD-Score <7 [66] vorausgesetzt. Zwei Vergleichsstudien, in denen ebenfalls eine Symptomfreiheit von mindestens sechs Monaten verlangt wurde, haben verbale Gedächtniseinbuße bei bipolaren Patienten gezeigt [5,43]. Damit kann die vorliegende Arbeit deren Ergebnis nicht bestätigen.

Auch bei den Vergleichsstudien zu dem nonverbalen Gedächtnis variiert die Begrifflichkeit für Euthymität. In Studien, die nonverbale Gedächtnisdefizite nachgewiesen haben, wurden Patienten kurz nach Remission [68] und teilweise akute Patienten in die Untersuchungen eingeschlossen [67]. In der vorliegenden Arbeit können diese nonverbalen Gedächtnisstörungen nach sechs Monaten Symptomfreiheit nicht repliziert werden.

Studien, die allgemein keine Gedächtnisdefizite bei bipolaren Patienten festhalten konnten, wurden sowohl an bipolaren Patienten in akuten Episoden [98,99] als auch euthymen Intervallen durchgeführt, welche anhand des YMRS- und HAMD-Scores <8 definiert wurden [100].

Schlussendlich zeigt sich einerseits eine erschwerte Vergleichbarkeit innerhalb der Studien anhand des Einschlusskriteriums Euthymität aufgrund der divergierenden Definitionen. Andererseits lässt sich kein Trend ablesen, ob bei kürzerer Remissionszeit vermehrt Gedächtnisstörungen nachweisbar sind oder vice versa. Denn auf der einen Seite konnten Studien mit sowohl langer Remissionszeit von sechs Monaten als auch kurzer Dauer von einem Monat Gedächtnisdefizite nachweisen. Auf der anderen Seite waren keine Gedächtnisdefizite in akuten Phasen in weiteren Vergleichsstudien zu sehen. Somit scheint die Dauer der Euthymität keinen Einfluss auf das Gedächtnis und das vorliegende Ergebnis zu nehmen. Die vorliegende Arbeit widerlegt damit die angenommenen Gedächtnisdefizite bei bipolaren euthymen Patienten.

## 7. Diskussion

### EINSCHLUSSKRITERIUM „SUBJEKTIV WAHRGENOMMENE KOGNITIVE DEFIZITE“

---

Weiterhin unterscheiden sich Vergleichsstudien zu der vorliegenden Arbeit auch im Einschlusskriterium „subjektiv wahrgenommene kognitive Defizite“. In den Vergleichsstudien zum nonverbalen und verbalen Gedächtnis wurden alle bipolaren Patienten unabhängig von ihrer Selbstwahrnehmung eingeschlossen und im Studienverlauf auf Kognition getestet [5,43–46,66–68,97–99]. In der vorliegenden Arbeit kam es nur zu einem Einschluss bei subjektiv wahrgenommenen kognitiven Einschränkungen. Hintergrund war dabei die Rechtfertigung einer medikamentösen Umstellung stabiler Patienten in einer langjährigen Phasenprophylaxe.

Eine derartige Selektion kann allerdings einen Störfaktor darstellen. Patienten in depressiven Phasen oder mit höheren BDI-Scores zeigen häufig eine negativ geprägte Selbstwahrnehmung [101,102], die sich auch in subjektiv wahrgenommenen kognitiven Defiziten äußern kann. Diese negative Selbsteinschätzung verglichen mit den realen Fähigkeiten in neuropsychologischen Tests können Diskrepanzen aufweisen [16]. So kann zwar einerseits eine positive Korrelation zwischen subjektiv wahrgenommenen und objektiven kognitiven Defiziten nachgewiesen werden [102–105]. Andererseits werden in weiteren Vergleichsstudien subjektiv wahrgenommene kognitive Einschränkungen eher als Indikatoren für eine depressive Symptomatik angesehen, die in objektivierbaren Verfahren nicht bestätigt werden [101,106].

Die vorliegende Arbeit widerspricht ebenfalls der Objektivierbarkeit von subjektiv wahrgenommenen kognitiven Defiziten. Sie leistet damit einen weiteren Beitrag dazu, dass euthyme bipolare Patienten keine Gedächtnisstörungen aufweisen, selbst wenn in der Selbstwahrnehmung kognitive Defizite vorliegen. Vergleichsstudien, die sowohl verbale als auch nonverbale Gedächtnisdefizite bei bipolaren Patienten zeigen konnten, haben keine Selektion der Patienten anhand von subjektiv wahrgenommenen Gedächtnisstörungen vorgenommen [5,43–46,66–68]. Daher scheint das Einschlusskriterium „subjektiv wahrgenommene kognitive Defizite“ für die Erhebung von Gedächtnisleistung aller euthymen bipolaren Patienten einen Störfaktor darzustellen und das Ergebnis zu beeinflussen.

### TESTPSYCHOLOGISCHER FAKTOR: ABRUFZEITEN

---

Eine mögliche Erklärung für die nicht nachgewiesenen Gedächtnisdefizite liefert der testpsychologische Faktor „verzögerter Abruf“. Die neuropsychologische Überprüfung von verbalen und nonverbalen Gedächtnisleistungen erfolgte hier innerhalb einer 70-minütigen Testung mit einem maximalen Intervall zwischen Lern- und Abrufphase von 60 Minuten. Prozesse des Kurzzeitgedächtnisses dauern ein paar Sekunden bis zu Stunden an, während Langzeitgedächtnisprozesse nach einigen Stunden bis Tagen einsetzen (siehe Kapitel 3.2.1.). Es konnte gezeigt werden, dass

## 7. Diskussion

bei Patienten, die über kognitive Einschränkungen klagten, in einem verzögerten Abruf unter einer Stunde keine Defizite messbar waren. Nach einem Intervall von 24 Stunden dagegen konnten kognitive Einschränkungen nachgewiesen werden. Dieses Phänomen wird unter dem Begriff „accelerated long-term forgetting“ (beschleunigtes Vergessen) geführt, welches im Zusammenhang mit Gedächtniseinschränkungen bei Epilepsie-Patienten untersucht wurde [38,107].

Vergleichsstudien, die verbale und nonverbale Gedächtnisstörungen bei bipolaren Patienten nachweisen konnten [5,43–46,66–68], haben wie auch die vorliegende Arbeit alle Testabrufe innerhalb von 30–60 Minuten durchgeführt. Diese Befunde geben Auskunft über Kurz- und Arbeitsgedächtnis für sowohl verbales als auch nonverbales Material. Damit unterscheidet sich die vorliegende Arbeit in den Abrufzeiten nicht von den Vergleichsstudien und widerlegt damit deren Ergebnisse bezüglich des verbalen und nonverbalen Kurzzeitgedächtnisses. Aussagen über das „accelerated long-term forgetting“ lassen sich hierbei weiterhin nicht treffen. Daher bleibt die Frage offen, ob die subjektiv wahrgenommenen Gedächtnisdefizite bei euthymen bipolaren Patienten eventuell bei längeren Abrufzeiten nachweisbar werden. Für Folgeuntersuchungen erscheint für eine genaue Erhebung des „accelerated long-term forgetting“ die Generierung von alternativen Testverfahren mit längeren Abrufzeiten über einige Stunden oder sogar nach einer nächtlichen Schlafphase hilfreich.

---

### 7.2.2. Klinische Faktoren

#### ANZAHL DURCHLEBTER AFFEKTIVER EPISODEN

---

Die Ergebnisse aus Vergleichsstudien zu dem Einfluss der Anzahl durchlebter affektiver Episoden auf kognitive Leistungen widersprechen sich [49,50,55] (siehe dazu Kapitel 3.3.1.). In einigen Vergleichsstudien mit kognitiven Defiziten bei bipolaren Patienten hat die Anzahl durchlebter Episoden die verbale Gedächtnisleistung beeinflusst [5,66,108]. Daher stellt sich die Frage, ob die hier untersuchten Patienten weniger affektive Episoden durchlebt haben und dies die nicht nachweisbaren Gedächtnisdefizite erklärt.

In den Vergleichsstudien wiesen euthyme bipolare Patienten mit nachgewiesenen Defiziten im verbalen Gedächtnis zwischen acht und 16 Episoden auf [1,5,43,44,47,66,108]. Studien, die einen Einfluss der Anzahl affektiver Episoden nachweisen konnten, wiesen im Mittel 13 Episoden auf [5,66,108]. In Vergleichsstudien, die nonverbale Gedächtnisdefizite nachgewiesen haben, lag die durchschnittliche Anzahl bei vier Episoden [68] oder sie wurde nicht aufgeführt [67]. In Vergleichsstudien, die gegen Gedächtnisstörungen sprechen, wurde die Anzahl der durchlebten Episoden nicht angegeben [97–100].

