

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
des Vivantes Humboldt-Klinikum, akademisches Lehrkrankenhaus der  
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Das Wahrnehmungslernen als Endophänotyp bei der Bipolaren Störung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Elisa Dinah Sarrecchia

aus Salzburg

Datum der Promotion: 09.09.2016

# Inhaltsverzeichnis

Abstract –deutsch.....	1
Abstract – english.....	2
1. Einleitung.....	3
2. Literaturdiskussion.....	5
2.1 Die Bipolare Störung.....	5
2.2 Von der manisch-depr. Psychose zum Endophänotyp der Bip. Störung.....	5
2.3 Das Konzept der Endophänotypen in der Psychiatrie.....	8
2.4 Endophänotypen der Bipolaren Störung.....	14
2.5 Neurokognitive Funktionen als Endophänotyp in der Bipolaren Störung.....	15
2.6 Das Wahrnehmungslernen.....	21
2.6.1 Definition.....	21
2.6.2 Untersuchungen.....	22
2.6.3 Das Wahrnehmungslernen am Beispiel des Eureka-Effekts.....	25
3. Materialien und Methoden.....	31
3.1 Einleitung.....	31
3.2 Studienteilnehmer.....	32
3.3 Visuelle Stimuli.....	33
3.4 Neurokognitive Testung.....	37
3.5 Versuchsprotokoll.....	40
3.6 Datenerhebung.....	42
4. Ergebnisse.....	43
4.1 Eureka-Effekt.....	43
4.2 Neurokognitive Tests.....	46
5. Diskussion.....	48
6. Zusammenfassung.....	54
7. Literaturverzeichnis.....	56
8. Eidesstattliche Versicherung.....	64
9. Lebenslauf .....	65
10. Publikationsliste.....	68
11. Danksagung.....	69

## **Abstract - deutsch**

Die Literaturanalyse hat deutlich gemacht dass eine Assoziation von bestimmten neurokognitiven Defiziten bei der Bipolaren Störung besteht. Es wurde gezeigt, dass bestimmte kognitive Defizite mit allen Phasen der Erkrankung, inklusive der Euthymie, assoziiert sind. Zudem konnte gezeigt werden, dass diese Defizite auch bei gesunden Angehörigen der bipolar erkrankten Patienten auftreten, so dass neurokognitive Dysfunktionen als potentielle Endophänotypen der Bipolaren Störung in Erwägung gezogen worden sind. Die vorliegende Studie hat den sogenannten "Eureka-Effekt" untersucht, eine besondere Form des schnellen und dauerhaften Wahrnehmungslernens. Dieser ereignet sich in jenem Moment, in dem ein auf den ersten Blick nicht erkennbares Motiv nach einer einzigen Darbietung des Originalbildes für den Betrachter sichtbar wird. Das Wahrnehmungslernen wurde als Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Studie ausgewählt, da es bestimmte neurokognitive Funktionen auf spezifische Weise kennzeichnet, wozu auch die räumliche Aufmerksamkeit, das visuelle Gedächtnis, die Integration der Merkmale und die visuelle Vorstellungskraft zählen. Zusätzlich wurden gesunde Angehörige ersten Grades in die Studie aufgenommen um feststellen zu können, ob das Wahrnehmungslernen als potentieller Endophänotyp in Frage kommen würde. 29 Patienten mit Bipolarer Störung, 14 Angehörige ersten Grades und 27 Kontrollpersonen wurden für die Studie rekrutiert und absolvierten eine Testaufgabe des schnellen Wahrnehmungslernens (Eureka-Effekt). Die Versuchspersonen wurden darüber hinaus einer neurokognitiven Testbatterie unterzogen, um die Integrität bestimmter kognitiver Funktionen zu verifizieren. Es ist deutlich geworden, dass die Patienten im Eureka-Effekt-Test eine insgesamt schlechtere Leistungsfähigkeit im Vergleich zu der Kontrollgruppe aufwiesen. Interessanterweise war auch die Leistung der Patienten bei der Durchführung des Rey-Figure-Tests, der zusätzlich das visuelle Gedächtnis und die visuell-räumlich-konstruktiven Fähigkeiten analysiert, deutlich schlechter als bei den Kontrollpersonen. Die Angehörigen zeigten in einer Aufgabe des schnellen Wahrnehmungslernens sowie bei der Durchführung des Rey-Figure-Tests eine Leistung, die sich in einer intermediären Position zwischen Patienten und Kontrollpersonen befindet. Damit bestätigt sich die bereits in der Literatur beschriebene Eignung als Endophänotyp: Die kognitiven Defizite beim visuellen Gedächtnis und bei den visuell-räumlich-konstruktiven Fähigkeiten sind mit der Bipolaren Störung assoziiert.

## **Abstract - english**

The literature analysis has made clear that there is an association of certain neuro-cognitive deficits with the bipolar disturbance. It was shown that certain cognitive deficits are associated with all phases of the illness, including euthymia. Besides, it could be shown that these deficits also appear in healthy relatives of the bipolar patients, so that some neuro-cognitive dysfunctions have been proposed as a vulnerability marker or candidate endophenotype for the disease. The aim of the present study was to evaluate a particular form of rapid, long-lasting perceptual learning known as the “Eureka-effect in patients with bipolar disorder. This effect occurs, within the present study, when an ambiguous image, which appears meaningless when seen for the first time, becomes recognizable after a single exposure to an unambiguous version of the same image.

Twenty-nine patients with bipolar disorder, fourteen first-degree relatives of those patients and twenty-seven age-matched healthy controls were involved in the study. In addition, the experimental subjects were undergoing a neuro-cognitive test battery to verify the integrity of certain cognitive functions. The main result of the present study is that bipolar patients’ performance on a perceptual learning (“Eureka-effect”) task was significantly worse compared to age-matched healthy controls. Furthermore the patients’ performance in the recall of the Rey-figure-test, which also analyses the visual memory and the visual-spatial-constructive abilities, was significantly worse compared to the healthy controls. The group of relatives showed an intermediate performance between patients and healthy controls in both: Eureka effect and Ray-figure-Test.

Perceptual Learning (“Eureka-effect”) is worse in bipolar patients, due to an accordance with deficits in early information processing. Results observed in first-degree relatives of bipolar patients suggest that this perceptual task may represent a sensible test to investigate bipolar patients and high-risk population.

# 1. Einleitung

Die Beeinträchtigung kognitiver Funktionen bei der Bipolaren Störung ist seit vielen Jahren Gegenstand zahlreicher Diskussionen. Unser heutiges Wissen über die neurokognitiven Funktionen bei psychiatrischen Störungen war über lange Zeit von den Theorien des deutschen Psychiaters Emil Kraepelin beeinflusst, der Anfang des 20. Jahrhunderts behauptete, kognitive Leistungseinbußen stünden in Zusammenhang mit der Schizophrenie, nicht jedoch mit der Bipolaren Störung (Kraepelin, 1896).

Dennoch konnte in jüngster Zeit dank breiter aufgestellter neuropsychologischer Testbatterien, die in der Lage sind die kognitiven Fähigkeiten genauer zu definieren, ausführlich dargelegt werden, inwieweit bipolare Patienten auch während krankheitsfreier Phasen kognitive Defizite in verschiedenen neuropsychologischen Bereichen aufweisen (Bora et al., 2009).

Zahlreiche Defizite zeigten sich unabhängig vom Krankheitsstadium und lagen damit auch während euthymer Phasen vor. Dies führte dazu, dass einige neurokognitive Dysfunktionen nunmehr als ein kennzeichnendes Merkmal der Erkrankung angesehen werden und nicht mehr nur als eine Zustandsvariable (Glahn et al., 2004).

Zu Bereichen in denen sich Defizite auch während der Euthymie zeigen, gehören: Die Daueraufmerksamkeit (Clark et al., 2005), das verbale Gedächtnis (Kurtz et al., 2009), das visuelle Gedächtnis (Savitz et al., 2008), die Exekutivfunktionen, das Arbeitsgedächtnis (Cremaschi et al., 2013), die „Response Inhibition“ (Zalla et al., 2004) und die psychomotorische Geschwindigkeit (Torres et al. 2007).

Des Weiteren konnten einige dieser kognitiven Defizite (Exekutivfunktionen, verbales und visuelles Gedächtnis, Aufmerksamkeitsverschiebung, „Response Inhibition“) auch bei Angehörigen der von der Erkrankung betroffenen Personen nachgewiesen werden. Es wurde deutlich, dass die Angehörigen im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung eine gewisse Beeinträchtigung aufweisen, auch wenn sich diese nicht so markant darstellt wie bei den erkrankten Familienmitgliedern (Bora et al., 2009; Savitz et al., 2008).

Aufgrund dieser Evidenzen wurden bereits zahlreiche neurokognitive Defizite als Endophänotyp der Bipolaren Störung vorgeschlagen (Goldberg & Chengrappa, 2009). Ein Endophänotyp ist ein intrinsischer Marker zwischen Genotyp und Phänotyp, der leicht messbar ist, und dessen Identifizierung die Grundvoraussetzung für die Aufdeckung der Genloki darstellt, die mit der

Erkrankung assoziiert sind.

Zu den neurokognitiven Funktionen, die die zuvor genannten Kriterien erfüllen und als Endophänotyp der Bipolaren Störung in Erwägung gezogen worden sind, gehören: Die Aufmerksamkeit, insbesondere die Daueraufmerksamkeit (Clark et al., 2002), das verbale Lernen und das verbale Gedächtnis (Seidman et al., 2002), die "Response Inhibition" (Bora et al., 2009), sowie die visuell-räumlich-konstruktiven Fähigkeiten (Frantom et al., 2008).

In der vorliegenden Arbeit wird eine spezifische kognitive Funktion analysiert, die im Zusammenhang mit der Bipolaren Störung bis heute noch nicht untersucht worden ist: Das Wahrnehmungslernen. Das Wahrnehmungslernen zeigt sich durch eine Verbesserung der Leistung bei spezifischen Wahrnehmungsaufgaben, die durch Training hervorgerufen wird (Ahissar & Hochstein, 2004; Fahle & Poggio, 2002; Fiorentini & Berardi, 1980; Gibson, 1969). Bereits eine einzelne Reizdarbietung kann, wenn sie ausreichende Informationen enthält, die Wahrnehmung auf schnelle und dauerhafte Weise verändern und damit das Lernen erleichtern. Die Auswirkung einer einzelnen Reizdarbietung auf die Wahrnehmungsfähigkeit wurde als „Eureka“-Effekt definiert (Ahissar & Hochstein, 1997, 2004). Diese Form des schnellen und dauerhaften Wahrnehmungslernens ereignet sich in jenem Moment, in dem ein auf den ersten Blick nicht erkennbares Motiv nach einer einzigen Darbietung des Originalbildes für den Betrachter sichtbar wird (Dolan et al., 1997; Tovee, Rolls, & Ramachandran, 1996). Die für dieses schnelle Lernen verantwortlichen neuronalen Mechanismen sind bis heute Gegenstand von Untersuchungen (Ahissar & Hochstein, 1997, 2004).

Das Wahrnehmungslernen wurde als Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Studie ausgewählt, da es bestimmte neurokognitive Funktionen auf spezifische Weise kennzeichnet, wozu auch die räumliche Aufmerksamkeit, das Gedächtnis, die Integration der Merkmale und die visuelle Vorstellungskraft zählen.

Darüber hinaus wurden aufgrund der Vererbung und der familiären Verteilung bestimmter neurokognitiver Defizite bei der vorliegenden Studie auch Angehörige ersten Grades der bipolaren Patienten einbezogen, um eine umfangreichere Charakterisierung der Endophänotypen der Bipolaren Störung vornehmen zu können.

## 2. Literaturdiskussion

### 2.1. Die Bipolare Störung

Die Bipolare Störung ist eine psychiatrische Erkrankung aus dem affektiven Formenkreis. Sie hat einen episodischen Verlauf mit depressiven, manischen, hypomanischen oder gemischten Episoden. In den Krankheitsphasen zeigt sich die Erkrankung überwiegend durch gehobene, beziehungsweise gedrückte Stimmung bzw. gesteigerten und verminderten Antrieb. Zusätzlich können psychotische Symptome bestehen. Nach Schwere der Manien unterscheidet man die Bipolar-I-Störung von der Bipolar-II-Störung. Erstere beginnt im Durchschnitt um das achtzehnte Lebensjahr, die Bipolar-II-Störung beginnt im Durchschnitt im 22. Lebensjahr. Männer und Frauen sind gleichhäufig von der Bipolar-I-Störung betroffen. Die Bipolar-II-Störung tritt hingegen öfter bei Frauen auf. (Hilty et al., 2006). Bipolare Störungen treten mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 3% häufiger auf als früher angenommen. Werden die sogenannten Bipolar-Spektrumserkrankungen mit berücksichtigt, so ist von einer Lebenszeitprävalenz von etwa 5% auszugehen (DGPPN, 2012).

Die Erkrankung wird selbst heutzutage häufig zu spät oder gar nicht erkannt, oder psychotische Symptome veranlassen dazu fälschlicherweise die Diagnose einer Schizophrenie zu vergeben.

Im Folgenden soll zur besseren Unterscheidung auf die historischen Ursprünge der Bipolaren Störung bis hin zur aktuellen Diskussion bezüglich des Endophänotyps eingegangen werden.

### 2.2. Von der manisch-depressiven Psychose zum Endophänotyp der Bipolaren Störung

Eine erste Klassifizierung der psychischen Störungen stammt von Emil Kraepelin, der mit der Erstausgabe seines Lehrbuchs "Psychiatrie" von 1896 zwei nosographische Hauptkategorien der Psychosen definierte: Das *manisch-depressive Irresein* (heute als affektive Störung bekannt) und die *Dementia praecox* (die Schizophrenie der heutigen Nosographie). Sie unterscheiden sich durch das Erkrankungsalter, familiäre Häufung sowie Verlauf und Prognose (Cassano et al., 2006). Bei

der Diagnose der manisch-depressiven Psychose schloss Kraepelin verschiedene Unterformen mit ein, die bis zu jenem Zeitpunkt als unabhängig voneinander auftretende Entitäten galten: Depression, Manie, zirkuläres und periodisches Irresein. Sein Konzept der manisch-depressiven Psychose hat die Lehre der Psychiatrie weltweit beeinflusst bis im Jahr 1957 Karl Leonhard und nachfolgend Jules Angst und Carlo Perris im Jahr 1966 eine Unterscheidung zwischen unipolaren und bipolaren Krankheitsformen einführten. Die unipolare Depression ist durch das Aufeinanderfolgen mehrerer depressiver Episoden charakterisiert, während die bipolare Erkrankung durch einen episodischen Verlauf mit depressiven, manischen, hypomanischen oder gemischten Episoden gekennzeichnet ist (Cassano et al., 2006). Leonhard schreibt im Jahr 1979: “unipolar and bipolar diseases have different clinical pictures. The bipolar form displays a considerably more colorful appearance; it varies not only between the two poles, but in each phase offers different pictures. The unipolar forms returns, in a periodic course, with the same symptomatology”.

Diese Unterscheidung zwischen bipolarer und unipolarer Störung wurde in den internationalen Klassifikationssystemen psychischer Störungen übernommen. Eine Auflistung der verschiedenen Formen findet sich in der fünften Ausgabe des “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” (Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, abgekürzt: DSM-V) der American Psychiatric Association und in der zehnten Ausgabe der “Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research” (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, abgekürzt: ICD-10) von der Weltgesundheitsorganisation 2012 herausgegeben.

Die verschiedenen Formen der affektiven Störungen werden in der DSM-V wie folgt klassifiziert:

### **Depressionen**

- Major-Depression
- Anhaltende depressive Störung (Dysthymia)
- Nicht näher bezeichnete depressive Störung

## **Bipolare Störungen**

- Bipolar-I-Störung
- Bipolar-II-Störung
- Zykllothyme Störung
- Nicht näher bezeichnete Bipolare Störung

## **Bipolare und verwandte Störung aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors**

### **Substanzinduzierte affektive Störungen**

*(American Psychiatric Association, DSM-V, 2013)*

Diese Art der Klassifikation erlaubt allerdings nur eine eingeschränkte Sichtweise auf die verschiedenen Formen psychischer Störungen. Die klinischen Phänotypen sind wesentlich komplexer, da sie sich auf eine große Anzahl an psychopathologischen Symptomen stützen, die alternierend auftreten und das Individuum in seiner Entwicklung im Laufe des Lebens begleiten (Cassano et al., 2008). Das erklärt auch die Tatsache der diagnostischen Unterversorgung der Bipolaren Störung.

Der kategorialen Klassifikation wurde ein Einheitsmodell gegenübergestellt, das so genannte Spektrum-Modell. Dem Modell zufolge ist den verschiedenen klinischen Formen eine genetische Vulnerabilität gemein. Zudem liegen sie auf einem Kontinuum (Spektrum der affektiven Störungen), das physiologische Aspekte, wie Veränderungen des Temperaments beinhaltet, unerschwellige Formen, abgeschwächte Formen bei protrahierten Verläufen (wie bei der Dysthymia und der Zykllothymia), sowie unipolare und bipolare Formen (Cassano et al., 2008). Cassano et al. heben hervor, dass das Spektrum-Modell die in ihren Erscheinungsformen sehr unterschiedlichen Phänomenologien der Depression und der Manie entlang eines Kontinuums anordnet. Dieses Modell impliziert eine Überwindung der klaren Trennung zwischen Unipolaren und Bipolaren Störungen, die höchstwahrscheinlich als ein Artefakt des aktuellen nosografischen Systems angesehen werden kann. Das Spektrum-Modell stellt ein effizientes Arbeitssystem dar, um die vielfältigen Phänomene psychischer Störungen zu erkennen und zu beschreiben.

