

Hippocampus und Gedächtniskonsolidierung:
Eine Untersuchung der unmittelbaren Effekte
von Hippocampusresektionen auf retrograde
Gedächtnisleistungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Vorgelegt von: Anne Kristin Klein
Aus: Köln

Erscheinungsjahr: 2008

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. phil. C. Helmstaedter
2. Gutachter: Priv-Doz. Dr. med. K.-U. Kühn

Tag der Mündlichen Prüfung: 21.04.2008

Aus der Epileptologischen Klinik
Direktor: Prof. Dr. med. C.E. Elger

1 Inhaltsverzeichnis

1	<u>INHALTSVERZEICHNIS</u>	3
2	<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	5
3	<u>EINFÜHRUNG</u>	6
3.1	HAUPTSTUDIE: GEDÄCHTNIS UND HIPPOCAMPUS	7
3.1.1	GEDÄCHTNIS: PHÄNOMENOLOGIE UND TERMINOLOGIE	7
3.1.2	HIPPOCAMPUS: ANATOMIE	10
3.1.3	EPILEPSIE: GRUNDLAGEN UND THERAPIEVERFAHREN	13
3.1.4	GEDÄCHTNIS BEI EPILEPSIEPATIENTEN	17
3.1.5	PSYCHOPHYSIOLOGIE	24
3.1.6	GEDÄCHTNIS IM TIERMODELL	27
3.1.7	THEORIEN DER HIPPOCAMPALEN GEDÄCHTNISVERARBEITUNG	32
3.2	ERGÄNZUNG I: MIDAZOLAM UND GEDÄCHTNIS	34
3.3	ERGÄNZUNG II: AKTIVITÄTSNIVEAU UND GEDÄCHTNIS	35
4	<u>FRAGESTELLUNGEN</u>	39
4.1	HAUPTSTUDIE: RESEKTION UND LERNZEITPUNKT	39
4.2	ERGÄNZUNGSSTUDIE I	40
4.3	ERGÄNZUNGSSTUDIE II	40
5	<u>METHODEN</u>	41
5.1	TESTVERFAHREN UND MAßE	41
5.2	ABLAUF DER TESTUNGEN	43
5.3	PATIENTEN	44
5.4	PRÄMEDIKATION, NARKOSE UND OPERATION	46
5.5	STATISTISCHE ANALYSE	47
6	<u>ERGEBNISSE</u>	49

6.1	PRÄOPERATIVE TESTLEISTUNGEN	49
6.2	ALLGEMEINE POSTOPERATIVE ERGEBNISSE	50
6.3	RESEKTION UND LERNZEITPUNKT	51
6.3.1	POSTOPERATIVE ABRUFLEISTUNGEN	51
6.3.2	MULTIVARIATE ANALYSE DER POSTOPERATIVEN VERLUSTE	52
6.3.3	MATERIAL RBMT-TESTDATEN (GESCHICHTE)	53
6.3.4	MATERIAL WORTLISTE	54
6.3.5	MATERIAL MUSTER	57
6.3.6	FAKTOR OP-SEITE	59
6.3.7	MATERIALEFFEKTE	61
6.3.8	ZUSAMMENFASSUNG	62
6.4	ERGÄNZUNG I: MIDAZOLAM-STUDIE	64
6.5	ERGÄNZUNG II: AKTIVITÄTSNIVEAUS	65
6.5.1	SCHLAFPARAMETER	65
6.5.2	STAI-DATEN	68
<u>7</u>	<u>DISKUSSION</u>	<u>71</u>
7.1	RETROGRADE AMNESIE	71
7.2	ERGÄNZUNG I: MIDAZOLAM-STUDIE	83
7.3	ERGÄNZUNG II: EINFLÜSSE VERSCHIEDENER AKTIVITÄTSNIVEAUS	85
7.4	METHODENKRITIK	87
7.5	ABSCHLIEBENDE DISKUSSION UND AUSBLICK	89
<u>8</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>91</u>
<u>9</u>	<u>ANHANG – LERNMATERIALIEN</u>	<u>93</u>
<u>10</u>	<u>TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>95</u>
<u>11</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>96</u>
<u>12</u>	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>105</u>
<u>13</u>	<u>LEBENS LAUF</u>	<u>106</u>

2 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ANOVA	Varianzanalyse
BS	Bandscheibenpatienten-/ operationen
CVLT	California Verbal Learning Test
dcs	Diagnosticum für cerebrale Schädigungen
EEG	Elektroenzephalographie
EKP	ereigniskorreliertes Potential (EEG)
et al.	et alii
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure (Neurotransmitter)
HC	Hippocampus
HC+	Hippocampus erhalten
HC	Hippocampus reseziert
LZP	Lernzeitpunkt
MANCOVA	multivariate Kovarianzanalyse
MANOVA	multivariate Varianzanalyse
MTT	Multiple trace theory
n.s.	nicht signifikant
PET	Positronen-Emissionstomographie
r	Korrelationskoeffizient
RBMT	Rivermead Behavioral Memory Test
s	Sekunde
SAH	Selektive Amygdalahippocampektomie
SD	Standardabweichung
SPECT	Single-Positronen-Emissions-Computertomographie
STAI	State-Trait-Angstinventar
Tab	Tabelle
TLE	Temporallappenepilepsie
vs.	versus
ZNS	Zentralnervensystem

3 Einführung

Das Gedächtnis gehört zu den zentralen kognitiven Funktionen des Menschen. Störungen der Gedächtnisfunktion, die im Rahmen verschiedener Krankheiten auftreten, stellen für die betroffenen Patienten eine schwere Einschränkung ihres alltäglichen Lebens und ihrer Persönlichkeit dar. Dies macht die Erforschung des Gedächtnisses und seiner zugrunde liegenden cerebralen Funktionsmechanismen zu einem wichtigen Thema.