## 7. Diskussion

Die Patienten der vorliegenden Arbeit unterscheiden sich mit ihren durchschnittlich erlebten elf Episoden in den Absolutwerten nicht wesentlich von den Vergleichsstudien. Daher muss die Überlegung fallen gelassen werden, dass die nicht vorhandenen Gedächtnisdefizite der hier untersuchten Patienten auf eine unterschiedliche Anzahl durchlebter affektiver Episoden zurückzuführen sind.

### SCHWEREGRAD DER AFFEKTIVEN SYMPTOMATIK

---

Der Schweregrad der affektiven Symptomatik stellt möglicherweise einen weiteren Einflussfaktor auf die nicht vorhandenen Gedächtnisdefizite der vorliegenden Patienten dar. Daher stellt sich die Frage, ob sich die affektive Symptomatik der hier untersuchten Patienten von den Vergleichsstudien unterscheidet.

In den Studien, die verbale Gedächtnisdefizite belegt haben, wiesen bipolare Patienten im Mittel einen BDI  $<10$  [46,108] und einen HAMD  $<8$  auf [43,44,47,54,66,108]. Bei Studien, die non-verbale Gedächtnisdefizite nachgewiesen haben, lagen die HAMD-Werte bei  $<6$  [68] oder die Mittelwerte im MADRS bei 13 [67].

Depressive Patienten aus Vergleichsstudien erreichten zwar höhere Werte im HAMD  $>40$  [97] und im MADRS Werte  $>23$  [98,99], waren aber dennoch im Gedächtnis nicht eingeschränkt. Euthyme Patienten der Vergleichsstudien, die wie die vorliegende Arbeit keine Gedächtnisdefizite zeigen konnten, erreichten im HAMD und YMRS einen Score von zwei [100].

Die hier untersuchte Patientengruppe wies im Mittel einen BDI von zehn sowie einen HAMD von vier auf und unterscheidet sich auch in diesen Absolutwerten kaum von den Vergleichsstudien mit euthymen Patienten. Daher liefert auch die affektive Symptomatik keinen möglichen Erklärungsansatz für die ausbleibenden Gedächtnisstörungen der hier untersuchten euthymen bipolaren Patienten.

### BEHANDLUNGSFORM

---

Ferner können die Behandlungsformen (stationär versus ambulant) einen weiteren Einflussfaktor für die kognitive Leistung darstellen und als eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Gedächtnisleistungen zu den Vergleichsstudien herangezogen werden. Ein stabiler klinischer Zustand lässt sich mit einer besseren kognitiven Leistungsfähigkeit in Verbindung bringen [55]. Bipolare Patienten weisen in akuten Episoden tendenziell mehr kognitive Einschränkungen auf als in stabilen Phasen und scheinen mit Remission geringer ausgeprägte kognitive Einschränkungen aufzuweisen [55,109]. So sind akute Patienten kognitiv beeinträchtigt und können

## 7. Diskussion

möglicherweise in einem stationären Setting stärker von den externen, unnatürlichen Gegebenheiten beeinflusst werden als stabile Patienten in einer ambulanten Behandlung.

Nachgewiesene verbale Gedächtnisdefizite lassen sich in Vergleichsstudien vorfinden, die sowohl mit ambulanten [5,44,46] als auch stationären Patienten [47] gearbeitet haben. Nonverbale Gedächtnisdefizite wurden entweder nur bei ambulanten Patienten [67] oder an einer gemischten Patientengruppe in stationärer und ambulanter Behandlung [68] nachgewiesen. Aber auch in Vergleichsstudien, die keine Gedächtnisunterschiede vermerken konnten, wurde mit ambulanten und stationären Patienten gearbeitet [98–100]. Betrachtet man unter diesem Aspekt die Vergleichsstudien, lässt sich eine starke Varianz in den Behandlungsformen vorfinden. Die hier vorliegende Patientengruppe hingegen wurde einheitlich in einem ambulanten Rahmen untersucht.

Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Behandlungsart und kognitiven Defiziten kann anhand der Vergleichsstudien nicht festgehalten werden. Daher liefert die ambulante versus stationäre Behandlungsform keine Erklärung für die Existenz oder das Ausbleiben von Gedächtnisdefiziten.

### POSTHOC-ANALYSEN

---

Den Vergleichsstudien entsprechend wurden in der vorliegenden Arbeit in posthoc-Analysen verschiedene korrelative Zusammenhänge untersucht, um die klinischen Einflussfaktoren zu überprüfen und das Ergebnis zu verifizieren. Dabei wurden posthoc Korrelationen zwischen den Kovariaten „Anzahl der affektiven Episoden“ und „depressive Symptomatik“ einerseits und den kognitiven Leistungen der ersten neuropsychologischen Testung andererseits gerechnet. Es wurde aufgrund mehrerer Korrelationsrechnungen eine Korrektur für ein multiples Testen durchgeführt. Dabei kam die Bonferroni-Korrektur zur Anwendung, welche ein korrigiertes Signifikanzniveau für die Korrelationen von  $p=0.006$  ergab. Damit gilt nach Korrektur nur ein Zusammenhang zwischen BDI und der Testleistung im WIE Matrizen test als signifikant ( $p=0.001$ ). Weitere korrelative Zusammenhänge zwischen der Anzahl der affektiven Episoden und BDI einerseits sowie der Testleistung andererseits konnten nach der Korrektur nicht nachgewiesen werden.

Damit schließt sich eine Erklärung der ausbleibenden Gedächtniseinbuße der hier untersuchten bipolaren Patienten über die klinischen Faktoren aus. Somit bleibt das Ergebnis der vorliegenden Arbeit nach posthoc-Analysen bestehen und widerlegt die Gedächtnisstörungen bipolarer euthymer Patienten mit subjektiv wahrgenommenen kognitiven Defiziten.

---

### 7.2.3. Demographische Faktoren

#### ALTER

---

Mit zunehmenden Alter lassen sich unabhängig von einer psychiatrischen Diagnose Gedächtnisdefizite nachweisen [110]. Daher stellt sich die Frage, ob das Alter der untersuchten bipolaren Patienten eine mögliche Erklärung für die divergierenden Gedächtnisleistungen zwischen Vergleichsstudien und der vorliegenden Arbeit liefert. Möglicherweise konnten in der vorliegenden Arbeit keine Gedächtnisdefizite gefunden werden, da die untersuchten Patienten im Vergleich zu früheren Studien jünger waren.

Patienten in Vergleichsstudien mit nachgewiesenen verbalen Gedächtnisdefiziten waren zur Testung durchschnittlich zwischen 37 Jahre und 47 Jahre alt [1,5,43,44,47,108]. Betrachtet man das Alter euthymer bipolarer Patienten weiterer Studien, die Defizite im nonverbalen Gedächtnis gezeigt haben, wiesen diese zur Testung durchschnittlich ein Lebensalter von 32-36 Jahren auf [67,68]. Vergleichsstudien, die sowohl im verbalen als auch nonverbalen Gedächtnis ebenfalls keine Einbuße zeigen konnten, wurden an Patienten im mittleren Alter von 33-36 Jahren durchgeführt [97–100].

Die Patienten der vorliegenden Arbeit wiesen zum Studieneinschluss im Mittel ein Alter von 42 Jahren auf. Hierbei lässt sich nicht von einem manifesten Altersunterschied sprechen, der die ausbleibenden Gedächtnisdefizite der vorliegenden Patientengruppe erklären kann. Außerdem wäre, entgegen des hypothetischen Ansatzes, die vorliegende Patientengruppe teilweise auch älter als die der Vergleichsstudien und dennoch kognitiv weniger eingeschränkt. Daher muss die Erklärungshypothese, dass degenerative Prozesse im höheren Lebensalter die verbalen und nonverbalen Gedächtnisdefizite bipolarer euthymer Patienten erklären, fallen gelassen werden.

#### BILDUNGSGRAD

---

In Bezug auf den Bildungsgrad lässt sich die Vermutung aufstellen, dass sich in der vorliegenden Arbeit keine Gedächtnisdefizite zeigen lassen, da die untersuchten bipolaren Patienten möglicherweise eine längere Ausbildung durchlaufen haben.

Die Ausbildungszeit euthymer bipolarer Patienten in Vergleichsstudien, die verbale Gedächtnisdefizite nachgewiesen haben, betrug im Durchschnitt 12-16 Jahre [1,5,43,44,108]. Nonverbale Gedächtnisdefizite wurden bei Patienten mit 12-14 Ausbildungsjahren festgehalten [67,68]. Keine Gedächtniseinschränkungen wurden an bipolaren Patienten mit 16 Ausbildungsjahren nachgewiesen [100]. Weitere Vergleichsstudien, die keine Gedächtnisdefizite festhalten konnten, haben die Ausbildungszeit nicht angegeben [97–99].