Das Spektrum-Modell ermöglicht zwar eine Verbesserung der Validität der klinischen Diagnosen,

die Überprüfung seiner Reliabilität stellt sich jedoch als problematisch dar. Das Fehlen biologischer Marker, mit deren Hilfe die psychiatrische Phänomenologie objektiv gemessen werden kann, stellt sowohl das System der kategorialen als auch das System der dimensional Diagnostik vor Probleme bei der Validierung.

Um bestimmte biologische Marker zu definieren und diese im Hinblick auf einen Zusammenhang mit einer psychischen Erkrankung zu beurteilen, hat sich Anfang der 70er-Jahre ein neues Forschungsinstrument profiliert: Der Endophänotyp. Um jene Grenzen zu überwinden, die aufgrund der Komplexität psychischer Erkrankungen bei der Erforschung der genetischen Ursachen zu Tage kommen, wurden alternative Strategien vorgestellt, die auf der Dissektion der Phänotypen basieren (Bearden & Freimer, 2006).

Es ist berechtigt anzunehmen, dass ein komplexer Phänotyp, wie der breit gefasste Phänotyp der Bipolaren Störung in einfachere Phänotypen aufgegliedert werden kann, die wiederum mit leichter zu identifizierenden pathogenen Mechanismen korrespondieren. Diese Annahme hat zu der Formulierung eines Nachfolgekonzepts geführt: Der Endophänotyp als "ein internaler Phänotyp, der in der intermediären Position zwischen Gen und Krankheit angesiedelt ist" (Flint & Munafò, 2007). Im Gegensatz zu den komplexen und heterogenen Phänotypen, wie der psychischen Störung, ist für die endophänotypische Ausprägung theoretisch eine kleinere Anzahl von Genen verantwortlich.

### **2.3. Das Konzept der Endophänotypen in der Psychiatrie**

Obwohl das menschliche Genom mit seinen Nukleotiden entschlüsselt ist und bereits zahlreiche Kopplungs- und Assoziationsstudien vorliegen, ist die Psychiatrie bei der Identifizierung von Genen, die die Entstehung psychiatrischer Erkrankungen mit sich bringen, bisher wenig erfolgreich gewesen (Gottesman & Shields, 1997).

Der Grund für diese Schwierigkeiten liegt zumindest teilweise in der Tatsache begründet, dass die psychiatrischen Klassifikationen vor allem sehr heterogene Störungen beschreiben (Chakravarti & Little, 2003). Neben der Komplexität psychiatrischer Störungen mit multifaktoriellen und

polygenen Ursachen ist außerdem zu bedenken, dass es sich beim Gehirn um das komplexeste Organ des menschlichen Körpers handelt. Die Gehirnzellen unterscheiden sich aufgrund ihrer morphologischen Phänotypen stark voneinander und weisen tausendfache Vernetzungen mit anderen Neuronen und Gliazellen auf, die von strategischer Bedeutung für eine optimale Funktion des Gehirns sind. Unterschiedliche Physiologien drücken sich in biochemischen und epigenetischen Unterschieden aus, sodass Proteinmodifikationen, morphometrische Veränderungen und epigenetische Einflüsse das menschliche Gehirn zu einem einzigartigen und außergewöhnlichen Organ machen.

Darüber hinaus ist das menschliche Gehirn nicht nur durch komplexe Interaktionen zwischen Genen, Proteinen, Zellen und Zellkreisläufen gekennzeichnet, sondern es variiert auch auf bemerkenswerte Art und Weise von Mensch zu Mensch und seinen jeweiligen Erfahrungen (Kandel, 1998). Bei der Untersuchung von biologischen und genetischen Komponenten psychischer Störungen wäre es deswegen umso nützlicher die neuropsychiatrische Funktionsweise auf einen möglichst kleinen Nenner zu erforschen als in makroskopischen Maßstäben wie zum Beispiel dem Verhalten (Gottesman & Gould, 2003).

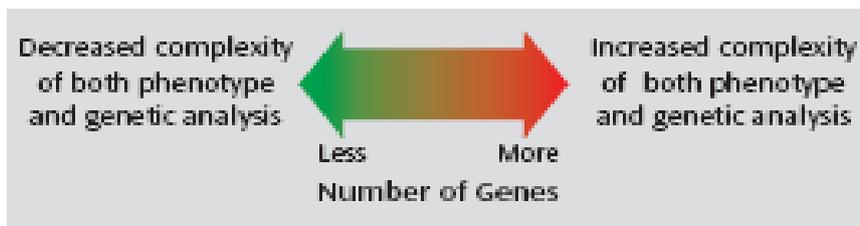
Bereits in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts kam die Theorie auf, dass Interaktionen zwischen Genen und Umwelt für eine bestimmte Anfälligkeit bei der Krankheitsentstehung verantwortlich seien. Im Jahr 1967 wurde das multifaktorielle Modell von Douglas Falconer das erste Mal bei der Schizophrenie angewendet. Zur gleichen Zeit stellte sich heraus, dass die auf manifesten Phänotypen basierende Klassifikation psychiatrischer Störungen für die genetische Analyse nicht optimal war. Die genetische Komplexität psychischer Störungen sei der Grund dafür (Gottesman & Gould, 2003).

In den 70er-Jahren führten Gottesman und Shields in ihren Studien zur Erforschung der genetischen Basis der Schizophrenie das erste Mal das Endophänotypenkonzept ein. Nach ihrer Definition sollte ein Endophänotyp ein internaler Phänotyp sein, welcher sich nur anhand von biochemischen Tests oder mikroskopischen Untersuchungen bestimmen lässt (Gottesman & Shields, 1972–1973).

Das Endophänotypenkonzept wurde dazu verwendet, die Lücke im kausalen Zusammenhang zwischen Genen und Krankheiten zu schließen, und auf diese Weise zur Erforschung ihrer Ätiologie beizutragen. Die logische Grundlage für die Verwendung von Endophänotypen bei der

Erforschung von Krankheiten ist in der folgenden Abbildung dargestellt (Abbildung 1):

**FIGURE 1. Rationale for an Endophenotype Approach to Genetic Analysis of Disorders With Complex Genetics<sup>1</sup>**



<sup>1</sup> The number of genes involved in a phenotype is theorized to be directly related to both the complexity of the phenotype and the difficulty of genetic analysis (28–34).

Abb. 1: Die logische Grundlage für die Verwendung von Endophänotypen bei der Erforschung von Krankheiten (Gottesman & Gould, 2003)

Da die der Erkrankung zugeschriebenen Phänotypen sehr spezifisch sind und auf relativ eindeutige Art und Weise vermeintlich elementarere Phänomene darstellen (im Gegensatz zum makroskopischen Verhalten), kann man davon ausgehen, dass die Anzahl derjenigen Gene die für Variationen innerhalb dieser Merkmale zuständig sind niedriger sein wird, als die Anzahl jener Gene, die notwendig sind, um das psychiatrische Gesamtbild zu produzieren. Die Tatsache, dass die genetische Determination des Endophänotyps einfacher ist als die der Erkrankung, erleichtert die genetische Analyse der Erkrankung selbst. Die Endophänotypen liefern somit ein Hilfsmittel, das eine Mittelposition zwischen oberhalb liegendem Phänotyp und unterhalb liegendem Gen einnimmt (Gottesman & Shields 1973, 2003).

Die uns heute bei der Identifikation von Endophänotypen zur Verfügung stehenden Methoden beinhalten neuropsychologische, kognitive, neurophysiologische, neuroanatomische, neuroradiologische und biochemische Methoden (Leboyer et al, 1998).

Folgende Kriterien wurden von Gottesman und Gould für die Eignung als Endophänotypen definiert:

- 1. Der Endophänotyp sollte mit der Erkrankung in der Population assoziiert sein.**
- 2. Der Endophänotyp sollte vornehmlich stadienunabhängig sein:** Er manifestiert sich sowohl in den Krankheitsphasen als auch in den Remissionsphasen (Euthymie)
- 3. Der Endophänotyp sollte vererbbar sein.**
- 4. Innerhalb von Familien sollte das Merkmal mit der Erkrankung zusammen vererbt werden.** In den Familien sollten die von der Störung Betroffenen eine höhere Beeinträchtigung als die gesunden Familienmitglieder aufweisen.
- 5. Von der Erkrankung nicht betroffene Angehörige sollten ebenfalls eine erhöhte Assoziation mit dem Endophänotyp aufweisen als die Allgemeinbevölkerung:** Der vorliegende Endophänotyp tritt bei gesunden Angehörigen häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung  
(Gottesman & Gould, 2003)

Die folgende Abbildung skizziert die zuvor dargestellten Argumente (Abbildung 2):

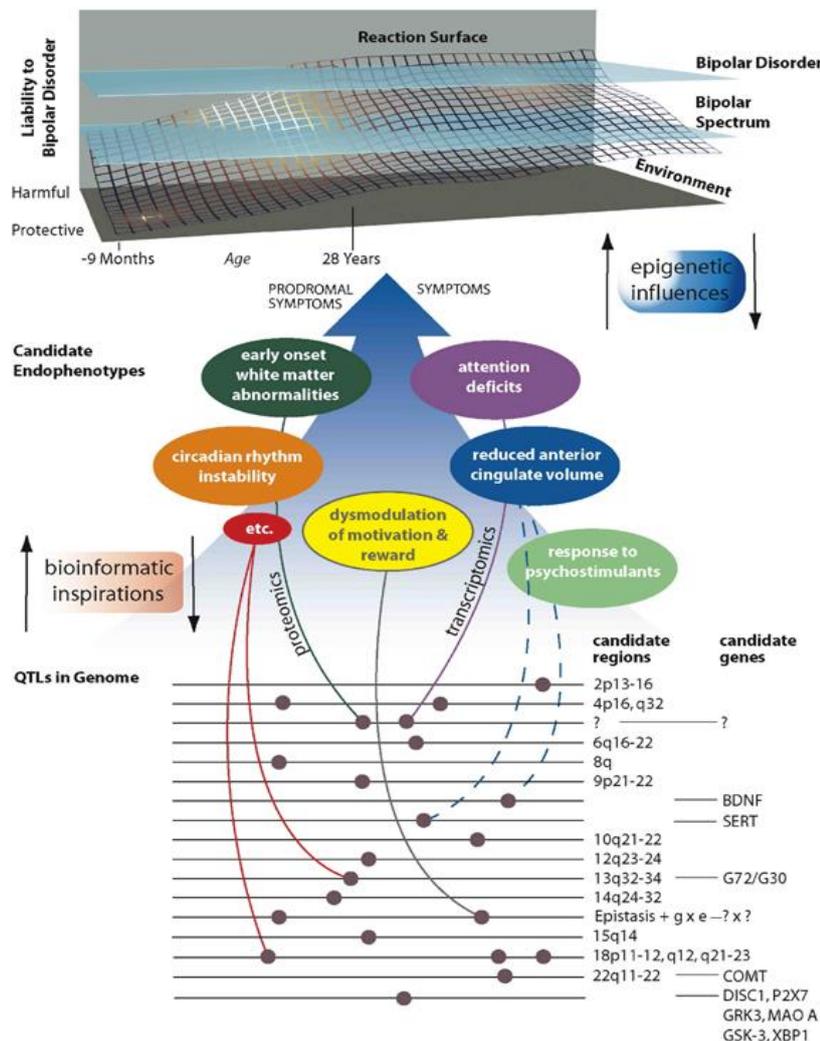


Abb. 2: Die potenziellen Endophänotypen, deren Identifikation für die Bestimmung der genetischen und neurobiologischen Ursachen bei der Bipolaren Störung notwendig ist, liegen entlang des dargestellten Kontinuums zwischen den proximalen Genen und den distalen Phänotypen (Gottesman & Gould, 2003).

In anderen Bereichen der Medizin hat die Endophänotypenstrategie zur Identifikation von Genen bei verschiedenen Krankheiten bereits zu einigen Erfolgen geführt. So zum Beispiel bei dem Long-QT-Syndrom, der idiopathischen Hämatochromatose, der juvenilen myoklonen Epilepsie und bei der familiären adenomatösen Polyposis (Gottesman et al., 2003).

In der Psychiatrie sind bereits intensive Forschungsbemühungen vorangegangen, um potenzielle

Endophänotypen ausmachen und bestimmen zu können. Und obwohl nur wenige die zuvor dargestellten Kriterien erfüllen, wurden bereits zahlreiche potenzielle Endophänotypen für verschiedene psychiatrische Störungen vorgeschlagen, darunter affektive Störungen, Schizophrenie, Alzheimer-Erkrankung, ADHS sowie Persönlichkeitsstörungen (Gottesman & Gould, 2003).

Da die genetische Determination der Endophänotypen einfacher ist als die der Erkrankung, kann dieser Forschungsansatz zukünftig zur genetischen Dissektion bei psychischen Störungen beitragen, indem er eine Grundlage für neue Kriterien der Klassifikation und Diagnose liefert (Gottesman & Gould, 2003). Des Weiteren wird angenommen, dass eine Zerlegung der psychiatrischen „Makro-Phänotypen“ in ihre gültigen biologischen Bestandteile eine verlässlichere und spezifischere Diagnose möglich wird und als Folge daraus eine angemessenere Behandlung ermittelt werden kann (Hasler et al., 2005). Das könnte dazu beitragen bipolare Patienten früher zu diagnostizieren und entsprechend adäquat behandeln zu können.

## 2.4 Endophänotypen der Bipolaren Störung

Epidemiologische Untersuchungen belegen, dass die Bipolare Störung vererbt werden kann. Bei Zwillingsstudien liegen die Konkordanzraten bei monozygoten Paaren zwischen 0.67 und 0.85. Verglichen mit den Konkordanzraten bei dizygoten Paaren liegen diese drei Mal höher (McGuffin et al., 2003). Familienstudien basierend auf standardisierten diagnostischen Kriterien belegen immer wieder aufs Neue, dass die Erkrankungsrate bei Angehörigen ersten Grades eines Patienten mit einer Bipolaren affektiven Störung 10–20 mal höher liegt als bei Angehörigen ersten Grades der Kontrollgruppe (Merikangas et al., 2002). Schließlich zeigen auch Adoptivstudien, dass diese familiäre Häufung nicht einfach auf äußere Faktoren zurückgeführt werden kann (Wender et al., 1986), auch wenn die uneinheitliche Konkordanzrate bei monozygoten Zwillingspaaren zweifelsohne durch äußere Faktoren beeinflusst ist (Bertelsen et al., 1977).

Trotz des eindeutig belegbaren Risikos Bipolare Störungen zu vererben, sind die genetischen Grundlagen bis heute weitgehend unbekannt. Die Genortsuche wird durch die Komplexität der Erkrankung erschwert. Man nimmt deswegen an, dass zahlreiche Gene sowie ein komplexer Erbgang (Craddock et al., 1997) für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich sind.

Die Anwendung von Endophänotypen als intermediäre Marker zwischen Genotyp und Phänotyp ist bei genetischen Untersuchungen zur Bipolaren Störung vor allem deshalb von Vorteil, weil die Endophänotypen weniger komplex als die dazugehörigen Phänotypen sind und deshalb ihre Verbindung zu einem spezifischen Genlocus wahrscheinlicher ist (Gottesman & Shields, 1972). Wie zuvor bereits dargestellt, konnte bisher kein standardisierter Algorithmus für die Auswahl von Endophänotypen bei der Genforschung entwickelt werden. Um als Endophänotyp angesehen zu werden, muss der biologische Marker die fünf von Gottesman aufgestellten Kriterien erfüllen, die Messung sollte durchführbar und zuverlässig sein und eine gewisse Relevanz für die Störung aufweisen (Hasler et al., 2005). Unter den zahlreichen bisher vorgeschlagenen Endophänotypen für die Bipolare Erkrankung sind sicherlich die neurokognitiven Funktionen eine der vielversprechendsten. Grund dafür ist, dass das neurokognitive Profil eine hohe Vererbarkeit zeigt und es leicht gemessen werden kann. Im Folgenden soll eine detaillierte Auseinandersetzung mit den neurokognitiven Funktionen (endophenocognitypes) folgen, da diese im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit im Fokus stehen. Der Vollständigkeit halber ist zu erwähnen, dass zudem noch andere Endophänotypen für die Bipolare Störung Gegenstand der Forschung sind.

## **2.5. Neurokognitive Funktionen als Endophänotyp in der Bipolaren Störung**

### **A. Heredität kognitiver Funktionen**

Eine der bedeutendsten Erkenntnisse der Verhaltensgenetik ist, dass die allgemeinen Intelligenzfunktionen in hohem Maße erblich sind (Plomin & Spinath, 2004). Familien- und Zwillingsstudien haben gezeigt, dass 65-80 % der individuellen Differenzen bei den Ergebnissen von Intelligenztests unter Erwachsenen auf genetische Faktoren zurück zu führen sind, auch wenn die Vererbung einzelner kognitiver Funktionen wesentlich geringer ist (McClearn et al., 1997). Es bleibt zu bedenken, dass die Erforschung der genetischen Basis bereits durch die Tatsache eingeschränkt ist, dass die Intelligenz nicht als ein Einheitskonstrukt beschrieben werden kann, sondern sich vielmehr aus zahlreichen kognitiven Prozessen zusammensetzt. Die Verhaltensgenetiker haben daher damit begonnen, den Umfang bestimmter kognitiver Bereiche zu bestimmen, um die genetischen Einflüsse dieser grundlegenden mentalen Fähigkeiten näher zu beleuchten.