## 7. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde mit Bildungsgraden gearbeitet und nicht die genaue Ausbildungszeit erhoben. Durchschnittlich wiesen die hier untersuchten Patienten einen Bildungsgrad 3 auf, welcher einem Abschluss an einer Fachhochschule sowie einem Hochschulabschluss wie Bachelor und Vordiplom entspricht (siehe Kapitel 5.1.3). Dieser lässt sich rechnerisch ungefähr 13 Jahren Hochschulreife plus circa drei Jahren Hochschule gleichsetzen. Daher kann man davon ausgehen, dass die Patienten der vorliegenden Untersuchung im Mittel 16 Jahre lang eine Ausbildung genossen haben. Damit unterscheiden sich die untersuchten Patienten in der Ausbildungszeit im Durchschnitt nicht von den Vergleichsstudien. Zuletzt muss daher auch die Hypothese fallen gelassen werden, dass Differenzen in der Ausbildungszeit und Bildung eine Erklärung für die ausbleibenden Gedächtnisdefizite in der vorliegenden bipolaren Patientengruppe darstellen.

---

### 7.2.4. Fazit Hypothese 1

Die hier vorliegenden Ergebnisse fügen sich den Vergleichsstudien, die sowohl verbal als auch nonverbal keine Gedächtniseinschränkungen bei euthymen bipolaren Patienten festhalten konnten. Untersucht man die vorliegende Arbeit und andere Vergleichsstudien in Hinsicht auf verschiedene methodische, klinische und demographische Einflussfaktoren, so unterscheiden sich diese größtenteils nicht. Unter Einbezug der klinischen Variablen ließ sich posthoc keine Veränderung des Hauptergebnisses darstellen. Somit lässt sich über die überprüften Einflussfaktoren keine Erklärung für das Negativergebnis der Arbeit ableiten. Damit zeigt die vorliegende Arbeit weiterhin nach Kontrolle mit Vergleichsstudien und posthoc-Analysen, dass bei bipolaren Patienten mit subjektiv wahrgenommenen kognitiven Defiziten nach längerer Remissionszeit keine Gedächtnisstörungen vorliegen.

Die vorliegende Studie unterscheidet sich zu den Vergleichsstudien in ihrem Einschlusskriterium „subjektiv wahrgenommene kognitive Defizite“, welches einen Störfaktor für die Überprüfung der Hypothese 1 darstellt. Um die Frage besser zu klären, ob euthyme bipolare Patienten Gedächtnisdefizite aufweisen, sollten in einer Folgestudie alle Patienten testpsychologisch untersucht werden und nicht nur Patienten, die über kognitive Defizite klagen. Das Einschlusskriterium „subjektiv wahrgenommene kognitive Defizite“ sollte erst vor Aripiprazolgabe zum Einsatz kommen.

### 7.3. VERGLEICHSTUDIEN FÜR DIE HYPOTHESE 2

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass eine Therapie mit Aripiprazol keine Verbesserung des Gedächtnisses bei bipolaren euthymen Patienten mit subjektiv wahrgenommenen kognitiven Defiziten bewirkt. Diese weisen bereits zu Beginn keinen Unterschied in der Gedächtnisleistung im Vergleich zu gesunden Personen auf. Nach Intervention mit Aripiprazol wird das Gedächtnis weder im Sinne einer Verbesserung noch Verschlechterung beeinflusst.

Somit können die Hinweise aus Studien am Tiermodell [76–78] oder an Patienten mit Schizophrenie [9–12] bezüglich der positiven Wirkung von Aripiprazol auf das Gedächtnis nicht repliziert werden.

Nachfolgend werden auch für die Hypothese 2 die Übereinstimmungen und Unterschiede zu den Vergleichsstudien nach methodischen und klinischen Faktoren gegliedert aufgeführt. Außerdem werden mögliche Erklärungsansätze für die ausbleibende Verbesserung der Gedächtnisleistung der vorliegenden Patientengruppe aufgestellt.

---

#### 7.3.1. Methodische Faktoren

Aus Vergleichsstudien am Tiermodell konnten eine verbesserte Gedächtnisleistung, gesteigerte Aufmerksamkeit und lokomotorische Aktivität unter Aripiprazol vermerkt werden [76–78]. Dabei wurden bei den Tieren teilweise medikamentös kognitive Defizite induziert, um die Wirkung unter Aripiprazol zu erheben [77]. In einer weiteren tierexperimentellen Studie wurde des Weiteren medikamentös eine akute schizophrene Episode mit Positiv- und Negativ-Symptomatik und kognitiven Defiziten hervorgerufen, bevor Aripiprazol appliziert wurde [78]. In beiden Vergleichsstudien konnte eine kognitive Verbesserung darunter festgehalten werden. Verglichen mit der vorliegenden Arbeit waren die Mäuse in akuten psychotischen Phasen mit vorher sichergestellten kognitiven Einschränkungen. Die hier untersuchten Patienten hingegen waren euthym und zeigten initial keine Gedächtniseinbuße verglichen mit der gesunden Gruppe.

Somit unterscheidet sich die vorliegende Arbeit zu den Vergleichsstudien am Tiermodell in diesem methodischen Faktor. Ferner lässt sich nicht ausschließen, dass Aripiprazol eventuell eine Gedächtnisverbesserung bewirkt, sobald bei euthymen bipolaren Patienten objektivierbare Gedächtnisdefizite zu Beginn vorliegen.

Weitere Studien wurden mit schizophrenen Patienten durchgeführt, die eine Verbesserung der Gedächtnisleistung unter Aripiprazol im Vergleich zum Studienbeginn festhalten konnten [9,11,12]. Diese fanden häufig im Rahmen von unkontrollierten Open-Label-Studien statt [9,79].

## 7. Diskussion

Da dabei der Vergleich mit einer Kontrollgruppe fehlt, lässt sich der eingetretene Effekt nicht direkt auf die getestete Intervention zurückführen. Ferner kann in mehreren Vergleichsstudien ein Wiederholungseffekt im Rahmen der neuropsychologischen Testverfahren nicht ausgeschlossen werden [9,79]. Auch unterscheiden sich klinische Faktoren wie Krankheitsphase (akut versus stabil) und Basismedikation der Patienten (Aripiprazol-Monotherapie versus Kombinationstherapie) in den jeweiligen Vergleichsstudien. Es wurden sowohl ambulante Patienten getestet, die auf einer stabilen Basismedikation eingestellt waren [11], als auch akute Fälle [9,79]. Bei akuten Fällen kann auch eine Verbesserung von Positiv-Negativ-Symptomatik einen positiven Einfluss auf kognitive Leistungen ausüben. Damit unterscheiden sich die schizophrenen Patienten von den hier ambulant untersuchten, euthymen bipolaren Patienten mit stabiler Phasenprophylaxe, die im Rahmen einer kontrollierten Studie nachweislich unter keinem Wiederholungseffekt profitiert haben.

Schlussendlich lassen sich die Vergleichsstudien untereinander schwer in Beziehung setzen. Außerdem bedürfen sie aufgrund zahlreicher Limitationen einer Überprüfung in ihrer Reliabilität. Damit übertrifft die vorliegende Arbeit in Studiendesign und Methodik die bisherigen Vergleichsstudien am Tiermodell und mit schizophrenen Patienten zu dem Einfluss von Aripiprazol auf die Gedächtnisleistung.

---

### 7.3.2. Klinische Faktoren

#### BASISTHERAPIE

---

Möglicherweise kann eine unterschiedliche Basistherapie einen Einflussfaktor in der Untersuchung einer Gedächtnisveränderung unter Aripiprazol darstellen. Es stellt sich die Frage, ob das vorliegende Ergebnis im Vergleich zu anderen Studien durch den Einsatz kombinierter Therapien beeinflusst wird und dies ein Ausbleiben einer Gedächtnisverbesserung erklärt.

Vergleichsstudien an schizophrenen Patienten, die eine Verbesserung von kognitiven Leistungen unter Aripiprazol nachweisen konnten, haben verschiedene Formen der Basistherapie gewählt. So wurde einerseits auf eine Monotherapie mit Aripiprazol umgestellt, nachdem die Vormedikation ausgeschlichen wurde [9,79], oder andererseits wurden klinisch akute Fälle nur mit Aripiprazol therapiert [79]. Aufgrund des geringen Einsatzes kombinierter Medikamente konnte damit eine Gedächtnisverbesserung auf Aripiprazol zurückgeführt werden.

Die hier vorliegende Patientengruppe erhielt bereits zu Beginn eine Phasenprophylaxe, welche keinem einheitlichen Behandlungsregime folgte. Dabei kamen sowohl Stimmungsstabilisatoren, Lithium, Carbamazepin, Lamotrigin und Valproat als auch atypischen Antipsychotika und Antidepressiva zum Einsatz (siehe Kapitel 5.1.1.). Eine Beschränkung der Basismedikation auf ein-

## 7. Diskussion

zelne Substanzen oder eine Umstellung auf eine Monotherapie mit Aripiprazol nach einer langjährigen sicheren Phasenprophylaxe, entspräche einerseits nicht der heterogenen Behandlungssituation bipolarer Patienten und wäre andererseits aus ethischen Gründen nicht vertretbar.