Diese Studien haben gezeigt, dass bestimmte kognitive Bereiche, wie die Aufmerksamkeit, die Exekutivfunktionen, die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, das Arbeitsgedächtnis, sowie das deklarative Gedächtnis stark von genetischen Voraussetzungen beeinflusst sind (Ando et al, 2001; Posthuma et al., 2001; Swan et al, 1999).

Obwohl die Schätzungen, inwiefern diese kognitiven Bereiche erblich sind, innerhalb verschiedener Studien variieren, gehen neueste Untersuchungen davon aus, dass 50-80% der individuellen Differenzen in den Messungen zur Gedächtnisleistung und zur Verarbeitungsgeschwindigkeit genetischen Faktoren zugeschrieben werden können (Ando et al., 2001; Posthuma et al., 2001; Swan et al., 1999).

Daraus folgt, dass viele Messungen zu den unterschiedlichen neurokognitiven Funktionen die vorangestellten Kriterien für einen effizienten Endophänotypen erfüllen, da sie in hohem Maße erblich sind.

## **B. Neurokognitive Dysfunktionen bei der Bipolaren Störung**

Während für lange Zeit eine eindeutige Evidenz dafür vorlag, dass Individuen mit Bipolarer Störung umfassende neurokognitive Dysfunktionen während akuten manischen Episoden (Clark et al., 2001) und akuten depressiven Episoden (Borkowska et al., 2001) aufweisen, war bis vor einiger Zeit nicht eindeutig klar, ob diese Dysfunktion auch in den symptomfreien Phasen vorliegt (Glahn et al., 2004).

Es konnte vor allem belegt werden, dass Patienten mit Bipolarer Störung in einer depressiven Phase in den folgenden kognitiven Bereichen Defizite aufweisen: Daueraufmerksamkeit (Mahli et al., 2007), Arbeitsgedächtnis (Ali et al., 2000; Martinez-Aran et al., 2004); Wortflüssigkeit (Martinez-Aran et al., 2004), "Response Inhibition" (Dixon et al., 2004; Martinez-Aran et al., 2004), kognitive Flexibilität (Martinez-Aran et al., 2004) visuelles Gedächtnis (Sweeney et al., 2000) und bei den exekutiven Funktionen (Murphy et al., 2001; Dixon et al., 2004).

Die Entwicklung der kognitiven Funktionen wurde aufgrund der schwierigeren Untersuchungsbedingungen bisher seltener in manischen Phasen der Bipolaren Störung untersucht als in depressiven Phasen.

Dennoch gibt es Evidenzen für Defizite während einer manischen Phase in den folgenden kognitiven Bereichen: Daueraufmerksamkeit (Ryan et al., 2012; Clark et al., 2001; Seidman et al., 2002), Arbeitsgedächtnis (Torres et al., 2010), Wortflüssigkeit (Ryan et al., 2012), exekutive Funktionen (Swann et al., 2003; Dixon et al., 2004), visuell-räumliche Fähigkeiten und visuell-räumliches Gedächtnis (Sweeney et al., 2000) und verbales Lernen sowie Gedächtnis (Kurtz et al., 2009).

Diese Daten belegen, dass akute Episoden der Depression oder der Manie ungünstige Effekte auf das kognitive Profil haben.

## **C. Stadien-Unabhängigkeit neurokognitiver Defizite**

Ein Kriterium für die Eignung als Endopänotyp ist, dass der zu untersuchende biologische Marker vom klinischen Zustand unabhängig ist. Das bedeutet, dass der biologische Marker auch bei Probanden in der Remissionsphase, bei Risikopatienten und bei bisher unbehandelten Patienten vorhanden sein muss.

In einer Studie von 2005 haben Savitz und seine Kollegen darauf aufmerksam gemacht, dass in 37 von 40 Untersuchungen bei euthymen bipolaren Patienten kognitive Dysfunktionen festgestellt wurden (Savitz et al., 2005).

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2010 weist darauf hin, dass euthyme bipolare Patienten Defizite verglichen mit gesunden Kontrollpersonen in nahezu allen kognitiven Bereichen aufweisen. (Bora et al., 2010)

Nach Arts et al. wurden im statistischen Vergleich des kognitiven Profils von bipolaren Patienten und von gesunden Probanden die höchsten Effektgrößenmaße (effect size) ( $>0.8$ ) für das Arbeitsgedächtnis, executive Funktionen, verbales Gedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit gefunden. Durchschnittliche Effektgrößenmaße (0.5-0.8) wurden wiederum für das visuelle Gedächtnis und die Daueraufmerksamkeit gefunden (Arts et al., 2008). In der Literatur werden unterschiedliche neurokognitive Bereiche als Defizite die auch am Ende des akuten Krankheitsbildes fortbestehen, beschrieben. Zu diesen zählen: Daueraufmerksamkeit (Wilder-Willis et al., 2001; Clark et al., 2005), "Response Inhibition" (Zubieta et al., 2001; Dixon et al., 2004; Martinez-Aran et al., 2004 Zalla et al., 2004), Arbeitsgedächtnis (Cremaschi et al., 2013), verbales Gedächtnis (Kurtz et al., 2009, Martinez-Aran et al., 2004), visuelles Gedächtnis (Savitz et al., 2008), Rubinsztein et al., 2000) und psychomotorische Geschwindigkeit (Rubinsztein et al., 2000; Torres et al., 2007).

Die Erkenntnis, dass diese Defizite auch in der euthymen Phase der Störung fortbestehen, bestätigt die Hypothese, dass die neurokognitive Dysfunktion bei der Bipolaren Störung stabil ist, und nicht eine vom Stadium abhängige Variable, sondern vielmehr ein intrinsisches Merkmal darstellt (Quraishi et al., 2002; Bearden et al., 2001).

Die aktuelle Literatur gibt Hinweise darauf, dass die Defizite im verbalen Gedächtnis und in den Exekutivfunktionen die charakteristischsten Alterationen bei asymptomatischen Patienten zu sein scheinen (Raust et al., 2014).

Die Widersprüchlichkeit der Erkenntnisse der verschiedenen Studien ist auf Unterschiede bei der Auswahl der Patienten, der Sensibilität der angewendeten neuropsychologischen Tests sowie der statistischen Analysen zurückzuführen (Glahn et al., 2004).

Dennoch stellt die Untersuchung neurokognitiver Defizite bei euthymen Patienten eine Einschränkung dar: Es ist nämlich nicht möglich auszumachen, ob diese kognitiven Defizite aus einer Vielzahl von beeinflussenden Faktoren resultieren. Dazu gehören die akuten oder

chronischen Effekte der Psychopharmaka, bleibende strukturelle Veränderungen durch vorangegangene akute Episoden, sowie die psychosoziale Einschränkungen früherer Episoden oder subsyndromale Symptome (Glahn et al., 2004). Zudem sollte erwähnt werden, dass auch bipolare Patienten in einer symptomfreien Phase eine gewisse erhöhte emotionale Reaktivität sowie eine Stimmungslabilität aufweisen (Krüger et al., 2003), welche vermutlich einen Einfluss auf bestimmte kognitive Bereiche haben könnte.

#### **D. Familiäre Häufung neurokognitiver Dysfunktionen bei der Bipolaren Störung**

Ein weiteres Kriterium, das der biologische Marker erfüllen muss, um als Endophänotyp definiert werden zu können, ist die gemeinsame Vererbung mit der Erkrankung innerhalb einer Familie.

Dies bedeutet, dass die von der Bipolaren Störung betroffenen Familienmitglieder stärkere neurokognitive Defizite aufweisen müssen als deren gesunde Angehörige.

Das letzte Kriterium für die Eignung als Endophänotyp hingegen besagt, dass der vorliegende Endophänotyp bei gesunden Angehörigen häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auftreten muss (Gottesman & Gould, 2003). Von der Erkrankung nicht betroffene Angehörige sollten somit über eine schlechtere Leistungsfähigkeit als die Allgemeinbevölkerung verfügen, auch wenn sie eine leichtere kognitive Beeinträchtigung als ihre kranken Angehörigen aufweisen (Glahn et al., 2004).

Mehrere Forschungsergebnisse belegen, dass gesunde Angehörige ersten Grades von bipolaren Patienten eine stärkere kognitive Beeinträchtigung aufweisen als die gesunden Kontrollpersonen (Bora et al., 2009).

Savitz et al. belegten in einer Studie dass sowohl das visuelle als auch das verbale Gedächtnis bei bipolaren Patienten stärker beeinträchtigt ist als bei deren gesunden Angehörigen (Savitz et al., 2008). In einige Studien wurde bei Kinder von bipolaren Patienten eine verminderte Daueraufmerksamkeit und Defizite in den exekutiven Funktionen im Vergleich zu Kindern von gesunden Menschen aufgedeckt (Klimes-Dougan et al., 2006; Meyer et al., 2004).

Zalla et al. haben bei der Untersuchung der exekutiven Funktionen bei einer Gruppe von bipolaren Patienten und ihren Angehörigen ersten Grades im Vergleich mit einer Kontrollgruppe eine reduzierte Performance der Patienten und ihrer Angehörigen beim "Stroop Color Word Test", der die selektive Aufmerksamkeit impliziert, feststellen können (Zalla et al., 2004).

## **E. Zusammenfassung**

Bestimmte kognitive Funktionen erfüllen die zuvor aufgestellten Kriterien und können somit als Endophänotyp der Bipolaren Störung definiert werden. In einer Review von Raust et al. wurden die kognitiven Domänen von den exekutiven Funktionen und das verbale Gedächtnis als die vielversprechendsten Endophänotypen definiert (Raust et al., 2014). Die folgende Tabelle fasst die zuvor dargestellten Ergebnisse zusammen und zeigt insbesondere welche neurokognitiven Funktionen die Kriterien von Gottesman und Gould erfüllen. Die Auflistung im Hinblick auf die Neuropsychologie der Bipolaren Störung ist auf den bisherigen Kenntnisstand begrenzt. Um weitere potentielle Endophänotypen bestimmen zu können, sind noch umfangreiche Untersuchungen notwendig (Glahn et al., 2004).

Sobald ein geeigneter Endophänotyp identifiziert wurde, hat dieser Forschungsansatz das große Potenzial, die bei komplexen psychiatrischen Störungen, wie der Bipolaren Störung, beteiligten Gene ausfindig zu machen.

<b>Neurokognitive Funktion</b>	<b>Validitätskriterien für den Endophänotyp</b>			
	<b>Erhöhte Heredität</b>	<b>Assoziation mit der Störung</b>	<b>Unabhängig vom klinischen Zustand</b>	<b>Cosegregiert innerhalb der Familie</b>
Allgemeine intellektuelle Leistungsfähigkeit (IQ)	Ja	Nein	–	–
Verarbeitungsgeschwindigkeit von Informationen / Psychomotorische Geschwindigkeit	Ja	Ja	Ja	?
Daueraufmerksamkeit	Ja	Ja	Ja	?
Exekutive Funktionen / Arbeitsgedächtnis	Ja	Ja	Ja	Ja
Verbales Lernen und Gedächtnis	Ja	Ja	Ja	Ja
Visuelles Gedächtnis	Ja	?	?	?

Tab. 1 (Glahn et al, 2004) modifiziert unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Raust et al., 2014: Neurokognitive Funktionen als potentielle Endophänotypen der Bipolaren Störung

## 2.6. Das Wahrnehmungslernen

### 2.6.1. Definition

Lernen ist für den Menschen eine unentbehrliche Anpassungsfunktion, um gemachte Erfahrungen zu verstehen und zu integrieren und um ähnliche Erfahrungen in der Zukunft bewältigen zu können.

Da der Lernprozess nicht unmittelbar sichtbar ist, bedarf es einer erweiterten Definition, um dieses Phänomen fassen zu können. Lernen wird hinsichtlich einer Beziehung zwischen verschiedenen vorherigen Konditionen (den Reizen) einerseits und den Antwortkonditionen (das zu beobachtende Verhalten) andererseits beschrieben. Lernen bedeutet somit neue Antwortkonfigurationen auf bestimmte Umweltreize festzulegen (Hilgard e Bower, 1975).

Lernen ist das Ergebnis zahlreicher kognitiver Prozesse. Lernen kann somit als ein kognitiver Prozess beschrieben werden, der integrativer Bestandteil weiterer Prozesse ist. Darüber hinaus ist das Lernen unmittelbar durch die Persönlichkeit, die zugrundeliegende Motivation sowie die emotionalen Zustände des Lernenden beeinflussbar (Wiseman, 2000).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einer besonderen Form des Lernens: Dem Wahrnehmungslernen.

Mit Wahrnehmung ist das Gesamtbild jener Prozesse gemeint, mithilfe derer wir die Sinneseindrücke in Bezug auf die Vielfältigkeit der Reize aus der Umwelt wiedererkennen, organisieren und ihnen eine Bedeutung beimessen. Das Wahrnehmungslernen wird als eine Leistungsverbesserung bei spezifischen Wahrnehmungsaufgaben definiert, die durch wiederholtes Üben hervorgerufen wird (Fahle & Poggio, 2002; Fiorentini & Berardi, 1980; Gibson, 1969).

Wahrnehmungslernen erfolgt im alltäglichen Leben immerzu dann, wenn wir uns mit unserer sensorischen Umwelt vertraut machen. So lernen wir beispielsweise Gesichter, benutzbare Objekte und visuelle Symbole, die die Schriftsprache nur andeutet, zu erkennen (Ahissar & Hochstein, 1998). Das Wahrnehmungslernen ist bereits seit Mitte des 20. Jahrhunderts Untersuchungsgegenstand, doch erst jüngste Fortschritte in der Erforschung der Physiologie und der Anatomie des menschlichen Gehirns führten zu neuen Erkenntnissen für ein besseres Verständnis dieses Phänomens.

Zahlreiche bisher durchgeführte Studien, sowohl mit Tieren als auch mit Menschen zeigten, dass ein Training über Tage oder Wochen zu dauerhaften Verbesserungen im Hinblick auf eine bessere

Unterscheidbarkeit der unterschiedlichen sensorischen Modalitäten führt.

Tatsächlich konnte eine beträchtliche Verbesserung der Wahrnehmungsleistungen im Anschluss an Übungen festgestellt werden, die die räumliche Auflösung des somatosensorischen Systems, die Unterscheidung akustischer Töne oder die Sehschärfe betreffen (Gibson, 1969).

Das Wahrnehmungslernen kann somit als eine Verbesserung der Leistung bei spezifischen Wahrnehmungsaufgaben durch Training definiert werden (Fahle & Poggio, 2002; Fiorentini & Berardi, 1980; Gibson, 1969). Es hat sich des Weiteren gezeigt, dass sich das Wahrnehmungslernen häufig höchst spezifisch darstellt, je nachdem welche Reiz-Konfigurationen beim Training angewendet wurden (Gilbert, 1994).

## **2.6.2. Untersuchungen**

1997 stellten Ahissar und Hochstein ein neues Modell vor, das die verhaltenspsychologischen Erkenntnisse beim Wahrnehmungslernen mit den physiologischen und anatomischen Gegebenheiten im Hinblick auf die visuelle Informationsverarbeitung erstmals in Zusammenhang brachte:

Die „Reverse Hierarchy Theory“ (die Reverse-Hierarchie-Theorie) steht im Gegensatz zu der „klassischen“ Theorie der Informationsverarbeitung. Diese stellte das visuelle System als eine Einheit aus Cortex-Arealen und hierarchisch organisierten Zelltypen dar. Die Neuronen der unteren Ebenen erhalten den visuellen Input und analysieren einfache Merkmale, wie Liniensegmente oder Balken einer bestimmten Orientierung an einem bestimmten Ort. Ihre Output-Informationen werden wiederum in den sich anschließenden höheren Arealen verarbeitet (höhere Neuronen des visuellen Cortex und dem mediotemporalen Areal), die auf räumliche Parameter reagieren und für die Bewegungswahrnehmung von zentraler Bedeutung sind. Die Form- und Objekterkennung wird schließlich durch die Aktivierung der inferior-temporalen und präfrontalen Cortex-Areale gesteuert (Goodale & Milner, 1992).

Das Modell der Reverse-Hierarchie hingegen geht davon aus, dass das Lernen in umgekehrter Reihenfolge entlang der visuellen Hierarchie verläuft und damit die Verarbeitung in den höheren Cortex-Arealen beginnt und in den tieferen Ebenen weitergeführt wird.

Das Lernen ist im Gegensatz zur visuellen Wahrnehmung, die durch einen sogenannten „bottom-up-Prozess“ bestimmt wird, ein „top-down-Prozess“, bei dem zunächst die höheren Gehirnareale

aktiviert und, falls diese nicht ausreichen, die visuellen Informationen rückwärts an die tieferen Gehirnareale der Input-Ebene weitergeleitet werden.

Die Verarbeitung der visuellen Information beginnt somit in den höheren Cortex-Arealen und stellt auf der Basis einer oberflächlichen Integration des Input-Signals in den tieferen Cortex-Arealen das wesentliche Element der Informationsverarbeitung dar.