Damit ist eine eindeutige Zuordnung des Studienergebnisses auf Aripiprazol aufgrund der heterogenen Basistherapie nicht möglich. Die vorliegende Arbeit unterscheidet sich in diesem Aspekt von den Vergleichsstudien, die einen positiven Effekt von Aripiprazol auf kognitive Leistungen zeigen konnten [9,79]. Daher stellt die Basistherapie einen möglichen Einflussfaktor auf das vorliegende Ergebnis dar.

### SCHLAFDAUER

---

Die Patienten mit einer bipolaren Störung zeigen verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe über die Studienphase eine signifikante Verlängerung der Schlafdauer (siehe Kapitel 6.1.). Hieraus stellt sich die Frage, ob im Gegensatz zu den Vergleichsstudien ein Einfluss auf das Schlafverhalten durch Aripiprazol besteht und dies das vorliegende Ergebnis beeinflusst.

In einer Vergleichsstudie war eine signifikante Verschlechterung des Schlafs unter Aripiprazol zu vermerken [79]. Hierbei haben die schizophrenen Patienten jedoch unter Aripiprazol kognitiv profitiert. In den weiteren Vergleichsstudien, die einen positiven Effekt von Aripiprazol auf das Gedächtnis festhalten konnten, wurde eine Veränderung im Schlaf nicht angegeben [9,11]. Übersichtsarbeiten machen deutlich, dass Aripiprazol als häufige Nebenwirkung sowohl Müdigkeit als auch Schlaflosigkeit aufweisen kann [10]. Über diesen möglichen sedierenden Effekt [111,112] wäre die ausbleibende Gedächtnisverbesserung der vorliegenden Patientengruppe eventuell zu erklären. Die posthoc-Analysen zeigen allerdings keine Veränderung des Ergebnisses unter Einbezug der Variable „Schlafveränderung“. Außerdem haben sich auch Schlafveränderungen bei schizophrenen Patienten gezeigt, die unter Aripiprazol in ihrer Gedächtnisleistung profitiert haben. Damit scheint die Verlängerung der Schlafdauer das Ergebnis der vorliegenden Arbeit nicht zu beeinflussen.

### AFFEKTIVE SYMPTOMATIK

---

Bei den bipolaren Patienten hat sich auch die depressive Symptomatik zum einen in der Selbstwahrnehmung (BDI) verbessert, zum anderen in der Fremdwahrnehmung (HAMD) verschlechtert (siehe Kapitel 6.1.). Es stellt sich die Frage, inwiefern diese Veränderungen Einfluss auf die ausbleibende Gedächtnisleistung nehmen, und das Ergebnis im Vergleich zu anderen Studien möglicherweise beeinflussen.

## 7. Diskussion

Vergleichsstudien, die bei schizophrenen Patienten eine verbesserte Kognition unter Aripiprazol zeigten, konnten teilweise einen Einfluss der verbesserten schizophrenen Symptomatik (gemessen am PANSS) auf die kognitive Leistung mittels Korrelationen und posthoc Analysen ausschließen [11,79]. Eine weitere Vergleichsstudie hat diesen möglichen Einfluss nicht erhoben [9]. Den Vergleichsstudien folgend wurden posthoc die BDI- und HAMD-Differenzen als Kovariaten in die Varianzanalysen eingelesen. Dabei konnte kein Einfluss auf das Ergebnis der Hypothese 2 nachgewiesen werden. Ein Zusammenhang zwischen einer Veränderung der depressiven Symptomatik einerseits und der ausbleibenden positiven Wirkung von Aripiprazol auf das Gedächtnis andererseits konnte damit ausgeschlossen werden.

---

### 7.3.3. Drop Out-Analyse

Die Drop Out-Analyse hilft, die Repräsentativität und Reliabilität einer Studie abzuschätzen. Betrachtet man Vergleichsstudien, die einen kognitiven Effekt von Aripiprazol bei schizophrenen Patienten nachgewiesen haben [9,11,12], so lassen sich kaum Analysen und eventuelle Einflüsse der Drop Out-Patienten auf die Studienergebnisse finden. Es konnte in einer Arbeit mehr unerwünschte Arzneimittelwirkung unter Aripiprazol als unter Olanzapin als Drop Out-Grund festgehalten werden [11]. Eine weitere Arbeit verweist lediglich auf die Anzahl der Drop Out-Patienten [12]. Allerdings wurde in keiner Vergleichsstudie dazu eine posthoc-Analyse in Hinblick auf den möglichen Einfluss der Drop Out-Rate auf das Ergebnis erhoben.

In der vorliegenden Arbeit konnten bei einer Studienpopulation von 30 bipolaren euthymen Patienten, die mit Aripiprazol therapiert wurden, final für diese Arbeit nur 16 Patienten eingeschlossen werden (siehe ► **Abbildung 5-1**). Ausschlussgründe waren bei fünf Patienten die nicht erreichte Zieldosis von 10 mg an Visite 6, ein Kontaktverlust sowie unerwünschte Wirkungen des Medikaments bei acht Patienten, die zu einem frühzeitigen Absetzen führten. Nebenwirkungen, die eine Dosisreduktion nach sich zogen, waren Kopfschmerzen, innere Unruhe, Schlafstörungen und Sedierung. Studienabbrüche wurden bei unerwünschten Medikamentenwirkungen wie Verschlechterung der affektiven Symptomatik, Schlafstörungen, innerer Unruhe, Kopfschmerzen und Sehstörungen ausgelöst.

Es wurden für eine bessere Einschätzung der Reliabilität des Ergebnisses posthoc Drop Out-Analysen durchgeführt. Bei der vorliegenden Arbeit liegt der Drop Out-Anteil bei ca. 47 % der Patienten mit einem initialen Behandlungswunsch und Medikamenteneinnahme nach der ersten Visite. Die Repräsentativität des Studienergebnisses dieser Arbeit wird u.a. aufgrund dieser hohen Ausfallrate eingeschränkt. Allerdings zeigt der Vergleich der Drop Out-Patienten und der eingeschlossenen Patienten in Bezug auf die Absolutwerte der klinischen, demographischen

## 7. Diskussion

und neuropsychologischen Daten keinen Unterschied (siehe ► **Tabelle 6-3**). Damit gibt es keine Hinweise auf einen selektiven Drop-Out der Patienten. Die hohe Ausfallrate kann hiermit nicht zur Erklärung herangezogen werden, warum unter Aripiprazol eine kognitive Verbesserung ausbleibt. Letztendlich bleibt die final untersuchte Stichprobe nach den posthoc-Betrachtungen weiterhin repräsentativ für euthyme bipolare Patienten mit subjektiv wahrgenommenen kognitiven Defiziten.

### 7.3.4. Erklärungsansatz für die Hauptergebnisse

Die vorliegende Studie zeigt zwar, dass Aripiprazol keinen Einfluss auf das Gedächtnis bipolarer Patienten hat. Allerdings wies die Patientengruppe bereits initial vor Intervention keine Gedächtnisdefizite auf. Dies stellt einen bedeutenden Unterschied zu vielen Vergleichsstudien dar, bei denen initial kognitive Defizite bestanden [9–12,76–78]. Auch in Studien am Tierrmodell, die einen positiven Einfluss von Aripiprazol zeigen, waren die Mäuse medikamentös induziert kognitiv eingeschränkt [77,78]. Daher lässt sich vermuten, dass die initial gute Gedächtnisleistung der hier untersuchten Patienten einen Einfluss auf die ausbleibende Gedächtnisverbesserung unter Aripiprazol in der vorliegenden Arbeit ausübt.

Ein möglicher Erklärungsansatz stellt zum einen das Einschlusskriterium „subjektiv wahrgenommene kognitive Defizite“ dar (siehe Kapitel 7.2.1.). Diese Voraussetzung wurde in keiner Vergleichsstudie mit schizophrenen Patienten verlangt, die eine Verbesserung der Gedächtnisleistung unter Aripiprazol gezeigt haben [9,11,12]. Damit unterscheidet sich diese Arbeit von den Vergleichsstudien in diesem Punkt. Dieses Einschlusskriterium kann die ausbleibende Gedächtnisverbesserung unter Aripiprazol möglicherweise erklären.

Zum anderen kann das hohe Ausbildungsniveau der Teilnehmer (siehe Kapitel 5.1.3.) einen Einfluss auf nicht nachweisbare initiale Gedächtnisdefizite sowie auf das Ausbleiben einer Verbesserung der Gedächtnisleistung unter Aripiprazol darstellen. Für Folgeuntersuchungen wäre daher eine Gleichverteilung aller Bildungsgrade in der Patienten- und Kontrollgruppe hilfreich, um genaue Aussagen über die kognitiven Defizite der Gesamtheit aller bipolaren Patienten treffen zu können und einen möglichen Einfluss von Aripiprazol auf das Gedächtnis zu untersuchen.