Infolgedessen greift der Prozess der Wahrnehmung mithilfe von Feedback-Verbindungen auf die hierarchisch tieferen Gehirnareale des visuellen Systems zurück, um die verfügbaren detaillierten Informationen schließlich zu integrieren (Ahissar & Hochstein, 2002).

Daraus folgt, dass die anfängliche Wahrnehmung auf einer verteilten Aufmerksamkeit basiert: Zunächst wird versucht die Details der Information zu entschlüsseln und wiederzuerkennen, wobei jedoch aufgrund der wenigen Informationen ein grobes Bild entsteht. Erst in einem zweiten Schritt gliedert das Sehvermögen diese Details ein, überwindet die Informationslücke und schließt den Verarbeitungsprozess mit einer fokussierten Aufmerksamkeit auf den visuellen Reiz ab.

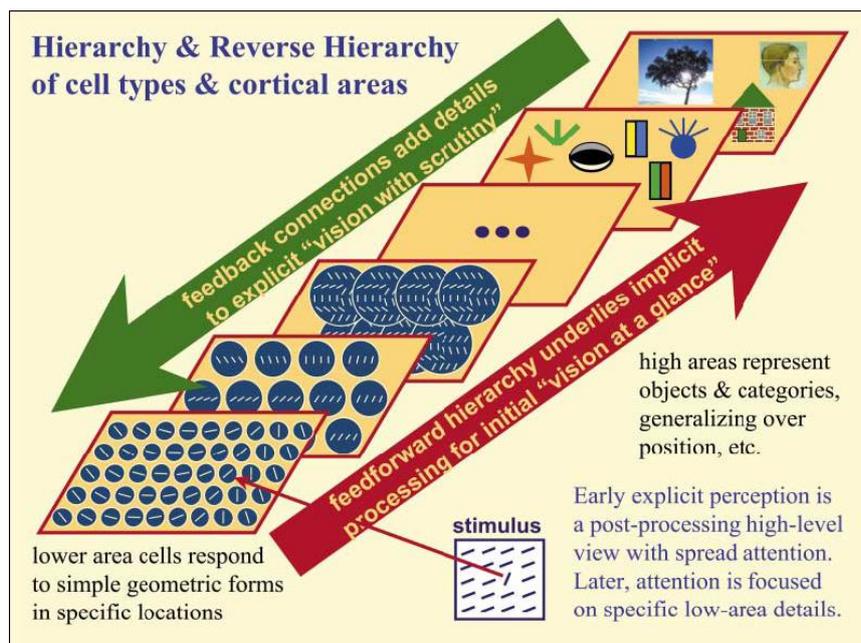


Abb. 3: Darstellung der klassischen Hierarchie und der Reverse-Hierarchie anhand eines schematischen Diagramms (Quelle: Ahissar & Hochstein, 2002)

Vor allem aber gewinnt die Theorie der inversen Hierarchie im Hinblick auf das Wahrnehmungslernen an Bedeutung. Im Jahr 1997 haben Ahissar und Hochstein eine Reihe von

Studien zum visuellen Wahrnehmungslernen durchgeführt und konnten gemäß der Theorie der inversen Hierarchie belegen, dass einfache Übungen in den höheren Cortex-Arealen der visuellen Hierarchie erlernt werden. Schwierige Versuchsanordnungen hingegen werden in den tieferen Cortex-Arealen verarbeitet (Ahissar & Hochstein, 1997). Des Weiteren sind Ahissar und Hochstein bei der Messung von Transfereffekten des Lernens bei verschiedenen Schwierigkeitsstufen zu dem Ergebnis gekommen, dass in Versuchsanordnungen mit leichten Übungen ein beachtlicher Lerntransfer stattfindet, während bei Versuchsanordnungen mit schwierigen Übungen eine höhere Spezifität vorliegt.

Folglich ergibt sich daraus eine Kaskade von Lernschritten, wenn die Reihenfolge von einfachen zu schwierigen Übungen beibehalten wird.

Diese zeitliche Reihenfolge scheint Ahissar und Hochstein zufolge obligatorisch zu sein. Tatsächlich zeigt sich bei einem Training mit lediglich schwierigen Übungen keine verbesserte Leistung. Wenn sich das Training jedoch zunächst aus einfachen Versuchsanordnungen zusammensetzt kann das Erlernen von schwierigen Übungen nachfolgend möglich sein (Ahissar & Hochstein, 1997; Rubin, Nakayama, & Shapley, 1997). Diese Kaskade des Lernens, von einfachen zu schwierigen Versuchsanordnungen, verweist darauf, dass das Lernen in den höheren Cortex-Arealen dem Lernen in den tieferen Cortex-Arealen gemäß der Reihenfolge der inversen Hierarchie vorausgeht (Ahissar & Hochstein, 2002).

Es liegt somit bei leichten Übungsbedingungen ein Lerntransfer vor, der die Aktivierung der höheren Cortex-Areale beinhaltet und das Erlernen einer schwierigen Übung, das von spezifischeren, tiefer gelegenen kortikalen Mechanismen abhängt, ermöglicht.

Dieses Modell stellt die Vorhersage auf, dass bei einem Training das lediglich auf schwierige Reize limitiert wäre, keine Leistungsverbesserung aufgrund fehlender Rückkopplung mit den tieferen Cortex-Arealen zu erwarten ist. Nur durch die Einführung leichterer Aufgaben ist es möglich eine Leistungsverbesserung bei schwierigen Übungen zu erreichen.

Was die Anzahl an leichten Übungsbedingungen betrifft, die für einen verbesserten Lerneffekt bei schwierigen Übungen notwendig sind, lautet die Schlussfolgerung bei Ahissar und Hochstein wie folgt: “where a single easy presentation enables learning of subsequent difficult exemplars” (Ahissar & Hochstein, 1997). Wie die RHT (Reverse-Hierarchie-Theorie) besagt kann ein effektives Lernen von schwierigen Aufgabenstellungen nur dann erfolgen, wenn die Versuchsperson vorher dazu “befähigt” wird: Dabei reicht eine einzige, verlängerte Reiz-

Darbietung zumeist aus um den Lernbeginn zu mobilisieren.

Diese einzelne Auseinandersetzung mit dem Reiz, der den Lernprozess auszulösen vermag, wird als "Eureka-Effekt" bezeichnet.

### **2.6.3 Das Wahrnehmungslernen am Beispiel des Eureka-Effekts**

Das Phänomen des Eureka-Effekts, erstmals von Ahissar und Hochstein 1997 im Zusammenhang mit dem theoretischen Modell der "Reverse Hierarchy" beschrieben, stellt eine besondere Form des Wahrnehmungslernens dar.

Allgemein versteht man unter dem Eureka-Effekt dass eine schwierige Wahrnehmungsaufgabe durch die Darbietung einer "einfachen Version" erleichtert wird. Im vorliegenden Beispiel handelt es sich dabei um ein Binärbild aus Grautönen (schwierige Wahrnehmungsaufgabe), dessen Motiv erst durch die Darbietung einer unverfälschten Version, dem zugrundeliegenden Foto, erkannt wird (erleichterte Wahrnehmungsaufgabe).

Dieser Effekt wird als ein Prozess des impliziten Lernens klassifiziert.

Noch nicht bekannt ist jedoch, inwiefern sich das implizite Lernen auf die Dauer der Erinnerung auswirkt, was ihre Anfälligkeit auf Interferenzen betrifft und wie die genaue Entwicklung jenes Prozesses verläuft (Ahissar & Hochstein, 1997).

Das klassische Beispiel für den Eureka-Effekt ist das "maskierte Bild", das auf den ersten Blick nur schwer zu erkennen ist: Es handelt sich dabei um ein Binärbild, das durch die Modifizierung der Graustufen des Bildes in nur zwei Farbextreme, Weiß und Schwarz, entstanden ist. Das Bild scheint für gewöhnlich auf den ersten Blick ohne Bedeutung zu sein. Der dargestellte Reiz ist aufgrund der Abwesenheit weiterer Indizien schwer zu kategorisieren (Ahissar & Hochstein, 2004).

Die Versuchsperson neigt dazu, das verfälschte Bild nicht zu erkennen und beginnt daraufhin mittels "bottom-up" einzelne Charakteristiken zu erlernen, die jedoch nicht dazu führen das dahinter versteckte Motiv zu erkennen.

Falls der Versuchsperson jedoch, noch vor der maskierten Figur, dieselbe enthüllte Figur (eine vereinfachte Version, die einzelne kritische Stellen definiert) vorgeführt wird, kommt die maskierte Figur aus dem Hintergrund zum Vorschein und erleichtert auf unumstößliche und definitive Weise das Lernen, das bis zu diesem Moment unmöglich erschien.

Die maskierte Abbildung, die ohne die vereinfachte Wahrnehmungserfahrung, niemals erkannt worden wäre, ist nun leicht zu greifen.

Vor diesem Hintergrund erschließt sich auch der Begriff "Eureka". Er stammt aus dem Altgriechischen und bedeutet "ich habe [es] gefunden" und steht als Synonym für eine plötzliche Erkenntnis.

Das Phänomen des Eureka-Effekts wird durch das Aufeinanderfolgen zweier Stadien bestimmt: 1) Eine erste Sitzung sieht die vereinfachte, oder verlängerte Präsentation eines Reizes vor, der zum Lernen befähigt. 2) In der daran anschließenden Sitzung wird der Reiz in der nur schwer erkennbaren Version gezeigt, woraufhin ein effektives Lernen erfolgt.

Für ein besseres Verständnis dieses Phänomens, wird das folgende Beispiel in Betracht gezogen: Wenn einer Versuchsperson das erste Bild (Abb. 4) gezeigt wird, erscheint es ihr als ein bedeutungsloses Ensemble aus hellen und dunklen Bereichen (Ahissar & Hochstein, 2004).

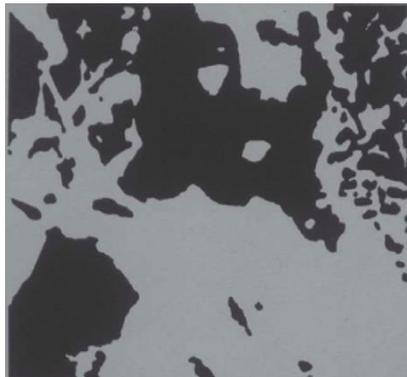


Abb. 4: Beispiel einer schwer erkennbaren Figur (Quelle: Ahissar & Hochstein, 2004)

Es reicht eine einzelne Darbietung der vereinfachten Version des Reizes aus (in diesem Fall werden die Bildumrisse durch Hilfslinien angedeutet), um ein korrektes Wiedererkennen zu ermöglichen (Abb. 5).



Abb. 5: Bild mit Hilfslinien, die das Wiedererkennen der Figur erleichtern (Quelle: Ahissar & Hochstein, 2004)

Es ist bemerkenswert, wie nur wenige Linien, die die Umrisse des Bildes markieren, dem Wahrgenommenen einen Sinn verleihen können: Eine menschliche Figur mit einem Bart wird erkennbar. Kehrt man nun zur ersten Abbildung zurück wird deutlich, dass diese Indizien das Wahrnehmungssystem beeinflusst haben, vielleicht sogar für immer.

Darüber hinaus gilt: Ist die korrekte Wahrnehmung des Bildes ein Mal erfolgt, ist es nicht notwendig, dass die Versuchsperson weitere Übungen durchführt, denn dieses Lernen erweist sich als prompt, stark und dauerhaft, und bringt erneut die Intervention einer top-down-Kontrolle bei der Bestimmung der bewussten Wahrnehmung zum Vorschein (Ahissar & Hochstein, 2004)

Ahissar und Hochstein haben herausfinden können, dass eine einzige, verlängerte Reizdarbietung (Pop-out-Effekt) zum Wahrnehmungslernen eines ähnlichen, jedoch erschwerten Reizes befähigt, wie zum Beispiel durch Masken oder durch eine nur sehr kurze Darbietung desselben: Dabei handelt es sich um eine Aufgabe, die ohne die Befähigung durch den Eureka-Effekt nicht erlernbar wäre.

Der Eureka-Effekt ist somit eine Form des Wahrnehmungslernens, unterscheidet sich jedoch davon in einigen Punkten. Einerseits aufgrund der Modalitäten, mit denen das Lernen stattfindet und andererseits aufgrund ihrer kennzeichnenden Eigenschaften.

Tatsächlich benötigen die Wahrnehmungsfähigkeiten eine beachtliche Anzahl an zeitlich verteilten Übungsversuchen, während eine einzelne Reizdarbietung, die den Eureka-Effekt aktiviert, ausreichend ist, um in den meisten Fällen ein dauerhaftes und gefestigtes Lernen zu erzielen. Des

Weiteren gilt, dass sich das Wahrnehmungslernen meist stufenweise und mit einer stetigen Steigerung verbunden manifestiert. Der Eureka-Effekt hingegen tritt unerwartet auf. Er folgt dabei dem „Alles-oder-nichts-Prinzip“, das heißt entweder tritt er vollständig oder nicht auf (Ahissar & Hochstein, 2004).

In jedem Fall schließt das Andauern des Effekts über mehrere Monate hinweg die Möglichkeit aus, dass der Eureka-Effekt nur eine vorübergehende Sensibilisierung darstellt und bestätigt damit, dass es sich um Wahrnehmungslernen im eigentlichen Sinn handelt.

Folglich ist bereits eine einzelne Reizdarbietung in der Lage, vorausgesetzt sie enthält ausreichend Informationen, die Wahrnehmung auf schnelle und dauerhafte Weise zu verändern und damit das Lernen erleichtern (Ahissar & Hochstein, 1997 ; Dolan et al. , 1997).

Der Eureka-Effekt repräsentiert somit eine Form des schnellen und dauerhaften Wahrnehmungslernens, wobei der Moment des Erkennens eines verfälschten Bildes, dessen Motiv dem Betrachter auf den ersten Blick verborgen bleibt, nach nur einer einzigen Darbietung des unverfälschten Bildes eintritt.

Die für dieses schnelle Lernen verantwortlichen neuronalen Mechanismen sind bis heute Gegenstand zahlreicher Untersuchungen (Ahissar & Hochstein, 1997, 2004). Zweifelsohne ist eine Evidenz für das neuronale Substrat des schnellen Wahrnehmungslernens in den Forschungen von Tovee, Rolls und Ramachandran zu finden, die 1996 mithilfe neurophysiologischer Methoden die Aktivitäten einzelner Zellen aufzeichneten.

Bei Experimenten mit Makaken zeigten die Aufzeichnungen einzelner Neurone, im vorderen Bereich des Sulcus temporalis superior und im inferiotemporalen Cortex, einen Anstieg der Antwortquote bei der Vorführung verfälschter Gesichtsmotive im Anschluss an die Präsentation derselben Bilder in unverfälschter Form (Tovee, Rolls & Ramachandran, 1996).

Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse haben Dolan et al. 1997 Forschungen zu den neuronalen Prozessen initiiert, die dem Eureka-Effekt zugrunde liegen. Dabei untersuchten sie die Gehirnaktivitäten von Menschen mittels der Positronen-Emissions-Tomographie (PET).

Dabei wurde die kortikale Aktivität der Versuchspersonen während der Betrachtung verfälschter Binärbilder jeweils vor und nach der Präsentation der korrespondierenden unverfälschten Motive gemessen. Die Bilder stellten Gesichter unbekannter Menschen bzw. Objekte dar.

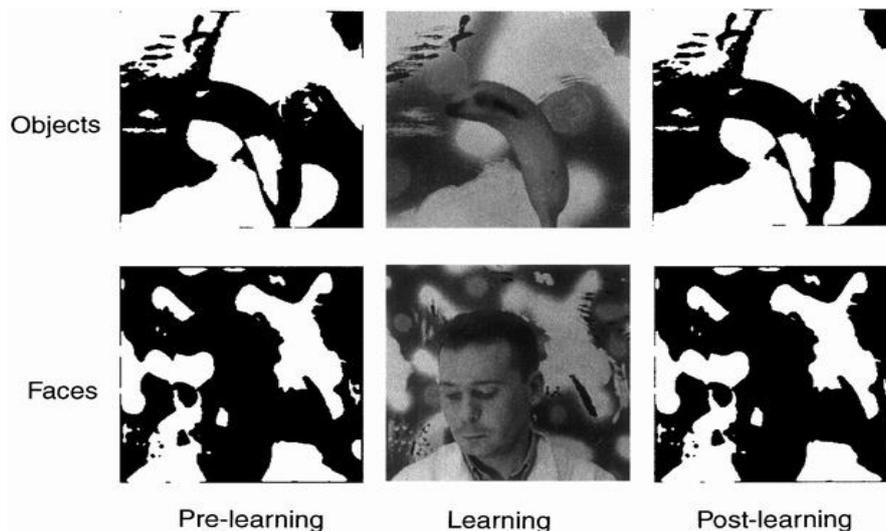


Abb. 6: Bilder von einem Objekt (Banane) und einem unbekanntem Gesicht (Mann) in der Binärversion (schwarz-weiß) sowie in der unverfälschten Version. Quelle: Dolan et al., 1997).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Dolan et al. anhand dieser Untersuchungen nachweisen konnten, dass das Wahrnehmungslernen von Gesichtern und Objekten die Aktivierung der inferotemporalen Areale fördert. Von diesen war bereits bekannt, dass sie bei der Erkennung der beiden dargestellten Stimulus-Kategorien beteiligt sind (Baylis & Rolls, 1987; Moran & Desimone, 1985).