Schlussendlich lässt sich die Hypothese aufstellen, dass Patienten mit einem einheitlich verteilten Bildungsgrad und initialen kognitiven Defiziten unter Aripiprazol gegebenenfalls eine Verbesserung der Gedächtnisleistung zeigen, wie es in den Vergleichsstudien der Fall war [9–12,76,77]. Es bleibt außerdem offen, ob euthyme bipolare Patienten unabhängig von Klagen über Gedächtnisstörungen objektivierbare Defizite zeigen, und diese nach Einnahme von Aripiprazol gegebenenfalls eine Verbesserung erfahren.

### 7.3.5. Fazit Hypothese 2

Betrachtet man die Vergleichsstudien zu verbesserten Gedächtnisleistungen unter Aripiprazol, so lassen sich insbesondere in Hinblick auf Studiendesign und Methode in den Studien am Tiermodell und mit schizophrenen Patienten Unterschiede und Limitationen feststellen. Es bleibt offen, ob eine verbesserte Gedächtnisleistung aus Vergleichsstudien auf Aripiprazol oder auf Wiederholungseffekte und einen verbesserten klinischen Zustand schizophrener Patienten oder akut psychotischer Mäuse zurückzuführen ist. Daher sind diese Ergebnisse nur mit Vorsicht zu interpretieren und mit den vorliegenden zu vergleichen.

Die vorliegende Studie weist verschiedene Faktoren auf (heterogenes, kombiniertes Behandlungsregime, ein hohes Bildungsniveau und das Einschlusskriterium „subjektiv wahrgenommene kognitive Defizite“), welche die ausbleibende Verbesserung unter Aripiprazol beeinflussen können. Daher empfiehlt es sich, für Folgeuntersuchungen den Bildungsgrad über die verschiedenen Niveaus einheitlich zu verteilen, sowie die Basismedikation so reduziert wie möglich zu halten. Die Einflussfaktoren Schlaf- und BDI-Veränderungen konnten als Störfaktoren auf die Gedächtnisleistung bei den hier untersuchten euthymen bipolaren Patienten ausgeschlossen werden. Auch die Drop Out-Analyse liefert hier keine Erklärung für den ausbleibenden positiven Effekt von Aripiprazol auf das Gedächtnis.

Schlussendlich stellt das Einschlusskriterium „subjektiv wahrgenommene kognitive Defizite“ einen wichtigen Unterschied zu Vergleichsstudien dar und liefert möglicherweise eine Erklärung für (i) die nicht nachweisbaren Gedächtnisdefizite bipolarer euthymer Patienten zu Beginn der Studie sowie (ii) die ausbleibende Verbesserung der Gedächtnisleistung unter Aripiprazol.

Für die Erhebung von Gedächtnisdefiziten allgemein wäre es empfehlenswert, alle euthymen bipolaren Patienten unabhängig von Klagen bezüglich Kognition einzuschließen. Der Einfluss von Aripiprazol auf das Gedächtnis ließe sich bei einer Intervention jener euthymen bipolaren Patienten nachvollziehen, welche sowohl kognitive Defizite in der neuropsychologischen Testung aufweisen als auch zusätzlich von subjektiven kognitiven Einschränkungen berichten. Damit wird der Störfaktor der subjektiven Wahrnehmung zu Beginn ausgeschaltet und gleichzeitig eine medikamentöse Umstellung stabiler bipolarer Patienten nach Hinweis auf objektivierbare Gedächtnisdefizite bei einem Leidungsdruck gerechtfertigt.

### 7.4. STÄRKEN UND METHODISCHE GRENZEN DER VORLIEGENDEN STUDIE

#### 7.4.1. Stärken

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine kontrollierte Interventionsstudie mit einer in Alter, Geschlecht und Bildung vergleichbaren Kontrollgruppe. Es wurden posthoc-Untersuchungen mit Schlaf- und BDI-Veränderungen durchgeführt sowie eine Drop Out-Analyse berücksichtigt. Damit wurde das Ergebnis in ihrer Reliabilität überprüft, worin sich diese Arbeit von bisherigen Vergleichsstudien abgrenzt. Diese Studie übertrifft in ihrem Studiendesign und Methoden bisherige Vergleichsstudien zu dem Thema „Einfluss von Aripiprazol auf Kognition“ und liefert einen bedeutenden Beitrag zu einer besseren Einschätzung dieser Fragestellung.

#### 7.4.2. Methodische Grenzen

##### FALLZAHL UND REPRÄSENTATIVITÄT DER PATIENTENGRUPPE

Es wurde in der vorliegenden Arbeit mit einer kleinen Stichprobe von N=35 gearbeitet. Lediglich 16 bipolare Patienten wurden mit 19 gesunden Kontrollpersonen verglichen. Eine größere Personenanzahl erlaubte differenziertere Analysen und könnte mögliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit größerer Effektstärke nachweisen. Derartige kleine Gruppengrößen können Ursache dafür sein, dass nur Unterschiede mit großen Effekten statistisch signifikant werden, während bei kleinen und mittleren Effekten Signifikanzen ausbleiben. Dies kann dazu führen, dass vorhandene Differenzen lediglich aufgrund der kleinen Gruppengröße übersehen werden und die Forschungshypothese zugunsten der Nullhypothese fälschlicherweise abgelehnt wird [113,114]. Kleine Stichproben hingegen können umgekehrt aber auch zu falsch positiven Ergebnissen führen. Zur genaueren Überprüfung der Ergebnisse wäre daher eine Untersuchung der Fragestellung mit größeren Fallzahlen erstrebenswert.

Darüber hinaus muss man bei der Auswahl der Stichprobe von einer Selektivität ausgehen, da die Auswahl der bipolaren Patienten aus dem Klientel der Universitätsklinik Charité Berlin erfolgte. Dieses weist vermutlich einen hohen Bildungsgrad auf, wird häufiger mit klinischen Studien konfrontiert und zeigt eventuell eine höhere Bereitschaft, teilzunehmen. Damit liegt hier ein soziales Bias vor, welches Gedächtnisdefizite eventuell subtiler erscheinen lässt. Des Weiteren kann ein derartig hohes Bildungsniveau wie bei der untersuchten Patientengruppe nicht der Gesamtzahl aller bipolaren Patienten gerecht werden.

## 7. Diskussion

Zudem wurde in der vorliegenden Arbeit keine systematische Auswertung der Gründe für das Ablehnen einer Teilnahme durchgeführt. Daher lässt sich nicht einschätzen, inwiefern kognitive Leistungen mit einer Nichtteilnahme in Zusammenhang stehen. Eine Erhebung dieser Gründe wäre für eine zukünftige Untersuchung von Interesse, um diese als eventuelle Störfaktoren in den Analysen mit auszuwerten.

Um eine Generalisierung der Ergebnisse auf die Gesamtzahl bipolarer Patienten durchzuführen, wäre außerdem ein multizentrisches Studiendesign zu empfehlen. Dabei wäre zum einen die notwendige statistische Effektstärke anhand einer größeren Fallzahl schneller erreicht und zum anderen wäre eine Verallgemeinerung der Ergebnisse dank mehrerer Institutionen gegeben.

### **7.5. SCHLUSSFOLGERUNG**

Zusammenfassend sprechen die gefundenen Ergebnisse gegen kognitive Defizite euthymer bipolarer Patienten, auch wenn diese von subjektiven kognitiven Einschränkungen berichten. Es konnten weder die bereits gut untersuchten Defizite im verbalen Gedächtnis repliziert werden, noch die ersten Hinweise auf Einbuße im nonverbalen Gedächtnis belegt werden.

Die Therapie mit Aripiprazol hat dabei keine positive Wirkung auf das Gedächtnis, wie angenommen. Daher eignet sich Aripiprazol nicht dafür, das Gedächtnis von Patienten zu verbessern, die objektiv keine Gedächtnisdefizite aufweisen.

Die Arbeit zeigt damit, dass im klinischen Alltag subjektiven Klagen über kognitive Defizite von Patienten nicht unmittelbar medikamentös nachgegangen werden muss. Es empfiehlt sich erst eine umfangreiche neuropsychologische Überprüfung zur Objektivierung subjektiv wahrgenommener kognitiver Defizite, bevor eine medikamentöse Umstellung durchgeführt wird.



## 8. ANHANG

### 8.1. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 5-1: Ein- und Ausschlusskriterien der Patientengruppe .....	28
Tabelle 5-2: Erhebungsinstrumente der Patientengruppe .....	29
Tabelle 5-3: CFQ: subjektiv wahrgenommene kognitive Defizite .....	29
Tabelle 5-4: Überblick der Anzahl der Episoden .....	31
Tabelle 5-5: Überblick der letzten Episoden .....	31
Tabelle 5-6: Überblick der Verlaufsformen .....	32
Tabelle 5-7: Überblick über die Monotherapieformen in der Patientengruppe .....	32
Tabelle 5-8: Überblick über die Kombinationstherapieformen in der Patientengruppe .....	32
Tabelle 5-9: Ein- und Ausschlusskriterien der Kontrollgruppe .....	33
Tabelle 5-10: Erhebungsinstrumente der Kontrollgruppe .....	33
Tabelle 5-11: Überblick über die demographischen Daten .....	34
Tabelle 5-12: Erläuterung des Bildungsgrades .....	35
Tabelle 5-13: Studienablauf der Patientengruppe .....	36
Tabelle 5-14: Visitenplan der Patientengruppe .....	37
Tabelle 5-15: Studienablauf der Kontrollgruppe .....	38
Tabelle 5-16: Visitenplan der Kontrollgruppe .....	38
Tabelle 5-17: Informationen zur Einnahme von Aripiprazol .....	39
Tabelle 5-18: Darstellung des Experimentaldesigns des Gesichtergedächtnistests .....	41
Tabelle 5-19: Darstellung der Randomisierung und Bedingungen für die Testpersonen .....	42
Tabelle 5-20: Darstellung des Untersuchungsablaufes .....	45
Tabelle 6-1: Klinische und neuropsychologische Daten zu T1 .....	49
Tabelle 6-2: Neuropsychologische Daten zu T2 .....	50
Tabelle 6-3: Klinische und neuropsychologische Daten zu T1 Patientengruppe und Drop Outs .....	52
Tabelle 6-4: Verbales Gedächtnis der Patientengruppe versus Kontrollgruppe zu T1 .....	54

## 8.2. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen .....	18
Abbildung 5-1: Fallzahlverlauf der Patientengruppe .....	30
Abbildung 5-2: Fallzahlverlauf der gesunden Kontrollgruppe .....	34
Abbildung 5-3: Verteilung der Bildungsgrade in der Auswertungsgruppe .....	35
Abbildung 6-1: Gesichter Gedächtnis der Patientengruppe versus Kontrollgruppe zu T1 .....	53
Abbildung 6-2: Gesichter Gedächtnis der Patientengruppe versus Kontrollgruppe .....	55
Abbildung 6-3: Verbales Gedächtnis der Patientengruppe versus Kontrollgruppe .....	56

**8.3. LITERATURVERZEICHNIS**

- [1] Zubieta, J., Huguelet, P., Neil, R. L. O., and Giordani, B. J., 2001, Cognitive function in euthymic Bipolar I Disorder, *Psychiatry Res.*, 102, pp. 9–20.
- [2] Mur, M., Portella, M. J., Martínez-Aran, A., Pifarre, J., and Vieta, E., 2008, Long-Term Stability of Cognitive Impairment in Bipolar Disorder, *J. Clin. Psychiatry*, 69(5), pp. 712–719.
- [3] Senturk, V., Goker, C., Bilgic, A., et al., 2007, Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate, *Bipolar Disord.*, 9, pp. 136–44.
- [4] Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Sánchez-Moreno, J., et al., 2008, Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up, *J. Affect. Disord.*, 109(3), pp. 286–99.
- [5] Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., et al., 2004, Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder, *Am. J. Psychiatry*, 161(2), pp. 262–70.
- [6] Allen, P. P., Cleare, A. J., Lee, F., et al., 2006, Effect of acute tryptophan depletion on pre-frontal engagement, *Psychopharmacology (Berl.)*, 187(4), pp. 486–97.
- [7] Sobczak, S., Honig, A., Schmitt, J., and Riedel, W., 2003, Pronounced cognitive deficits following an intravenous L-tryptophan challenge in first-degree relatives of bipolar patients compared to healthy controls, *Neuropsychopharmacology*, 28(4), pp. 711–9.
- [8] Nathan, P. J., and Harrison, B. J., 2003, L-tryptophan challenge and cognitive deficits in bipolar disorder: evidence for hyperserotonergic and hypodopaminergic mechanisms, *Neuropsychopharmacology*, 28(12), pp. 2212–3.
- [9] Bervoets, C., Morrens, M., Vansteelandt, K., et al., 2012, Effect of aripiprazole on verbal memory and fluency in schizophrenic patients : Results from the ESCAPE study, *CNS Drugs*, 26(11), pp. 975–82.
- [10] Croxtall, J. D., 2012, Aripiprazole: A review of its use in the management of schizophrenia in adults, *CNS Drugs*, 26(2), pp. 155–83.
- [11] Kern, R. S., Green, M. F., Cornblatt, B. a., et al., 2006, The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine, *Psychopharmacology (Berl.)*, 187(3), pp. 312–20.
- [12] Riedel, M., Spellmann, I., Schennach-Wolff, R., et al., 2010, Effect of Aripiprazole on Cognition in the Treatment of Patients with Schizophrenia, *Pharmacopsychiatry*, 43, pp. 50–7.

- [13] Joe, S., Joo, Y., and Kim, S., 2008, Experience of subjective symptoms in euthymic patients with bipolar disorder, *J. Korean Med. Sci.*, 23, pp. 18–23.
- [14] Bengner, T., and Malina, T., 2010, Long-term face memory as a measure of right temporal lobe function in TLE: the Alsterdorfer Faces Test, *Epilepsy Res.*, 89(1), pp. 142–7.
- [15] Helmstaedter, C., Lendt, M., and Lux, S., 2001, *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, Beltz-Test*, Göttingen.
- [16] Berger, M., Calkers, D. Van, Brakemeier, E., and Schramm, E., 2009, *Affektive Störungen, Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie*, M. Berger, ed., Elsevier, Urban & Fischer, München, pp. 491–592.
- [17] Laux, G., and Bauer, M., 2011, *Bipolare affektive Störungen*, *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*, H.-J. Möller, G. Laux, and H.-P. Kapfhammer, eds., Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 461–96.
- [18] Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M., and Houben, I., eds., 2003, *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen-Textrevison-DSM-IV-TR*, Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle.
- [19] Dilling, H., Mombour, W., and Schmidt, M. H., 2010, *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien*, Huber, Bern.
- [20] DGBS e.V. und DGPPN e.V., 2012, *S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion 1.0*.
- [21] Bellivier, F., Golmard, J., Rietschel, M., et al., 2003, Age at Onset in Bipolar I Affective Disorder : Further Evidence for Three Subgroups, *Am. J. Psychiatry*, 160, pp. 999–1001.
- [22] Meyer, T. D., and Bauer, M., 2011, *Bipolare Störungen*, *Klinische Psychologie & Psychotherapie*, H.-U. Wittchen, and J. Hoyer, eds., Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 857–77.
- [23] Malkoff-Schwartz, S., Frank, E., Anderson, B., et al., 1998, Stressful life events and social rhythm disruption in the onset of manic and depressive bipolar episodes: a preliminary investigation, *Arch. Gen. Psychiatry*, 55(8), pp. 702–7.
- [24] Chengappa, K. N. R., Suppes, T., and Berk, M., 2004, Treatment of bipolar mania with atypical antipsychotics, *Expert Rev. Neurother.*, 4(6 Suppl 2), pp. 17–25.
- [25] Ehret, M. J., and Levin, G. M., 2006, Long-term use of atypical antipsychotics in bipolar disorder, *Pharmacotherapy*, 26(8), pp. 1134–47.
- [26] Vieta, E., and Goikolea, J. M., 2005, Atypical antipsychotics: newer options for mania and maintenance therapy, *Bipolar Disord.*, 7(Suppl 4), pp. 21–33.
- [27] Markowitsch, H. J., 2003, Psychogenic amnesia, *Neuroimage*, 20, pp. 132–8.