Darüber hinaus konnten Dolan et al. in Bezug auf das Erlernen von Gesichtern und Objekten eine erhöhte Aktivität der parietalen medialen sowie lateralen Gehirnregionen feststellen, die sowohl bei Wahrnehmungsprozessen (Posner & Petersen, 1990) als auch bei der Erzeugung mentaler Bilder (Fletcher et al., 1995) involviert sind.

In Anbetracht dieser Tatsache wurde die Hypothese aufgestellt, dass das Wahrnehmungslernen die Tendenz zeige, eine direkte Interaktion zwischen Gehirnarealen zu fördern, die bei der Erkennung von Gesichtern, bei der räumlichen Aufmerksamkeit, beim "feature binding" und bei der Merkfähigkeit involviert sind.

Dolan et al. haben diese Interpretation vorgeschlagen, da der laterale parietale Cortex bei der räumlichen Aufmerksamkeit und der Integration der Merkmale, die zur räumlichen Darstellung der Reize führen, beteiligt ist (Friedman-Hill et al., 1995).

Außerdem scheint der mediale parietale Cortex (Precuneus) im Zusammenhang mit der visuellen

Vorstellungskraft zu stehen, die wiederum an den mnestischen Prozess der Merkfähigkeit gebunden ist (Fletcher et al., 1995).

In einer weiteren Studie von Giovannelli et al. (2010) wurde die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) als Interferenz-Technik eingesetzt, um die Rolle des parietalen Cortex bei neuronalen Prozessen, die für den Eureka-Effekt verantwortlich zeichnen, zu bewerten. Die Ergebnisse bestätigten die Hypothese, dass der parietale Cortex vornehmlich in jene Prozesse involviert ist, die das Wahrnehmungslernen betreffen.

## **3. Materialien und Methoden**

### **3.1 Einleitung**

Diese Arbeit ist aus der Intention heraus entstanden, eine spezifische kognitive Funktion zu analysieren, die im Zusammenhang mit der Bipolaren Störung bis heute noch nicht untersucht worden ist. Es handelt sich dabei um den Eureka-Effekt: Eine Form des schnellen und dauerhaften Wahrnehmungslernens.

Die Analyse der dazu vorhandenen Literatur hat deutlich gemacht, dass bestimmte kognitive Defizite mit allen Phasen der Erkrankung, inklusive der Euthymie, assoziiert sind (Bora et al., 2009).

Darauf aufbauend konnte gezeigt werden, dass das Auftreten derselben Defizite bei gesunden Angehörigen dazu geführt hat, bestimmte neurokognitive Dysfunktionen als potentielle Endophänotypen der Bipolaren Störung in Erwägung zu ziehen (Glahn et al., 2004).

Um als Endophänotypen definiert werden zu können, müssen die Defizite die von Gottesman und Gould (2003) aufgestellten Kriterien erfüllen: Sie müssen erblich, mit der Erkrankung assoziiert und unabhängig vom klinischen Stadium vorhanden sein. Sie müssen auch bei den Angehörigen der Erkrankten auftreten, wobei zu erwarten ist, dass die zu messenden Ergebnisse zwischen Erkrankten und der Kontrollgruppe liegen. Das Wahrnehmungslernen (Eureka-Effekt) erforscht auf spezifischere Art und Weise bestimmte neurokognitive Funktionen, wie die räumliche Wahrnehmung, das Gedächtnis, die Integration der Merkmale sowie die visuelle Vorstellungskraft (Fletcher et al., 1995).

Das Wahrnehmungslernen stellt sich für diese Arbeit somit als ein wertvolles Untersuchungsinstrument dar: Zunächst um bestimmte kognitive Eigenschaften in bipolar euthyme Patienten detailliert zu analysieren und um abschließend evaluieren zu können, ob es sich dabei um intrinsische Eigenschaften der Bipolaren Störung handelt oder nicht.

Zusätzlich wurden gesunde Angehörige ersten Grades in die Studie aufgenommen, um feststellen zu können, ob das Wahrnehmungslernen als potentieller Endophänotyp in Frage kommt. Die Versuchspersonen wurden darüber hinaus einer "klassischen Testbatterie" mit verschiedenen neurokognitiven Tests ausgesetzt, um die Integrität bestimmter kognitiver Funktionen zu verifizieren.

## 3.2 Studienteilnehmer

Das Studienmodell beinhaltet drei verschiedene Gruppen:

1. Eine Gruppe bestehend aus 29 Patienten mit der Diagnose einer Bipolaren Störung, die von einem Facharzt gemäß den Kriterien des DSM-IV diagnostiziert worden ist (14 Frauen, 15 Männer).
2. Eine Gruppe bestehend aus 14 nicht erkrankten Angehörigen ersten Grades der oben genannten Patienten (8 Frauen, 6 Männer).
3. Eine Gruppe bestehend aus 27 gesunden und nicht mit Erkrankten verwandten Kontrollpersonen (18 Frauen, 9 Männer).

Bei allen StudienteilnehmerInnen wurde das halb-strukturierte Interview (SKID1) gemäß den Kriterien des DSM-IV verwendet, um die Diagnose der Bipolaren Störung zu verifizieren (Patientengruppe), und um das Vorliegen von Störungen auf der Achse I auszuschließen (Angehörigengruppe, Kontrollgruppe).

Die Altersspanne reichte von 18 bis 70 Jahren mit einem Altersmittelwert von 44,7 Jahren bei den Patienten, 42,8 Jahren bei den Kontrollpersonen und 44,8 Jahren bei den Angehörigen.

Es wurde sichergestellt, dass es sich bei den Teilnehmer um sogenannte "naive" Versuchspersonen handelte, das heißt sie kannten das spezielle Ziel der Studie nicht und wurden erst nach Beendigung der Untersuchung über die zugrundeliegende Hypothese informiert.

Was die Patienten betrifft, waren bei der Testdurchführung 26 Versuchspersonen in pharmakologischer Behandlung mit Psychopharmaka (Stimmungsstabilisatoren, Antipsychotika, Antidepressiva, Benzodiazepine). Zwei Versuchspersonen waren nicht in pharmakologischer Behandlung, von denen eine Versuchsperson noch nie Psychopharmaka genommen hatte.

Außerdem befanden sich alle Patienten bei der Testdurchführung in der euthymen Phase und wiesen somit keine akuten Krankheitssymptome auf. Eine Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war, dass der Patient vor Testbeginn eine mindestens zwei Monate andauernde euthyme Phase erlebt hatte. Für die Klassifikation der Krankheitsphasen zu klassifizieren wurden folgende diagnostische Messverfahren verwendet: Young Mania Rating Scale (YMRS) um aktuelle manische Symptome auszuschließen, sowie die Hamilton Depression Rating Scale um ein durch

eine aktuelle depressive Episode bedingtes Leistungsdefizit auszuschließen (HDRS).

Die Inklusionskriterien lauteten wie folgt: eine Punktzahl von 12 oder weniger als 12 auf der YMRS sowie eine geringere Punktzahl als 7 auf der HDRS.

Die Studienteilnehmer rekrutieren sich aus einem Patientenkollektiv aus Florenz (Italien) sowie Berlin (Deutschland). Es wurde jeweils eine der Landessprache angepasste Version der Testungen benutzt.

Neben der Voraussetzung einer Bipolaren Störung gemäß den Kriterien des DSM-IV galten für die Patienten folgende Ausschlusskriterien:

- 1) Diagnose einer anderen Achse-1 Störung (mit Ausnahme von Angststörungen und Substanzmissbrauch in der Vergangenheit)
- 2) Vorliegen einer neurologischen Erkrankung oder Störung, die die kognitiven Funktionen betreffen konnte
- 3) Intelligenzminderung
- 4) Alter < 18 Jahre oder > 70 Jahre.

### **3.3 Visuelle Stimuli**

Es wurden insgesamt 41 Bilder ausgewählt: In der Lernphase wurden insgesamt 33 Bilder als sogenannte “Triples“ gezeigt. Davon waren 24 “Triples“ kongruente Sequenzen (verfälschtes Bild – unverfälschtes Bild – nochmals verfälschtes Bild). 9 “Triples“ waren inkongruente Sequenzen (verfälschtes Bild – anderes unverfälschtes Bild – nochmals verfälschtes Bild) um automatische Antworten zu vermeiden. In der verzögerten Antwort wurden erneut die verfälschten Bilder der Lernphase gezeigt, diesmal jedoch ohne Hilfestellung durch das unverfälschte Bild und zusätzlich 8 Bilder welche nicht in der Lernphase gezeigt worden waren und somit als Distraktoren dienten. Von den 24 kongruenten “Triples“ stellten 13 Tiere dar, die verbleibenden 11 hingegen zeigten Objekte.

Für die Erzeugung der Bilder waren die folgenden Schritte notwendig:

- Die Farbbilder wurden am Computer mithilfe des Programms Adobe Photoshop CS4

bearbeitet.

- Die Farbpalette der einzelnen Bilder wurde zunächst in Grauwerte umgewandelt und das Bild damit leicht unscharf.
- Jedes Graustufenbild wurde schließlich auf eine dichotome Verteilung reduziert, indem ein mittlerer Helligkeitswert als Schwellenwert bestimmt wurde. Anschließend wurden die Punkte unterhalb des Schwellenwerts in Schwarz umgewandelt und die Punkte oberhalb des Schwellenwerts in Weiß. Das Ergebnis ist ein so genanntes “Binärbild”.

Folglich hat der Prozess der Binarisierung aus einem Graustufenbild ein Bild in zwei Tonalitäten (weiß und schwarz) erzeugt (Abbildung 7).



Abb. 7: Links das Graustufenbild und rechts das korrespondierende Binärbild

Es folgen weitere Motive, die bei dem Experiment verwendet wurden:

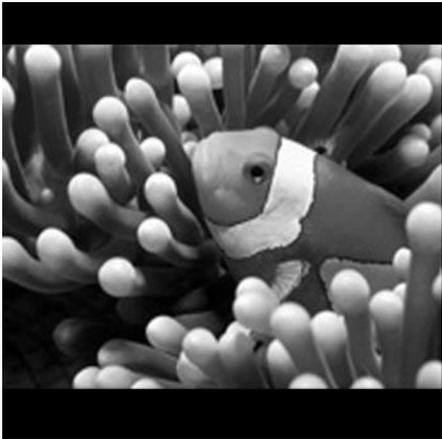




Abb. 8: Links das Graustufenbild und rechts das korrespondierende Binärbild

Die Stimuli wurden so ausgewählt, dass die prozentuale Wahrscheinlichkeit das Motiv anhand des Binärbilds zu erkennen nicht höher als bei 15% lag.

### 3.4 Neurokognitive Testung

Die neurokognitiven Funktionen wurden mithilfe einer Testbatterie untersucht, wobei die ausgewählten Testverfahren zur Evaluation verschiedener neurokognitiver Bereiche dienen: Verbales Lernen und verbales Gedächtnis, visuelles Gedächtnis, selektive Aufmerksamkeit, visuell-räumlich-konstruktive Fähigkeiten, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (processing speed), „Response Inhibition“, Shifting-Fähigkeit (set shifting) und Wortflüssigkeit. Die Testbatterie bestand aus folgenden neurokognitiven Tests:

#### A. Verbales Lernen und verbales Gedächtnis: Rey Auditory verbal learning test

Mit dem Test können die verbale Wiedererkennungslleistung und die Lernleistung erfasst werden. Der Test besteht aus fünf Lerndurchgängen, wobei dem Patienten eine Liste mit 15 Wörtern vorgelesen wird, die unmittelbar anschließend vom Patienten wiedergegeben werden soll. Die Merkfähigkeit wird nach 15 Minuten überprüft. Der Testleiter schreibt die Wörter in der Reihenfolge auf, in der der Patient sie wiedergegeben hat.

Wenn der Patient sagt, dass er sich an keine weiteren Wörter erinnern kann, liest der Testleiter dem Patienten die Liste mit einer abschließenden Anweisung vor. Diese lautet: „Wenn ich mit dem Vorlesen der Liste fertig bin, möchte ich, dass Sie alle Wörter aufsagen, an die Sie sich erinnern können, auch diejenigen Wörter, die vorher gesagt wurden“ (Rey, 1964).

#### B. Visuelles Gedächtnis und die visuell-räumlich-konstruktiven Fähigkeiten: Rey-figur-Test

Der Test untersucht unterschiedliche Fähigkeiten, wie z.B. die Organisation von visuellen Wahrnehmungen und das visuell-räumliche Langzeitgedächtnis des Patienten. Es handelt sich um eine komplexe Figur, die aus geometrischen Elementen ohne Bedeutungszusammenhang besteht und auch an kein reales Objekt erinnert. Die Testperson wird aufgefordert, eine möglichst genaue Kopie der gezeigten komplexen geometrischen Figur zu erstellen. Nach 10 Minuten wird der Teilnehmer gebeten, aus dem Gedächtnis heraus die Figur ein zweites Mal aufzuzeichnen.

Die Auswertung berücksichtigt sowohl die Anzahl der erinnerten Elemente als auch ihre korrekte Form und Platzierung. Für das Bewerten der Zeichnung wird die Figur in 18 Elemente unterteilt,

an die sich die Teilnehmer erinnern sollten. Zwei Punkte werden verteilt, wenn ein Element korrekt wiedergegeben wurde. War ein Element nicht richtig platziert oder unkorrekt wird je nach Fehler eine Zwischenpunktzahl vergeben. Wenn ein Element vollkommen fehlte, werden 0 Punkte notiert (Rey, 1964).

#### C. Selektive Aufmerksamkeit: Test der Aufmerksamkeits-Matrizen

Der Testperson werden drei Matrizen vorgelegt. Jede Matrize besteht aus 13 Zeilen, wobei in jeder Zeile die Zahlen 0 bis 9 unsystematisch angeordnet sind. Die Testperson muss die Zahlen durchstreichen, die am oberen Rand der jeweiligen Matrize stehen ("5" bei I, "2-6" bei II, "1-4-9" bei III). Die Matrizen werden der Testperson in der Reihenfolge ihres Schweregrads vorgelegt, wobei mit der einfachsten begonnen wird. Die Höchstdauer für die Bearbeitung einer Matrize liegt bei 45 Sekunden, allerdings ist es der Testperson erlaubt, die Aufgabe zu beenden, falls die Zeit nicht ausreichen sollte. Falls die Testperson weniger als 45 Sekunden benötigt, wird die Bearbeitungszeit am unteren Rand der Matrize notiert. Bei der Auswertung wird die Anzahl der korrekten Antworten errechnet (range 0–60 bei allen drei Matrizen zusammen), die Anzahl der Fehlantworten (range 0–270 bei allen drei Matrizen zusammen) sowie die Auslassungen (0–60). Der Durchschnitt der richtigen Antworten liegt bei 47,39 (Standardabweichung 9,76) (Spinnler e Tognoni, 1987).

#### D. Kognitive Flexibilität, Shifting-Fähigkeit und geteilte Aufmerksamkeit: Trail Making Test oder TMT-A TMT-B

Beim TMT wird die Fähigkeit räumlicher Planung mithilfe einer visomotorischen Aufgabenstellung gemessen. Der TMT besteht aus zwei Teilen, A und B. Die richtige Ausführung von Teil A erfordert eine entsprechende visuelle Verarbeitungsfähigkeit, das Wiedererkennen von Zahlen, die Kenntnis und Wiedergabe von Zahlensequenzen sowie motorische Geschwindigkeit. Die richtige Ausführung von Teil B erfordert neben den bereits genannten Fähigkeiten, eine kognitive Flexibilität und eine durchschnittliche Shifting-Fähigkeit. Die Zeitunterschiede zwischen den beiden Testteilen (B – A) sind ein weiteres Indiz für die kognitive Flexibilität sowie

die Shifting-Fähigkeit. Teil A: Die Testperson muss die Zahlen von 1 bis 25 in aufsteigender Reihenfolge so schnell wie möglich miteinander verbinden. Falls die Testperson einen Fehler macht, muss dieser sofort vom Testleiter korrigiert werden (dies verlängert die Testdauer und führt damit zu einer geringeren Punktzahl). Bevor der eigentliche Test beginnt, muss sich der Testleiter davon überzeugen, dass die Testperson die Aufgabenstellung verstanden und den Vortest (Zahlen von 1 bis 8 miteinander verbinden) bestanden hat. Teil B: Test zur visuell-räumlichen geteilten Aufmerksamkeit. Der Testperson wird ein Blatt Papier mit Nummern und Buchstaben vorgelegt, die unsystematisch angeordnet sind. Um den Test durchzuführen, muss die Testperson zwei Aufgaben gleichzeitig erledigen: Die Buchstaben A bis L, sowie die Zahlen 1 bis 13 sollen alternierend in jeweils aufsteigender Reihenfolge miteinander verbunden werden. Die korrekte Reihenfolge lautet: 1-A-2-B-3-C- usw. Auch in diesem Fall ist es notwendig, sich davon zu überzeugen, dass die Testperson die Aufgabenstellung verstanden und den Vortest bestanden hat. Im Vortest muss die Testperson die Zahlen von 1 bis 4 und die Buchstaben von 1 bis D miteinander verbinden.