- [28] McGaugh, J. L., 2000, Memory--a Century of Consolidation, *Science* (80-. ), 287, pp. 248–51.
- [29] Nader, K., 2003, Memory traces unbound, *Trends Neurosci.*, 26(2), pp. 65–72.
- [30] Baddeley, A. D., 1997, *Human Memory: Theory And Practice*, Revised Edition, Allyn & Bacon; Rev Sub edition.
- [31] Engel, R. R., and Fast, K., 2010, *Klinisch-psychologische und neuropsychologische Testdiagnostik*, *Psychiatrie Psychotherapie*, pp. 484–506.
- [32] Squire, L. R., 2009, Memory and brain systems: 1969-2009, *J. Neurosci.*, 29(41), pp. 12711–6.
- [33] Schneider, F., and Fink, G. R., 2013, *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 671–2.
- [34] Milner, B., 1968, Visual recognition and recall after right temporal-lobe excision in man\*1, *Epilepsy Behav.*, 4(6), pp. 799–812.
- [35] Coleshill, S. G., Binnie, C. D., Morris, R. G., et al., 2004, Material-specific recognition memory deficits elicited by unilateral hippocampal electrical stimulation, *J. Neurosci.*, 24(7), pp. 1612–6.
- [36] Kelley, W. M., Miezin, F. M., McDermott, K. B., et al., 1998, Hemispheric Specialization in Human Dorsal Frontal Cortex and Medial Temporal Lobe for Verbal and Nonverbal Memory Encoding, *Neuron*, 20(5), pp. 927–36.
- [37] Thöne-Otto, A., 2009, *Gedächtnisstörungen*, *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie. Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie*, T.F.M. Walter Sturm, Manfred Herrmann, ed., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, pp. 453–79.
- [38] Bengner, T., Malina, T., Lindenau, M., et al., 2006, Face memory in MRI-positive and MRI-negative temporal lobe epilepsy, *Epilepsia*, 47(11), pp. 1904–14.
- [39] Chan, D., Anderson, V., Pijnenburg, Y., et al., 2009, The clinical profile of right temporal lobe atrophy, *Brain*, 132, pp. 1287–98.
- [40] Bora, E., Vahip, S., Akdeniz, F., et al., 2007, The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients, *Bipolar Disord.*, 9(5), pp. 468–77.
- [41] Thompson, J. M., Gallagher, P., Hughes, J. H., et al., 2005, Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder, *Br. J. Psychiatry*, 186, pp. 32–40.
- [42] Kolar, U. S., Reddy, Y. C. J., John, J. P., Kandavel, T., and Jain, S., 2006, Sustained attention and executive functions in euthymic young people with bipolar disorder, *Br. J. Psychiatry*, 189, pp. 453–8.

- [43] Torrent, C., Martínez-Arán, A., Daban, C., et al., 2006, Cognitive impairment in bipolar II disorder, *Br. J. Psychiatry J. Ment.*, 189, pp. 254–9.
- [44] Dittmann, S., Hennig-Fast, K., Gerber, S., et al., 2008, Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients, *Bipolar Disord.*, 10(8), pp. 877–87.
- [45] Goswami, U., Sharma, A., Khastigir, U., et al., 2006, Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder, *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.*, 188, pp. 366–73.
- [46] Savitz, J. B., van der Merwe, L., Stein, D. J., Solms, M., and Ramesar, R. S., 2008, Neuropsychological task performance in bipolar spectrum illness: genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma, *Bipolar Disord.*, 10(4), pp. 479–94.
- [47] Bora, E., Vahip, S., Gonul, A. S., et al., 2005, Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder, *Acta Psychiatr. Scand.*, 112(2), pp. 110–6.
- [48] Robinson, L. J., and Ferrier, I. N., 2006, Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence, *Bipolar Disord.*, 8(2), pp. 103–16.
- [49] Hellvin, T., Sundet, K., Simonsen, C., et al., 2012, Neurocognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder, *Bipolar Disord.*, 14(3), pp. 227–38.
- [50] Nehra, R., Chakrabarti, S., Pradhan, B. K., and Khehra, N., 2006, Comparison of cognitive functions between first- and multi-episode bipolar affective disorders, *J. Affect. Disord.*, 93(1-3), pp. 185–92.
- [51] Krabbendam, L., Honig, A., Wiersma, J., et al., 2000, Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission, *Acta Psychiatr. Scand.*, 101(4), pp. 274–80.
- [52] Reus, V. I., Targum, S. D., Weingarter, H., and Post, R. M., 1979, Effect of lithium carbonate on memory processes of bipolar affectively ill patients, *Psychopharmacology (Berl.)*, 63(1), pp. 39–42.
- [53] Frangou, S., Donaldson, S., Hadjulis, M., Landau, S., and Goldstein, L. H., 2005, The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates, *Biol. Psychiatry*, 58(11), pp. 859–64.
- [54] Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., et al., 2004, Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome, *Bipolar Disord.*, 6(3), pp. 224–32.
- [55] Savitz, J., Solms, M., and Ramesar, R., 2005, Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion, *Bipolar Disord.*, 7, pp. 216–35.
- [56] Krakowski, M. I., Czobor, P., and Nolan, K. A., 2008, Atypical antipsychotics, neurocognitive deficits, and aggression in schizophrenic patients, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 28(5), pp. 485–93.

- [57] Sharma, T., Hughes, C., Soni, W., and Kumari, V., 2003, Cognitive effects of olanzapine and clozapine treatment in chronic schizophrenia, *Psychopharmacology (Berl.)*, 169(3-4), pp. 398–403.
- [58] Crespo-Facorro, B., Rodríguez-Sánchez, J. M., Pérez-Iglesias, R., et al., 2009, Neurocognitive effectiveness of haloperidol, risperidone, and olanzapine in first-episode psychosis: a randomized, controlled 1-year follow-up comparison, *J. Clin. Psychiatry*, 70(5), pp. 717–29.
- [59] Hori, H., Noguchi, H., Hashimoto, R., et al., 2006, Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia, *Schizophr. Res.*, 86(1-3), pp. 138–46.
- [60] Meltzer, H. Y., and McGurk, S. R., 1999, The Effects of Clozapine, Risperidone, and Olanzapine on Cognitive Function in Schizophrenia, *Schizophr. Bull.*, 25(2), pp. 233–55.
- [61] Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., et al., 2006, A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder, *J. Affect. Disord.*, 93(1-3), pp. 105–15.
- [62] McGrath, J., Chapple, B., and Wright, M., 2001, Working memory in schizophrenia and mania: correlation with symptoms during the acute and subacute phases, *Acta Psychiatr. Scand.*, 103(3), pp. 181–8.
- [63] Marazziti, D., Consoli, G., Picchetti, M., Carlini, M., and Faravelli, L., 2010, Cognitive impairment in major depression, *Eur. J. Pharmacol.*, 626(1), pp. 83–6.
- [64] Sternberg, D. E., and Jarvik, M. E., 1976, Memory Functions in Depression, Improvement With Antidepressant Medication, *Arch. Gen. Psychiatry*, 33, pp. 219–24.
- [65] Gourovitch, M. L., Torrey, E. F., Gold, J. M., et al., 1999, Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder, *Biol. Psychiatry*, 45(5), pp. 639–46.
- [66] Van Gorp, W. G., Altshuler, L., Theberge, D. C., Wilkins, J., and Dixon, W., 1998, Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study, *Arch. Gen. Psychiatry*, 55(1), pp. 41–6.
- [67] Andersson, S., Barder, H. E., Hellvin, T., Løvdahl, H., and Malt, U. F., 2008, Neuropsychological and electrophysiological indices of neurocognitive dysfunction in bipolar II disorder, *Bipolar Disord.*, 10(8), pp. 888–99.
- [68] Xu, G., Lin, K., Rao, D., et al., 2012, Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: a longitudinal, naturalistic study, *J. Affect. Disord.*, 136(3), pp. 328–39.
- [69] Davies, M. A., Sheffler, D. J., and Roth, B. L., 2004, Aripiprazole: a novel atypical antipsychotic drug with a uniquely robust pharmacology, *CNS Drug Rev.*, 10(4), pp. 317–36.

- [70] Torrent, C., Amann, B., Sánchez-Moreno, J., et al., 2008, Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor, *Acta Psychiatr. Scand.*, 118(1), pp. 4–18.
- [71] Muzina, D. J., Momah, C., Eudicone, J. M., et al., 2008, Aripiprazole monotherapy in patients with rapid-cycling bipolar I disorder: an analysis from a long-term, double-blind, placebo-controlled study, *Int. J. Clin. Pract.*, 62(5), pp. 679–87.
- [72] Dunn, R. T., Stan, V. A., Chriki, L. S., Filkowski, M. M., and Ghaemi, S. N., 2008, A prospective, open-label study of Aripiprazole mono- and adjunctive treatment in acute bipolar depression, *J. Affect. Disord.*, 110(1-2), pp. 70–4.
- [73] Kuroki, T., Nagao, N., and Nakahara, T., 2008, Neuropharmacology of second-generation antipsychotic drugs: a validity of the serotonin-dopamine hypothesis, *Prog. Brain Res.*, 172(1988), pp. 199–212.
- [74] Aihara, K., Shimada, J., Miwa, T., et al., 2004, The novel antipsychotic aripiprazole is a partial agonist at short and long isoforms of D2 receptors linked to the regulation of adenylyl cyclase activity and prolactin release, *Brain Res.*, 1003(1-2), pp. 9–17.
- [75] Cosi, C., Waget, A., Rollet, K., Tesori, V., and Newman-Tancredi, A., 2005, Clozapine, ziprasidone and aripiprazole but not haloperidol protect against kainic acid-induced lesion of the striatum in mice, in vivo: role of 5-HT1A receptor activation, *Brain Res.*, 1043(1-2), pp. 32–41.
- [76] Burda, K., Czubak, A., Kus, K., et al., 2011, Influence of aripiprazole on the antidepressant, anxiolytic and cognitive functions of rats, *Pharmacol. Rep.*, 63(4), pp. 898–907.
- [77] Carli, M., Calcagno, E., Mainolfi, P., Mainini, E., and Invernizzi, R. W., 2011, Effects of aripiprazole, olanzapine, and haloperidol in a model of cognitive deficit of schizophrenia in rats: relationship with glutamate release in the medial prefrontal cortex, *Psychopharmacology (Berl.)*, 214(3), pp. 639–52.
- [78] Nagai, T., Murai, R., Matsui, K., et al., 2009, Aripiprazole ameliorates phencyclidine-induced impairment of recognition memory through dopamine D1 and serotonin 5-HT1A receptors, *Psychopharmacology (Berl.)*, 202(1-3), pp. 315–28.
- [79] Riedel, M., Müller, N., Spellmann, I., et al., 2007, Efficacy of olanzapine versus quetiapine on cognitive dysfunctions in patients with an acute episode of schizophrenia, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 257(7), pp. 402–12.
- [80] Li, Z., Ichikawa, J., Dai, J., and Meltzer, H. Y., 2004, Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, preferentially increases dopamine release in the prefrontal cortex and hippocampus in rat brain, *Eur. J. Pharmacol.*, 493(1-3), pp. 75–83.
- [81] Wittchen, H.-U., Zaudig, M., and Fydrich, T., 1997, SKID Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II, Hogrefe, Göttingen.