Auswertung: Die Punktzahl errechnet sich aus den Sekunden, die die Testperson für die Bearbeitung benötigt. Dabei werden 3 Ergebnisse notiert: Teil A, Teil B, Differenz B – A). Die für die beiden Testteile erhaltenen Rohwerte müssen an Alter und Schulbildung angepasst werden. (Reitan, 1958).

#### E. Visuelle Aufmerksamkeit und „Response Inhibition“: Stroop Color Word Interference Test

Es handelt sich hierbei um ein einfach durchführbares und schnelles Testverfahren: Für die Aufgabenstellung werden 5 Minuten benötigt. Der Test gliedert sich in drei Untertests. Die Testperson wird gebeten, eine Liste mit Namen von Farben zu lesen, die Farben einzelner Farbflecken zu benennen, die Farbe zu nennen, in welcher der Name einer Farbe (also das die Farbe bezeichnende Wort) gedruckt ist. Ein Beispiel: Wenn das Wort „Grün“ in gelb geschrieben wurde, dann lautet die richtige Antwort „Gelb“. Der Test basiert auf einem von Stroop vor mehr als fünfzig Jahren beschriebenen Effekt (Stroop, 1935): Wer den Namen einer Farbe nennt, benötigt dafür länger als die Bezeichnung einer Farbe abzulesen.

#### F. Wortflüssigkeit: Test zur phonetischen Flüssigkeit

Bei diesem Test wird der Zugang zum phonologischen Wortschatz untersucht. Der Testleiter fordert den Patienten auf, innerhalb von einer Minute die größtmögliche Anzahl an Wörtern aufzusagen, die mit einem speziellen Buchstaben beginnen (zum Beispiel: F, P, L). Es sind keine Eigennamen oder abgeleitete Wörter erlaubt, wie zum Beispiel: Haus-Häuschen (Benton, 1968).

### **3.5 Versuchsprotokoll**

Die Studienteilnehmer wurden gebeten, sich mit einem Abstand von 57 Zentimetern vor einen 17 Zoll-Computerbildschirm zu setzen, auf dem die Bilder angezeigt wurden (Auflösung: 1024 x 768 Pixel, Bildwiederholfrequenz: 85 Hz). Die Bewertung der Testpersonen fand in zwei Versuchsphasen mit einem Abstand von 30 Minuten statt (Abbildung 17). In der ersten Phase, der Lernphase, wurde der Testperson jedes Binärbild vor und direkt im Anschluss an das damit korrespondierende, unverfälschte Bild gezeigt, um auf diese Weise den Eureka-Effekt hervorzurufen (Ahissar & Hochstein, 2004; Dolan et al., 1997). Das Binärbild, auf den ersten Blick nicht erkennbar, wird für die Testperson sichtbar nachdem das korrespondierende, nicht binarisierte Bild gesehen wurde. Das Binärbild wurde der Testperson zwei Sekunden lang gezeigt, dann folgte das Graustufenbild für 500 ms und dann ein weiteres Mal für zwei Sekunden die binarisierte Bildversion. Die Testperson wurde gebeten, sobald sie das Bild erkannt hatte, dieses sofort zu benennen. Daraufhin wurde der Testperson eine Rückmeldung gegeben, ob die Antwort richtig war. Nach 30 Minuten wurden die bereits in der Lernphase vorgelegten 24 Binärbilder mit Gesichtern und Tieren erneut gezeigt. Dieses Mal jedoch ergänzt durch acht neue visuelle Stimuli (Distraktoren), die ebenfalls binarisierte Bilder darstellten. Diese Bilder wurden für zwei Sekunden gezeigt, wobei die Testpersonen aufgefordert wurden, die Motive erneut zu identifizieren (verzögerte Antwort). Vor dem Versuchsbeginn wurde ein Training mit einer Reihe von „Bild-Triples“ absolviert, um die Testperson mit der Prozedur vertraut zu machen. Die folgende Abbildung stellt die Versuchsprozedur beispielhaft dar:

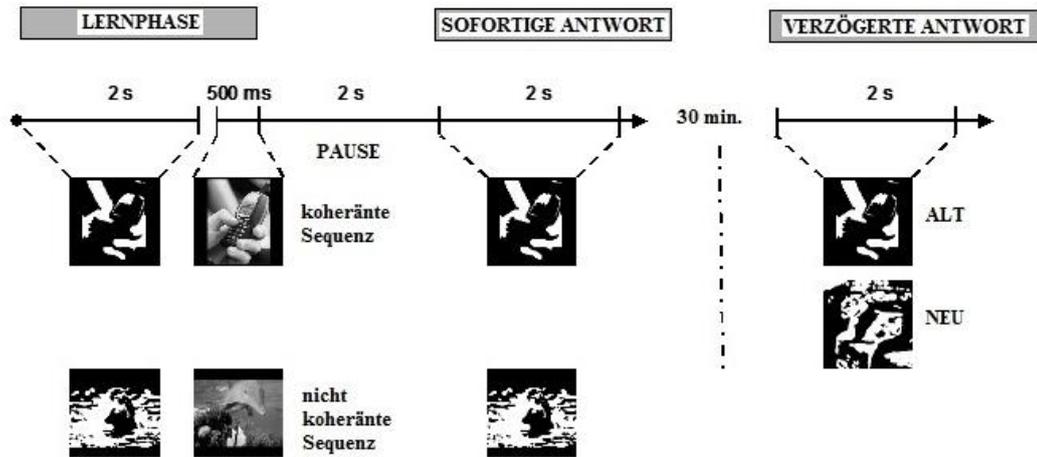


Abb. 9: Versuchsprozedur der durchgeführten Tests

In den 30 Minuten zwischen der Lernphase und der Überprüfung des Erlernten wurden die Testpersonen einer neurokognitiven Bewertung anhand der zuvor dargestellten Tests unterzogen. Die Reihenfolge, in der die Tests durchgeführt wurden, war bei allen Probanden identisch.

### 3.6 Datenerhebung

Bei jeder Durchführung wurde der Eureka-Effekt evaluiert, indem sofort erkannte Binär-Bilder ohne Darstellung des korrespondierenden unverfälschten Bildes aussortiert wurden.

Wenn die Aufgabe des Wiedererkennens zwei Sekunden nach der Präsentation der unmodifizierten Bilder erfolgte (sofortige Antwort), dann wurde der prozentuale Anteil der korrekt erkannten Figuren errechnet (Genauigkeit), um die Leistungsergebnisse zu evaluieren.

30 Minuten nach der Lernphase hingegen (verzögerte Antwort), wurde die Genauigkeit beim Wiedererkennen der verfälschten Bilder durch den prozentualen Anteil der zuvor erkannten Figuren bei der sofortigen Antwort ausgedrückt.

Die erhobenen Daten wurden mithilfe der Varianzanalyse (ANOVA) für wiederholte Messungen verschiedener Faktoren (two-way repeated) ausgewertet, mit GRUPPE (3 Niveaus/Ebenen: Patienten, Kontrollpersonen, Angehörige) als Faktor *between subjects* und ANTWORTPHASE (2 Niveaus/Ebenen: sofortige Antwort und verzögerte Antwort) als Faktor *within-subject*. Wenn der F-Wert signifikant war, wurden Post-hoc-Tests durchgeführt (multiple Vergleiche von Bonferroni). Bei allen Analysen lag das Signifikanzniveau bei  $P < 0,05$ .

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Eureka-Effekt

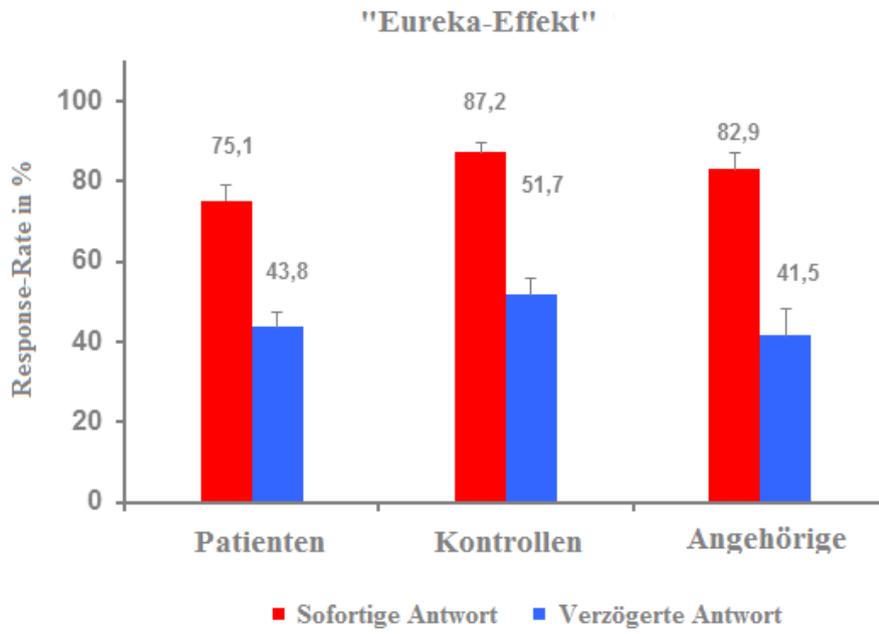


Abb. 10: Vergleich zwischen Patienten, Kontrollpersonen und Angehörigen in der Lernphase (sofortige Antwort) und in der 30 Minuten später durchgeführten Überprüfung des Erlernten (verzögerte Antwort).

Was die klinischen und demographischen Unterschiede betrifft, sind bei den drei Gruppen keine signifikanten Differenzen hinsichtlich Durchschnittsalter, Verteilung der Geschlechter und Bildungsstand sichtbar geworden. Alle Patienten befanden sich während der Durchführung des Tests in der euthymen Phase.

Die Varianzanalyse für wiederholte Messungen ANOVA (two-way-repeated) hat einen statistisch signifikanten Effekt des einzelnen Faktors *within-subject* (ANTWORTPHASE) ( $F = 191.235$ ,  $P < 0.001$ ) und des einzelnen Faktors *between subjects* (GRUPPE) ( $F = 3.483$ ,  $P = 0.036$ ) aufgezeigt. Die Interaktion zwischen den beiden Faktoren "Antwortphase" x "Gruppe" hat statistisch keinen signifikanten Effekt ( $F = 1.147$ ,  $P = 0.324$ ).

Post-hoc-Vergleiche von Bonferroni haben gezeigt, dass der prozentuale Anteil der von bipolaren Patienten korrekt erkannten Binärbilder im Vergleich zu den Kontrollpersonen unabhängig von der Antwortphase (direkt oder verzögert) signifikant niedriger ist ( $P=0.035$ ).

Der Mittelwert der erkannten Binärbilder war bei der Gruppe der Angehörigen im Vergleich zu den Kontrollpersonen niedriger, wobei sich dieser Effekt deutlicher bei der verzögerten Antwort zeigte. Diese Differenz weist jedoch statistisch gesehen keine Signifikanz auf ( $P=0.394$ ). Auch beim Vergleich zwischen Patienten und Angehörigen resultierte keine statistisch signifikante Differenz.

Wir können somit feststellen, dass die Leistungsfähigkeit der Patienten bei dieser Aufgabe des Wahrnehmungslernens insgesamt niedriger war als bei der Kontrollgruppe. Bei der sofortigen Antwort haben die Patienten, nachdem ihnen das Graustufenbild vorgelegt worden war, das Binärbild in einer prozentual geringeren Anzahl von Fällen erkannt. Das bedeutet, dass sie einen geringeren Anteil an "Eureka-Effekten" aufweisen.

Dies gilt auch für die verzögerte Antwort, bei der die zuvor gesehenen Binärbilder erneut gezeigt wurden. Dort war der Anteil der wiedererkannten Bilder im Vergleich zu denjenigen Bildern, bei denen der Eureka-Effekt in der ersten Lernphase eingetreten war, niedriger als bei den Kontrollpersonen.

Wenn man die beiden Antworten, die sofortige und die verzögerte Antwort, zwischen den Patienten und den Kontrollpersonen miteinander vergleicht, stellt man fest, dass die Differenz zwischen den beiden Gruppen bei der sofortigen Antwort eindeutiger (75,1 % für die Patienten vs. 87,2 % für die Kontrollpersonen) als bei der verzögerten Antwort (43,8 % für die Patienten vs. 51,7 % für die Kontrollpersonen) ausfällt.

Obwohl der Vergleich zwischen Angehörigen und Patienten sowie zwischen Angehörigen und

Kontrollpersonen keine signifikanten Differenzen erzielte, lässt sich trotzdem erkennen, dass die Leistungsfähigkeit von gesunden Angehörigen ersten Grades der untersuchten Patienten bei der sofortigen Antwort auf einem intermediären Niveau zwischen Patienten und Kontrollpersonen anzusiedeln ist. Während die Angehörigen bei der verzögerten Antwort eine schlechtere Leistungsfähigkeit im Vergleich zu den Patienten und somit auch zu den Kontrollpersonen aufweisen.

Genauer gesagt beträgt der prozentuale Anteil der erkannten Binärbilder bei den Angehörigen während der Lernphase 82,9 %. Dieser Wert liegt näher an den 87,2 % der erkannten Bilder bei den Kontrollpersonen als an den 75,1 % der erkannten Bilder bei den Patienten.

Auf der anderen Seite wurden in der verzögerten Phase von den Angehörigen 41,5 % der Bilder erkannt. Dabei handelt es sich um einen niedrigeren Erkennungswert als bei den Kontrollpersonen (49,8 %) und als bei den Patienten (43,8 %).

## 4.2 Neurokognitive Tests

Die unten stehende Tabelle (Tab. 2) fasst die Ergebnisse der Patienten, der Kontrollpersonen und der Angehörigen bei den neurokognitiven Tests zusammen. Die von den drei Gruppen bei den neuropsychologischen Tests erzielten Punktzahlen wurden mittels “one-way ANOVA with Group (3 levels) as between-subjects factor” verglichen.

	<b>Patienten (n = 29)</b>	<b>Kontroll- personen (n = 26)</b>	<b>Angehörige (n = 14)</b>	<b>p*</b>
<b>Alter</b>	44.7 ± 10.7	42.8 ± 13.8	44.8 ± 16.7	
<b>15 Wörter von Rey</b>				
Sofortige Erinnerung	39.0 ± 13.7	44.1 ± 8.0	42.3 ± 12.2	0,253
Zeitversetzte Erinnerung	8.8 ± 2.9	9.2 ± 2.6	8.6 ± 3.1	0,811
<b>Komplexe Figur von Rey</b>				
Kopie	31.7 ± 3.3	32.8 ± 1.7	32.5 ± 2.3	0,269
Recall	15.4 ± 8.4	20.6 ± 5.4	20.0 ± 4.9	<b>0.012**</b>
<b>Trail Making Test</b>				
Punktzahl A	42.8 ± 15.4	38.9 ± 11.3	43.8 ± 11.6	0,434
Punktzahl B	100.2 ± 31.3	103.8 ± 29.1	93.3 ± 29.5	0,593
Punktzahl B-A	57.1 ± 22.9	64.6 ± 25.6	50.9 ± 24.7	0,230
<b>Stroop-Test</b>				
Korrekte Antworten	26.1 ± 16.6	23.9 ± 9.8	26.3 ± 16.8	0,813
<b>Fehler</b>	1.3 ± 1.2	1.2 ± 1.1	1.2 ± 1.6	0,988
<b>Aufmerksamkeits-Matrizen</b>	44.1 ± 5.3	45.1 ± 4.0	46.7 ± 7.3	0,334
<b>Wortflüssigkeit</b>	38.1 ± 11.3	42.0 ± 10.3	39.6 ± 16.0	0,490
* Einfache Varianzanalyse (ANOVA) für unabhängige Stichproben				
**Post-hoc-Test mit Korrektur von Bonferroni: Patienten vs. Kontrollpersonen, P =0.015.				

Tab. 2 Vergleich der Ergebnisse bei den neurokognitiven Tests zwischen Patienten, Kontrollpersonen und Angehörigen

Post-hoc-Vergleiche von Bonferroni haben gezeigt, dass die Leistung der Patienten bei der Reproduktion der Rey-Figur aus dem Gedächtnis im Vergleich zu den Kontrollpersonen statistisch niedriger war ( $p = 0,012$ ).

Bei den weiteren Tests konnten keine signifikanten Differenzen zwischen Patienten und Kontrollpersonen ausgemacht werden. Damit stehen unsere Ergebnisse im Gegensatz zu einigen anderen Studien, die Differenzen zwischen Patienten und Kontrollpersonen in den folgenden Domänen ausfindig machen konnten: Verbales Lernen und verbales Gedächtnis, Exekutivfunktionen, Arbeitsgedächtnis.

## 5. Diskussion

Anhand der Analysen ist deutlich geworden, dass viele Studien für eine Assoziation der neurokognitiven Dysfunktion mit der Bipolaren Störung sprechen. Insbesondere konnte festgestellt werden, dass diese Defizite nicht nur in den akuten Krankheitsphasen der Manie (Clark et al., 2001) und der Depression (Borkowska et al., 2001), sondern auch in den beschwerdefreien Phasen vorliegen (Glahn et al., 2004). Savitz legte in einem Bericht dar, dass in 37 von 40 Untersuchungen bei euthymen bipolaren Patienten kognitive Dysfunktionen festgestellt worden waren (Savitz et al., 2005).

Des Weiteren konnten mittels eines Vergleichs der kognitiven Funktionsfähigkeiten bipolarer Patienten mit ihren gesunden Angehörigen, auch bei den Angehörigen in einigen der kognitiven Bereiche eine Beeinträchtigung festgestellt werden, wenn auch in geringerer Weise als bei den erkrankten Familienmitgliedern (Glahn et al., 2004; Zalla et al., 2004; McDonough et al., 2002). Folglich wurden einige dieser Defizite als potenzielle Endophänotypen der Bipolaren Störung vorgeschlagen, da sie alle Kriterien erfüllen, die nach Gottesman und Gould (2003) für die Identifizierung eines Endophänotypen notwendig sind. Im Folgenden werden diese Kriterien nochmals kurz zusammengefasst: Der Endophänotyp sollte mit der Erkrankung in der Population assoziiert sein. Er sollte stadienunabhängig sein und sowohl in den Krankheitsphasen als auch in der Euthymie vorkommen. Er muss vererbbar sein und innerhalb von Familien mit der Erkrankung zusammen vererbt werden. In den Familien sollten die von der Störung Betroffenen eine höhere Beeinträchtigung als die gesunden Familienmitglieder aufweisen. Von der Erkrankung nicht betroffene Angehörige sollten ebenfalls eine erhöhte Assoziation mit dem Endophänotyp aufweisen als die Allgemeinbevölkerung. Der Endophänotyp kann somit als ein intrinsisches Merkmal der Krankheit definiert werden, der in der intermediären Position zwischen Gen und Krankheit angesiedelt ist und die genetische Analyse der Störung erleichtert (Gottesman & Gould, 2003). Glahn et al (2004) zeigten auf, welche neurokognitiven Defizite diese Kriterien bis dato tatsächlich erfüllten. Nach dem aktuellen Wissensstand zu urteilen, erfüllen die Exekutivfunktionen, das Arbeitsgedächtnis, das verbale Lernen und das verbale Gedächtnis die von Gottesman und Gould aufgestellten Kriterien und wurden somit als Endophänotypen für die Bipolare Erkrankung vorgeschlagen.

Darüber hinaus wurden weitere kognitive Funktionen als Endophänotypen vorgeschlagen, für die

jedoch noch die notwendigen Belege fehlen. Um diese Hypothesen zu verifizieren, bedarf es noch weiterer Untersuchungen vor allem in den folgenden kognitiven Domänen: Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, das Arbeitsgedächtnis, die Daueraufmerksamkeit, das visuelle Lernen und das visuelle Gedächtnis sowie die visuell-räumlich-konstruktiven Fähigkeiten (Rubinstzejn et al, 2000; El-Badri et al., 2001; Dixon et al., 2004; Frantom et al.,2007).

In der vorliegenden Arbeit wurde eine spezifische kognitive Funktion analysiert, die bis heute noch nicht im Zusammenhang mit der Bipolaren Störung untersucht worden ist: das Wahrnehmungslernen.

Das Wahrnehmungslernen zeigt sich durch eine Verbesserung der Leistung bei spezifischen Wahrnehmungsaufgaben, die durch Training hervorgerufen wird (Ahissar & Hochstein, 2004; Fahle & Poggio, 2002; Fiorentini & Berardi, 1980; Gibson, 1969). Bereits eine einzelne Reizdarbietung, wenn sie ausreichende Informationen enthält, kann die Wahrnehmung auf schnelle und dauerhafte Weise verändern und damit das Lernen erleichtern (Ahissar & Hochstein, 1997; Dolan et al., 1997). Die Auswirkung einer einzelnen Reizdarbietung auf die Wahrnehmungsfähigkeit wurde schließlich als Eureka-Effekt definiert (Ahissar & Hochstein, 1997, 2004). Diese Form des schnellen und dauerhaften Wahrnehmungslernens ereignet sich in jenem Moment, in dem ein auf den ersten Blick nicht erkennbares Motiv nach einer einzigen Darbietung des Originalbildes für den Betrachter sichtbar wird (Dolan et al.,1997; Tovee, Rolls, & Ramachandran, 1996). Das Wahrnehmungslernen (Eureka-Effekt) wurde als Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Studie ausgewählt, da es bestimmte neurokognitive Funktionen auf spezifische Weise kennzeichnet, wozu die räumliche Aufmerksamkeit, das Gedächtnis, die Integration der Merkmale und die visuelle Vorstellungskraft zählen.

In diesem Zusammenhang ist die enge Verbindung zwischen der visuellen Vorstellungskraft und der Kreativität von besonderem Interesse. In der Literatur gibt es zahlreiche Belege für eine “enhanced creativity” bei der Bipolaren Störung (Jamison, 1993; Santosa et al., 2007; Simeonova et al., 2005). Wenn man jedoch davon ausgeht, dass die Kreativität selbst aus einer affektiven Komponente (Jamison, 1993) sowie aus einer kognitiven Komponente (Barron and Harrington, 1981) besteht, wie lassen sich dann die neurokognitiven Defizite zu erklären, die sowohl mit der akuten sowie mit euthymischen Phase der Bipolaren Störung assoziiert sind (Savitz et al., 2005)?

Das Wahrnehmungslernen stellte in diesem Zusammenhang ein nützliches Untersuchungsinstrument dar, um einerseits die zu Grunde liegende kognitive Leistungsfähigkeit, wie die räumliche Aufmerksamkeit, das Gedächtnis und das “feature binding” sowie andererseits die visuelle Vorstellungskraft, die eine gute kreative Kompetenz voraussetzt, zu erforschen.

Es ist deutlich geworden, dass die Patienten anhand der Testaufgabe des schnellen Wahrnehmungslernens (Eureka-Effekt) eine insgesamt schlechtere Leistungsfähigkeit im Vergleich zu der Kontrollgruppe aufwiesen. Eine relevante Differenz zeigte sich besonders bei der sofortigen Antwort mit einer Abweichung von 12,1 % sowie einer etwas geringeren, aber immer noch relevanten Differenz bei der verzögerten Antwort (Anteil der nach 30 Minuten wiedererkannten Bilder) mit einer Abweichung von 7,9%.

Diese Gegebenheit scheint jedoch aufgrund eines spezifischen Aufmerksamkeitsdefizits nicht haltbar zu sein, da die neurokognitiven Testergebnisse, die die selektive Aufmerksamkeit (Zahlen-Matrizen) und die geteilte Aufmerksamkeit (Trail Making Test) bestimmen, keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen aufweisen. Es scheint somit eine gewisse Spezifität für das schnelle Wahrnehmungslernen vorzuliegen. Falls sich dieses Ergebnis bei einer zukünftigen Datenerhebung bestätigt und die bipolaren Patienten weiterhin eine schlechte Leistungsfähigkeit beim Eureka-Effekt aufweisen, wäre das erste Kriterium für die Eignung als Endophänotyp bestätigt: Der Endophänotyp sollte mit der Erkrankung in der Population assoziiert sein (Gottesman & Gould, 2003).

Bei den Angehörigen wurde deutlich, dass ihre Leistungsfähigkeit bei einer Testaufgabe zum schnellen Wahrnehmungslernen (Eureka-Effekt) im Hinblick auf die sofortige Antwort derzeit in einer intermediären Position zwischen den Patienten und den Kontrollpersonen anzutreffen ist. Bei der verzögerten Antwort hingegen war die Leistungsfähigkeit der gesunden Angehörigen niedriger als die ihrer kranken Verwandten, die wiederum schlechter als die Kontrollgruppe abgeschnitten haben.

Eine umfangreichere Datenerhebung könnte zukünftig einen detaillierten Vergleich der unterschiedlichen Leistungen der drei Gruppen untereinander ermöglichen. Falls sich diese vorläufigen Daten im Anschluss an weitere Studien bestätigen und die Angehörigen bei einer

Testaufgabe des schnellen Wahrnehmungslernens weiterhin eine intermediäre Performance aufweisen würden, wären somit einige wichtige Kriterien für die Eignung als Endophänotyp erfüllt.

In diesem Fall würde die schlechtere Leistung der gesunden Angehörigen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung das letzte Kriterium von Gottesman und Gould bestätigen, das wie folgt lautet: Das bei betroffenen Familienmitgliedern vorliegende Merkmal tritt bei gesunden Angehörigen häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung. Während die schlechtere Leistung der Patienten im Gegensatz zu ihren gesunden Angehörigen die gemeinsame Vererbung von Merkmal und Erkrankung bestätigen würde.

Des Weiteren sind die erreichten Punktzahlen bei der komplexen Rey-Figur von besonderem Interesse, die das visuelle Gedächtnis und die visuell-räumlich-konstruktiven Fähigkeiten analysiert: Die erhobenen Daten der Patienten waren dabei signifikant niedriger als die der gesunden Kontrollpersonen, während die erhobenen Daten der Angehörigen in einer intermediären Position zwischen Patienten und Kontrollpersonen zu finden sind.

In der vorhandenen Literatur gibt es bereits mehrere Hinweise auf ein Defizit im Bereich des visuellen Gedächtnisses bei der Bipolaren Störung. Ha et al. konnten belegen, dass eine Gruppe von Bipolar-I-Patienten eine signifikant schlechtere Leistung in der Durchführung der Rey-Figur erbrachten, als eine Gruppe von gesunden Kontrollpersonen (Ha et al., 2012). Eine weitere Studie konnte nachweisen, dass nicht nur bipolare Patienten sondern auch deren gesunden Kinder eine niedrigere Leistungsfähigkeit im Rey-Figure Test aufweisen (Maziade et al., 2010).

Die visuell-räumlich-konstruktiven Fähigkeiten sowie das visuelle Gedächtnis gelten somit bei der Bipolaren Störung als beeinträchtigte kognitive Funktionen (Morla et al, 2009; Bora et al, 2008) und die Bestätigung derselben Defizite bei gesunden Angehörigen der Patienten hat sie zu Endophänotyp-Kandidaten gemacht (Frantom et al., 2008).

Auch der Eureka-Effekt untersucht im Übrigen die räumliche Aufmerksamkeit und das visuelle Gedächtnis. Daher steht die niedrigere Leistungsfähigkeit in diesen Domänen beim Rey-Figuren-Test im Zusammenhang mit der schlechteren Performance der Patienten beim Eureka-Effekt.

Was die Angehörigen betrifft, so können wir anhand der Ergebnisse festhalten, dass sie bei der Reproduktion aus dem Gedächtnis der komplexen Rey-Figur ein Ergebnis erzielten, dass

wesentlich näher an dem Ergebnis der Kontrollpersonen liegt und darüber hinaus zwischen dem Ergebnis der Patienten und der Kontrollpersonen angesiedelt ist. In diesem Zusammenhang ist allerdings daran zu erinnern, dass es sich bei den Angehörigen im Gegensatz zu den anderen beiden Versuchsgruppen um eine kleinere Gruppe handelt. Die Analyse der bisher erzielten Ergebnisse muss somit mit Vorsicht durchgeführt werden. Weitere Datenerhebungen sind notwendig, um die Leistung der Angehörigen bei dieser spezifischen Lernaufgabe bestimmen zu können und um zu sehen, ob dieses intermediäre Ergebnis tatsächlich weiterhin bestehen bleibt.

Falls sich dieses intermediäre Ergebnis der Angehörigen im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen in einer zukünftigen Datenerhebung bestätigen ließe, wäre dies ein weiterer Hinweis für die Bestätigung eines Endophänotyps.

Da sowohl die Gedächtnisleistung als auch die visuell-räumlich-konstruktiven Fähigkeiten Gegenstand der "Eureka"-Testaufgabe waren, scheinen die angefallenen Daten die Hypothese zu bestätigen, nach der bei der Bipolaren Störung für einige der neurokognitiven Funktionen eine gewisse Spezifität vorliegt. Grund genug für die Tatsache, dass diese als potenzielle Endophänotypen in Frage kommen.

Um jedoch das Wahrnehmungslernen als Endophänotyp der Bipolaren Störung definieren zu können, müssen zunächst einige Limitierungen dieser Untersuchung aufgezeigt werden. Obwohl sich die an der Studie teilnehmenden Patienten ausnahmslos in einer nicht akuten Phase der Erkrankung befanden, ist wohl bekannt, inwiefern Restsymptome das neurokognitive Profil negativ beeinflussen können.

Darüber hinaus befand sich die Mehrheit der Patienten während der Testdurchführung in pharmakologischer Behandlung.

Es ist es notwendig, die potentiell gesundheitsschädliche Wirkung einiger Psychopharmaka im Hinblick auf die kognitiven Fähigkeiten in Erinnerung zu behalten.

Diesbezüglich sind leider in der Literatur nur wenige Langzeit-Studien verfügbar, die meisten davon konzentrieren sich auf die Effekte von Lithium auf die kognitiven Fähigkeiten. Hier wurden widersprüchliche Effekte bewiesen. Manche Autoren beschreiben eine Verschlechterung der mnestischen Fähigkeiten insbesondere vom verbalen Gedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit durch Anwendung von Lithium (Dias et al., 2012). Andere im

Gegensatz beschreiben sogar einen therapeutischen Effekt auf die Kognitivität durch die Lithium-Therapie (Soeiro-de-Souza et al., 2012).

Die Langzeitwirkung von Antikonvulsiva und Antidepressiva auf das kognitive Profil sind nicht ausreichend bekannt, wenn auch eine präliminare Evidenz für ein günstiges kognitives Profil (Macqueen & Young, 2003) vorliegt.

Während bei bipolaren Patienten in Behandlung mit atypischen Neuroleptika Verbesserungen in verschiedenen kognitiven Bereichen nachgewiesen wurden (Macqueen & Young, 2003), konnte die Stabilität dieser Verbesserungen auf lange Sicht bisher noch nicht belegt werden.

Außerdem bleibt zu beachten, dass bipolare Patienten häufig mit verschiedenen Klassen von Psychopharmaka behandelt werden. Ein Umstand, der die Bewertung der Effekte einzelner Psychopharmaka auf das kognitive Profil nahezu unmöglich macht. Insbesondere der Einsatz von Benzodiazepinen und deren negative Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit sind an dieser Stelle zu erwähnen (Stewart, 2005).

Zu erwähnen ist auch, dass einige Studien zeigten, dass auch bipolare Patienten welche keine Medikamente einnehmen neurokognitive Defizite aufweisen. Demnach würden Psychopharmaka doch keinen so großen Einfluss auf das kognitive Profil haben. (Goswami et al. 2006).

Es wird deswegen in Zukunft notwendig sein, die Untersuchungen auf Patienten ohne Medikation auszuweiten, um auf diese Weise die Stadien-Unabhängigkeit dieses Defizits zu verifizieren. Dies wird sich jedoch vermutlich aufgrund der Schwere der Erkrankung als schwierig erweisen. Abschließend muss noch darauf hingewiesen werden, dass die vorliegende Untersuchung weder auf die Dauer der Erkrankung noch auf die Anzahl der vorliegenden Krankheitsphasen der einzelnen Patienten Rücksicht nehmen konnte. Auch wenn einzelne Studien einen negativen Effekt, vor allem auf die Aufmerksamkeit und auf das verbale Gedächtnis, bei einer längeren Dauer der Erkrankung und einer höheren Anzahl an Krankheitsepisoden nachgewiesen haben.

Diesen Einschränkungen zum Trotz stellt die vorliegende Arbeit jedoch einen wichtigen Beitrag zur weiteren Kategorisierung der Endophänotypen bei der Bipolaren Störung dar.

## 6. Zusammenfassung

Die Untersuchung von Endophänotypen hat sich als ein nützlicher Forschungsansatz etabliert, um die genetische Dissektion psychischer Störungen zu vereinfachen. Da die genetischen Grundlagen der Bipolaren Störung bis heute weitgehend unbekannt sind, wird die Identifizierung und Bestätigung von Endophänotypen, die mit der Bipolaren Störung assoziiert sind, in Zukunft die Voraussetzung für vereinfachte und zielgerichtete genetische Untersuchungen bilden. Da die genetische Determination der Endophänotypen einfacher als die der Erkrankung ist, wird dieser Forschungsansatz zukünftig zur genetischen Dissektion psychischer Störungen beitragen können und damit eine Grundlage für neue Kriterien der Klassifikation und Diagnose liefern (Gottesman & Gould, 2003).

Die vorliegende Studie hat den sogenannten "Eureka-Effekt" untersucht, eine besondere Form des schnellen und dauerhaften Wahrnehmungslernens. Mithilfe der Untersuchung sollte verifiziert werden, ob der "Eureka-Effekt" die notwendigen Kriterien erfüllt, um als Endophänotyp der Bipolaren Störung ausgewählt zu werden. Die ersten Ergebnisse scheinen ermutigend zu sein, da sie die Kriterien von Gottesman und Gould (2003) für die Eignung als Endophänotyp erfüllen. Parallel dazu wurden die kognitiven Profile von drei Gruppen (euthyme Erkrankte, deren Angehörige sowie Kontrollpersonen) anhand einer standardisierten Test-Batterie untersucht. Die Ergebnisse der Testbatterie zeigen, dass Leistungsfähigkeit der Patienten bei Testaufgaben, bei denen das visuelle Gedächtnis sowie die visuell-räumlich-konstruktiven Fähigkeiten involviert waren, signifikant schlechter ausfiel als bei den Kontrollpersonen.