- [82] Hamilton, M., 1960, A rating scale for depression, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 23, pp. 56–63.
- [83] Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., and Meyer, D. A., 1978, A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity., *Br. J. Psychiatry*, 133, pp. 429–35.
- [84] Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., and Keller, F., 1994, *BDI Beck-Depressions-Inventar Testhandbuch*, Verlag Hans Huber, Bern.
- [85] Altman, E. G., Hedeker, D., Peterson, J. L., and Davis, J. M., 1997, The Altman Self-Rating Mania Scale, *Biol. Psychiatry*, 42(10), pp. 948–55.
- [86] Guy, W., 2008, *Clinical Global Impressions Scale.[CGI]*, *Handbook of Psychiatric Measures*. (2nd ed.), J. Rush, A. John, M.B. First, and D. Blacker, eds., American Psychiatric Publishing, Washington, DC, pp. 90–2.
- [87] Zimmermann, P., Messner, C., Poser, U., and Sedelmeier, P., 1991, Ein Fragebogen erlebter Defizite der Aufmerksamkeit (FEDA), Unveröffentlichtes Manuskript, Universität Freiburg.
- [88] Rosa, A. R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., et al., 2007, Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder, *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health*, 3, p. 5.
- [89] Miers, T. C., and Raulin, M. L., 1985, The development of a scale to measure cognitive slippage, Eastern Psychological Association Convention, Boston.
- [90] Broadbent, D. E., Cooper, P. F., Fibgerald, P., and Parkes, K. R., 1982, The Cognitive Failures Questionnaire ( CFQ ) and its correlates, pp. 1–16.
- [91] Sheehan, D. V, Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., et al., 1998, The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10, *J. Clin. Psychiatry*, 59, pp. 22–33.
- [92] Schmidt, M., 1996, *Rey Auditory Verbal Learning Test: RAVLT : a Handbook*, Western Psychological Services, Los Angeles.
- [93] Zimmermann, P., and Fimm, B., 1993, *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)*, Psytest, Herzogenrath.
- [94] Lehrl, S., Triebig, G., and Fischer, B., 1995, Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence, *Acta Neurol. Scand.*, 91(5), pp. 335–45.
- [95] Aschenbrenner, S., Tucha, O., and Lange, K. W., 2001, *Regensburger Wortflüssigkeits-Test*, Hogrefe, Göttingen.

- [96] Von Aster, M., Horn, R., and Neubauer, A., 2006, Wechsler Intelligenztest für Erwachsene WIE. Deutschsprachige Bearbeitung und Adaptation des WAIS-III, Pearson Assessment, Frankfurt.
- [97] Harkavy-Friedman, J. M., Keilp, J. G., Grunebaum, M. F., et al., 2006, Are BPI and BPII suicide attempters distinct neuropsychologically?, *J. Affect. Disord.*, 94(1-3), pp. 255–9.
- [98] Tavares, J. V. T., Clark, L., Cannon, D. M., et al., 2007, Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression, *Biol. Psychiatry*, 62(8), pp. 917–24.
- [99] Holmes, M. K., Erickson, K., Luckenbaugh, D. A., et al., 2008, A comparison of cognitive functioning in medicated and unmedicated subjects with bipolar depression, *Bipolar Disord.*, 10(7), pp. 806–15.
- [100] Clark, L., Iversen, S. D., and Goodwin, G. M., 2002, Sustained attention deficit in bipolar disorder, *Br. J. Psychiatry*, 180, pp. 313–9.
- [101] Van der Werf-elderling, M. J., Burger, H., Jabben, N., et al., 2011, Is the lack of association between cognitive complaints and objective cognitive functioning in patients with bipolar disorder moderated by depressive symptoms ?, *J. Affect. Disord.*, 130(1-2), pp. 306–11.
- [102] Rosa, A. R., Mercadé, C., Sánchez-Moreno, J., et al., 2013, Validity and reliability of a rating scale on subjective cognitive deficits in bipolar disorder (COBRA), *J. Affect. Disord.*, 150, pp. 29–36.
- [103] Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., et al., 2005, Do Cognitive Complaints in Euthymic Bipolar Patients Reflect Objective Cognitive Impairment?, *Psychother. Psychosom.*, 74, pp. 295–302.
- [104] Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., and Os, J. Van, 2011, A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder, *Acta Psychiatr. Scand.*, (1), pp. 190–205.
- [105] Demant, K. M., Vinberg, M., Kessing, L. V., and Miskowiak, K. W., 2015, Assessment of subjective and objective cognitive function in bipolar disorder: Correlations, predictors and the relation to psychosocial function, *Psychiatry Res.*, pp. 1–7.
- [106] Burdick, K. E., Endick, C. J., and Goldberg, J. F., 2005, Assessing cognitive deficits in bipolar disorder: Are self-reports valid?, *Psychiatry Res.*, 136, pp. 43–50.
- [107] Fitzgerald, Z., Mohamed, A., Ricci, M., Thayer, Z., and Miller, L., 2013, Accelerated long-term forgetting: A newly identified memory impairment in epilepsy, *J. Clin. Neurosci.*, 20, pp. 1486–91.
- [108] Deckersbach, T., Savage, C. R., Clark, L., Sachs, G., and Rauch, S. L., 2004, Episodic memory impairment in bipolar disorder and obsessive – compulsive disorder : the role of memory strategies, *Bipolar Disord.*, pp. 233–44.

- [109] Cohen, R. M., Weingartner, H., Pickar, D., and Murphy, D. L., 1982, Effort and Cognition in Depression, *Arch Gen Psychiatry*, (39), pp. 593–7.
- [110] Burt, T., Prudic, J., Peyser, S., Clark, J., and Sackeim, H. A., 2000, Learning and memory in bipolar and unipolar major depression: effects of aging, *Neuropsychiatry*. *Neuropsychol. Behav. Neurol.*, 13(4), pp. 246–53.
- [111] Shim, J.-C., Shin, J. K., Kelly, D. L., et al., 2007, Adjunctive Treatment With a Dopamine Partial Agonist, Aripiprazole, for Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia: A Placebo-Controlled Trial, pp. 1404–10.
- [112] Li, X., Tang, Y., and Wang, C., 2013, Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of randomized controlled trials, *PLoS One*, 8(8), p. e70179.
- [113] Bortz, J., 2010, *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*, Springer, Berlin.
- [114] Röhrig, B., du Prel, J.-B., and Blettner, M., 2009, *Study Design in Medical Research*, 106, pp. 184–9.

## EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Katharina Bellmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Verbessert sich das Gedächtnis euthymer bipolarer Patienten durch die Behandlung mit Aripiprazol?“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE-[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

# LEBENS LAUF

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





## DANKSAGUNG

Mein ganz besonderer Dank gilt allen Personen, die an dieser Studie teilgenommen haben und dank deren Engagement die erfolgreiche Studiendurchführung möglich geworden ist.

Danken möchte ich Herrn Dr. Thomas Stamm für seine engagierte Betreuung und Hilfestellungen während des Prozesses der Themenfindung, Planung und Umsetzung der Studie bis zum Abschluss dieser Arbeit. Herrn Priv.-Doz. Dr. Thomas Bengner danke ich für die offene Zusammenarbeit, Anregungen und die Durchsicht der Arbeit.

Insbesondere bedanke ich mich bei Freya Glomb, Julia Jähnert, Annika Rukat und Katharina Schulte sowie den vielen Anderen für die persönliche und inhaltliche Begleitung bei dieser Arbeit.

Einen herzlichen Dank möchte ich meinen Eltern und meinem Bruder für ihre liebevolle Anteilnahme und die vielseitige Unterstützung aussprechen.