Die resultierenden Beobachtungen stehen in enger Wechselbeziehung zu den Testergebnissen der Untersuchungen zum "Eureka-Effekt", die gleichsam Domänen wie die räumliche Aufmerksamkeit, das Gedächtnis sowie die visuelle Vorstellungskraft erforschen und einen Hinweis darauf geben, dass ein Defizit in diesen kognitiven Domänen ein intrinsisches Merkmal der Störung darstellt.

Die hier dargestellte Forschungsarbeit setzt sich zum Ziel, die Stichproben in Zukunft auch auf nicht medizierte Patienten zu erweitern, um die Stadien-Unabhängigkeit dieser Dysfunktionen bestätigen zu können. Damit ein statistischer Vergleich zwischen den Angehörigen und den

anderen zwei Gruppen (Patienten und Kontrollpersonen) möglich ist, wird es außerdem notwendig sein, eine größere Gruppe an Angehörigen ersten Grades der erkrankten Patienten in die Untersuchung einzubinden.

Unter diesen Voraussetzungen werden weiterführende Untersuchungen schließlich eine Antwort darauf geben können, ob sich das Wahrnehmungslernen als ein Erfolg versprechender Kandidat für den Endophänotyp der Bipolaren Störung ausweist oder nicht. Dieser Arbeit nach scheint es ein vielversprechender Kandidat zu sein.

## 7. Literaturverzeichnis

Ahissar M, Hochstein S. The reverse hierarchy theory of visual perceptual learning. *Trends Cogn Sci* 2004; 8(10):457-64.

Ahissar M, Hochstein S. Perceptual learning. In *Perceptual Constancies: Why Things Look As They Do*. Cambridge University Press 1998:455–498.

Ahissar M, Hochstein S. Task difficulty and the specificity of perceptual learning. *Nature* 1997;387:401–406.

Ali SO, Denicoff KD, Altshuler LL, Hauser P, Li X, Conrad AJ, Mirsky AF, Smith-Jackson EE, Post RM. A preliminary study of the relation of neuropsychological performance to neuroanatomic structures in bipolar disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000;13:20–28.

American Psychiatric Association. *DSM-V Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. 2013.

Ando J, Ono Y, Wright MJ. Genetic structure of spatial and verbal working memory. *Behav Genet* 2001;31:615–624.

Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med* 2008;38(6): 771-785.

Barron F, Harrington, DM, 1981. Creativity, intelligence, and personality. *Annual Review of Psychology* 1981;32:439–476.

Baylis GC, Rolls ET. Responses of neurons in the inferior temporal cortex in short term and serial recognition memory tasks. *Exp Brain Res* 1987;65(3):614-22.

Bearden C, Freimer N. Endophenotypes for psychiatric disorders: ready for primetime? *Trends Genet* 2006;22:306-313.

Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001;3:106–150.

Benton A. Differential behavioural effects in frontal lobe disease, *Neuropsychologia* 1968;6:53–60.

Berger M, Riemann D, Hochli D, Spiegel R. The cholinergic rapid eye movement sleep induction test with RS-86. State or trait marker of depression? *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:421– 428.

Bertelsen A, Harvald B, Hauge M. A Danish twin study of manic- depressive disorders. *Br J*

Psychiatry 1977;130:330–351.

Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 2009;113(1-2):1-20.

Bora E, Yücel M, Pantelis C. Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: A meta-analytic study. *J Affect Disord* 2010;127:1-9.

Borkowska A, Rybakowski JK. Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disord* 2001;3:88–94.

Cassano GB, Tundo A. *Psicopatologia e clinica*. UTET, Milano, 2006.

Cassano GB, Tundo A. *Lo spettro dell'umore*. *Psicopatologia e clinica*. Elsevier-Masson, Milano, 2008.

Chakravarti A, Little P. Nature, nurture and human disease. *Nature* 2003;421:412–414.

Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002;180:313–319.

Clark L, Kempton MJ, Scarna A, Grasby PM, Goodwin GM. Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. *Biol Psychiatry* 2005;57:183–187.

Clark LD, Iversen SD, Goodwin GM. A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. *Am J Psychiatry* 2001;158:1605–1611.

Craddock N, Van Eerdewegh P, Reich T. Single major locus models for bipolar disorder are implausible. *Am J Med Genet* 1997;74:18–20.

Cremaschi L, Penzo B, Palazzo M, Dobrea C, Cristoffanini M, Dell'Osso B, Altamura AC. Assessing working memory via N-back task in euthymic bipolar I disorder patients: a review of functional magnetic resonance imaging studies. *Neuropsychobiology* 2013;68(2):63-70.

DGPPN, S3- Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen, 2012.

Dias VV, Balanza-Martinez V, Soeiro-de-Souza MG, Moreno RA, Figueira ML, Machado-Vieira R, Vieta E. Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta Psychiatr Scand* 2012;126:315–331.

Dixon T, Kravariti E, Frith C, Murray RM, McGuire PK. Effect of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychol. Med.* 2004;34:811–821.

Dolan RJ, Fink GR, Rolls E, Booth M, Holmes A, Frackowiak RS, Friston KJ. How the brain learns to see objects and faces in an impoverished context. *Nature* 1997;389:596–599.

- Fahle M, Poggio T. *Perceptual Learning*, MIT Press, 2002.
- Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. The genetics of pediatric-onset bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003;53(11):970-7.
- Fiorentini A, Berardi N. Perceptual learning specific for orientation and spatial frequency. *Nature* 1980;287(5777):43-4.
- Fletcher P, Frith CD, Baker SC, Shallice T, Frackowiak RS, Dolan RJ. The mind's eye-activation of the precuneus in memory related imagery. *Neuroimage* 1995;2:196–200.
- Flint J, Munafò MR. The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychol Med* 2007;37:163-180.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
- Frantom LV, Allen DN, Cross CL. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008;10:387–399.
- Friedman-Hill SR, Robertson LC, Treisman A. Parietal contributions to visual feature binding: evidence from a patient with bilateral lesions. *Science* 1995;269(5225):853-5.
- Gibson E. *Principles of Perceptual Learning and Development*, Appleton Century Crofts, 1969.
- Gilbert CD. Learning. Neuronal dynamics and perceptual learning. *Curr Biol* 1994;4(7):627-9.
- Giovannelli F, Silingardi D, Borgheresi A, Feurra M, Amati G, Pizzorusso T, Viggiano MP, Zaccara G, Berardi N, Cincotta M. Involvement of the parietal cortex in perceptual learning (Eureka effect): an interference approach using rTMS. *Neuropsychologia* 2010;48(6):1807-12.
- Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA, Escamilla MA. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2004;6:171–182.
- Goldberg JF, Chengappa KN. Identifying and treating cognitive impairment in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2009;11 Suppl 2:123-37.
- Goodale MA, Milner AD. Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci* 1992;15(1):20-5.
- Goswami U, Sharma A, Khastigir U, Ferrier IN, Young AH, Gallagher P, Thompson JM, Moore PB. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2006;188:366–373.
- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic

intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160:636–645.

Gottesman II, Moldin SO. Schizophrenia genetics at the millennium: cautious optimism. *Clin Genet* 1997;52:404–407.

Gottesman II, Shields J. Genetic theorizing and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1973;122:15–30.

Gottesman II, Shields J:(1972) *Schizophrenia and Genetics: A Twin Study Vantage Point*. New York, Academic Press.

Ha TH, Kim JS, Chang JS, Oh SH, Her JY, Cho HS, Park TS, Shin SY, Ha K Verbal and Visual Memory Impairments in Bipolar I and II Disorder. *Psychiatry Investig* 2012;9(4):339-46.

Hasler G, Pine DS, Kleinbaum DG, Gamma A, Luckenbaugh D, Ajdacic V, Eich D, Rössler W, Angst J. Depressive symptoms during childhood and adult obesity: The Zurich Cohort Study. *Mol Psychiatry* 2005;10:842– 850.

Hilgard ER, Bower G H. *Theories of learning*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 1975;698.

Hilty DM, Leamon MH, Lim RF, Kelly RH, Hales RE. A review of bipolar disorder in adults. *Psychiatry (Edgmont)* 2006;3(9):43-55.

Hochstein S, Ahissar M. View from the top: hierarchies and reverse hierarchies in the visual system. *Neuron* 2002;36(5):791-804.

Hong CJ, Huo SJ, Yen FC, Tung CL, Pan GM, Tsai SJ. Association study of abrain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and mood disorders, age of onset and suicidal behavior. *Neuropsychobiology* 2003;48:186–189.

Jamison KR. *Touched with fire. Manic-depressive illness and the artistic Temperament*, Free Press, New York,1994.

Kandel ER: A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry* 1998;155:457–469.

Klimes-Dougan B, Ronsaville D, Wiggs EA, Martinez PE. Neuropsychological functioning in adolescent children of mothers with a history of bipolar or major depressive disorders. *Biol Psychiatry* 2006;60(9):957-965.

Kraepelin E. *Psychiatrie.Ein Lehrbuch fur Studierende und Aerzte*. New York, Arno Press, 1896.

Krüger S, Alda M, Young LT, Goldapple K, Parikh S, Mayberg HS. Risk and resilience markers in bipolar disorder: brain responses to emotional challenge in bipolar patients and their healthy siblings. *Am J Psychiatry* 2006;163(2):257-64.

Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology* 2009;23(5):551-562.

Leboyer M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M, Jouvent R, Pauls D, Mallet. Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci* 1998;21:102–105.

Leonard K. The classification of endogenous psychoses. Irvington Publishers Inc, New York, 1979.

Macqueen G, Young T. Cognitive effects of atypical antipsychotics: focus on bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord* 2003;5:53–61.

Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord* 2007;9:114–125.

Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M. Cognitive Function across manic or hypomanic depressed and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:262–270.

Maziade M, Rouleau N, Mérette C, Cellard C, Battaglia M, Marino C, Jomphe V, Gilbert E, Achim A, Bouchard RH, Paccalet T, Paradis ME, Roy MA. Verbal and visual memory impairments among young offspring and healthy adult relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder: selective generational patterns indicate different developmental trajectories. *Schizophr Bull* 2011;37(6):1218-28.

McClearn GE, Johansson B, Berg S, Pedersen NL, Ahern F, Petrill SA, Plomin R. Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science* 1997;276:1560–1563.

McDonough-Ryan P, DelBello M, Shear PK, Ris DM, Soutullo C, Strakowski SM. Academic and cognitive abilities in children of parents with bipolar disorder: a test of the nonverbal learning disability model. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002;24: 280–285.

McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:497–502.

Merikangas KR, Chakravarti A, Moldin SO. Future of genetics of mood disorders research. *Biol Psychiatry* 2002;52: 457–477.

Meyer SE, Carlson GA, Wiggs EA, Martinez PE, Ronsaville DS, Klimes-Dougan B, Gold PW, Radke-Yarrow M. A prospective study of the association among impaired executive functioning, childhood attentional problems, and the development of bipolar disorder. *Dev Psychopathol* 2004;16(2):461-476.

Moran J, Desimone R. Selective attention gates visual processing in the extrastriate cortex. *Science* 1985;229(4715):782-4.

Murphy F, Rubinsztein J, Michael A, Rogers RD, Robbins TW, Paykel ES, Sahakian BJ.

- Decision-making cognition in mania and depression. *Psychol Med* 2001;31:679–693.
- Plomin R, Spinath FM. Intelligence: Genetics, genes, and genomics. *J Pers Soc Psychol* 2004;86:112–129.
- Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 1990;13:25-42.
- Posthuma D, Neale MC, Boomsma DI, de Geus EJ. Are smarter brains running faster? Heritability of alpha peak frequency, IQ, and their interrelation. *Behav Genet* 2001;31:567–579.
- Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2002;72:209–226.
- Raust A, Daban C, Cochet B, Henry C, Bellivier F, Scott J. Neurocognitive performance as an endophenotype for bipolar disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2014;18(3):208-14.
- Reitan RM. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958;8:271-276.
- Rey A. L 'examen clinique en psychologie [Clinical tests in psychology]. Paris, Presses Universitaires de France, 1964.
- Rubin N, Nakayama K, Shapley R. Abrupt learning and retinal size specificity in illusory-contour perception. *Curr Biol* 1997;7(7):461-7.
- Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, Saharitano BJ. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med* 2000;20:1025–1036.
- Ryan K, Vederman A, McFadden E, Weldon A, Kamali M, Langenecker S, McInnis M. Differential executive functioning performance by phase of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2012;14(5):527-36.
- Sánchez-Morla EM, Barabash A, Martínez-Vizcaíno V, Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Cabranes-Díaz JA, Baca-Baldomero E, Gómez JL. Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2009;169(3):220-8.
- Santosa CM, Strong CM, Nowakowska C, Wang PW, Rennie CM, Ketter TA. Enhanced creativity in bipolar disorder patients: a controlled study. *J Affect Disord* 2007;100(1-3):31-9.
- Savitz JB, Solms M, Ramesar RS. Neurocognitive function as an endophenotype for genetic studies of bipolar affective disorder. *Neuromolecular Med* 2005;7(4):275-86.
- Savitz JB, van der Merwe L, Stein DJ, Solms M, Ramesar RS. Neuropsychological task performance in bipolar spectrum illness: genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma. *Bipolar Disord* 2008;10(4), 479-494.

Seidman LJ, Kremen WS, Koren D, Faraone SV, Goldstein JM, Tsuang MT. A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses. *Schizophr Res* 2002;53:31–44.

Simeonova DI, Chang KD, Strong C, Ketter TA. Creativity in familial bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2005;39(6):623-31.

Soeiro-de-Souza MG, Dias VV, Figueira ML, Forlenza OV, Gattaz WF, Zarate CA Jr, Machado-Vieira R. Translating neurotrophic and cellular plasticity: from pathophysiology to improved therapeutics for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2012;126:332–341.

Spinnler H, Tognoni G. Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *Ital J Neurol Sci* 1987;8:1–120.

Srivastava S, Childers ME, Baek JH, Strong CM, Hill SJ, Warsett KS, Wang PW, Akiskal HS, Akiskal KK, Ketter TA. Toward interaction of affective and cognitive contributors to creativity in bipolar disorders: a controlled study. *J Affect Disord* 2010;125(1-3):27-34.

Stewart SA. The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry* 2005;2:9-13.

Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 1935;18:643-662.

Swan GE, Reed T, Jack LM, Miller BL, Markee T, Wolf PA, DeCarli C, Carmelli D. Differential genetic influence for components of memory in aging adult twins. *Arch Neurol* 1999;56:1127–1132.

Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry* 2000;48:674–685.

Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2007;434:17-26.

Torres IJ, DeFreitas VG, DeFreitas CM, Kauer-Sant'Anna M, Bond DJ, Honer WG, Lam RW, Yatham LN. Neurocognitive functioning in patients with bipolar I disorder recently recovered from a first manic episode. *J Clin Psychiatry* 2010;71(9):1234-42.

Tovee MJ, Rolls ET, Ramachandran VS. Rapid visual learning in neurones of the primate temporal visual cortex. *Neuroreport* 1996;7(15-17):2757-60.

Videbech P. MRI findings in patients with affective disorder: A metaanalysis. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:157–168.

Wender PH, Kety SS, Rosenthal D, Schulsinger F, Ortmann J, Lunde I. Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:923–929.

Wilder-Willis KE, Sax KW, Rosenborg HL, Fleck DE, Shear PK, Strakowski SM. Persistent attentional dysfunction in remitted bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001;3:58–62.

Wiseman DB. Subjective science: Kenneth Spence's human learning research program. *Hist Psychol* 2000;3(3):262-83.

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity *Br J Psychiatry* 1978;133:429-35.

Zalla T, Joyce C, Szöke A, Schürhoff F, Pillon B, Komano O, Perez-Diaz F, Bellivier F, Alter C, Dubois B, Rouillon F, Houde O, Leboyer M. Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004;121:207–217.

Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic Bipolar I Disorder. *Psychiatry Res* 2001;102:9–20.

## 8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Elisa Dinah Sarrecchia, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Das Wahrnehmungslernen als Endophänotyp bei der Bipolaren Störung“ 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, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

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

Datum 30.11.2015

Unterschrift

### Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Elisa Dinah Sarrecchia hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Pallanti S, Grassi G, Sarrecchia ED, Cantisani A, Pellegrini M., “Obsessive-compulsive disorder comorbidity: clinical assessment and therapeutic implications”. Front Psychiatry. 2011.

Beitrag im Einzelnen: Schwerpunkt der Herausarbeitung der Komorbidität der Zwangsstörung mit Affektiven Erkrankungen im Rahmen der oben genannten Publikation der forschenden Arbeitsgruppe der Psychiatrischen Klinik der Universität zu Florenz, einem Review über die Komorbiditäten und daraus resultierenden therapeutischen Möglichkeiten bei Zwangsstörungen.

Unterschrift der Doktorandin

## **9. Lebenslauf**

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





## **10. Publikationsliste**

Publikation: Pallanti S, Grassi G, Sarrecchia ED, Cantisani A, Pellegrini M., “Obsessive-compulsive disorder comorbidity: clinical assessment and therapeutic implications”. *Front Psychiatry*. 2011; 2:70.

## **11. Danksagung**

Großer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Stephanie Krüger, Chefarztin der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie im Humboldt-Klinikum in Berlin für die Unterstützung und Betreuung der Arbeit.

Ich danke den Patienten, ihren Angehörigen und Kontrollprobanden, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zudem danke ich meinen Eltern, Daniel und all meinen Freunden für das Begleiten des Entstehungsprozesses.