Doch obwohl die Gedächtnisforschung bereits seit langer Zeit als wichtiges und intensiv bearbeitetes Forschungsgebiet der Neurowissenschaften gilt, fehlt noch immer ein umfassendes Verständnis der Gedächtnisfunktion und seiner neuroanatomischen Korrelate.

Eine herausragende Rolle des Temporallappen in der Speicherung und Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte ist unstrittig. Besonders dem Hippocampus wird eine Schlüsselrolle zugesprochen, doch bleiben noch einige Fragen zu seiner genauen Funktion und Beteiligung an Konsolidierungsprozessen offen.

Hier bieten die fokale Epilepsie und insbesondere die chirurgische Therapie mesialer Temporallappenepilepsien geeignete Modelle zur Erforschung von Gedächtnisfunktionen und -störungen und ihren neuroanatomischen Korrelaten. Während einige Erkenntnisse über die mittel- und langfristigen Folgen epilepsiechirurgischer Resektionen auf die Gedächtnisfunktion vorliegen, ist zur Phase der frühen Konsolidierung, also zum Verhalten frischer Gedächtnisspuren von der Einspeicherung bis zur stabilen Repräsentation, nur wenig bekannt. Die vorliegende Arbeit widmet sich insbesondere der Bedeutung des Hippocampus in dieser frühen Phase der Gedächtniskonsolidierung, indem sie die unmittelbaren Effekte einer unilateralen Hippocampusresektion auf retrograde Gedächtnisleistungen beleuchtet und mögliche materialabhängige Einflüsse untersucht. Dazu wird bei 42 neurochirurgischen Patienten eine neuropsychologische Analyse der postoperativen Erinnerungsfähigkeit in Bezug auf präoperativ erlerntes verbales und nonverbales Lernmaterial durchgeführt.

Daneben bietet das vorliegende Studienmodell die Möglichkeit, verschiedene perioperative Einflussfaktoren hinsichtlich ihrer Bedeutung für Gedächtniskonsolidierung und -speicherung zu untersuchen. Diese Aspekte werden als Ergänzungsstudien in die vorliegende Arbeit aufgenommen. Zum einen interessiert hier die Wirkung des als Prämedikation eingesetzten Midazolam, mit der sich eine an zwanzig Patienten ergänzend vorgenommene Analyse der Wirkung von Midazolam auf anterograde Gedächtnisstörungen beschäftigt.

Außerdem werden die verschiedenen, im Rahmen des Studienablaufs durchlaufenen Aktivitätsniveaus wie Schlaf, Narkose und präoperative Aufregung hinsichtlich ihrer Bedeutung für die frühe Gedächtniskonsolidierung beleuchtet.

3.1 Hauptstudie: Gedächtnis und Hippocampus

3.1.1 Gedächtnis: Phänomenologie und Terminologie

Das Gedächtnis ist eine der wichtigsten Funktionen des Gehirns. Ohne die Fähigkeit zu Lernen und Erfahrungen zu sammeln, wären kein Fortschritt und keine Persönlichkeitsbildung möglich. Ohne Erinnerungsvermögen bestünde die Welt aus isolierten Ereignissen, fremden Personen und Orten. Erst durch die Einordnung neuer Informationen in gespeicherte Erinnerungen entstehen unsere Wahrnehmung und unser Verständnis der Welt.

Das Phänomen Gedächtnis lässt sich sowohl nach chronologischen als auch nach inhaltlichen Aspekten differenzieren.

Man unterscheidet zwei zeitlich hintereinander geschaltete Gedächtnissysteme, ein Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnis und ein Langzeitgedächtnis. Das Arbeitsgedächtnis besteht nach Baddeley (1986) aus vier Komponenten: einer zentralen Kontrolleinheit, einer phonologischen und einer visuell-räumlichen Schleife für akustische und visuelle Informationen und dem episodischen Puffer als multimodalem Speichersystem. Durch seine begrenzte Kapazität ermöglicht das Arbeitsgedächtnis eine Speicherung von Information über wenige Sekunden bis Minuten.

Das Langzeitgedächtnis wird inhaltlich unterteilt in ein deklaratives und ein nondeklaratives Gedächtnis (Squire 1987).

Das nondeklarative Gedächtnis umfasst Lernprozesse, die ohne eine Bewusstmachung des Lernprozesses verarbeitet werden. Dazu zählen perzeptuelles und prozedurales Lernen sowie Konditionierung und Habituation. Unter perzeptuellem Gedächtnis oder Priming versteht man das erleichterte Erinnern von ähnlich erlebten oder früher bereits wahrgenommenen Reizmustern. Prozedurales Gedächtnis umfasst motorische Fähigkeiten und definierte Handlungsabläufe. Konditionierung und Habituation gehen auf assoziative Lernprozesse zurück, bei denen zwei Reize miteinander verknüpft werden.

Das deklarative Gedächtnis setzt einen bewussten Lernvorgang voraus und ist nach Tulving dichotom aufgebaut. Demnach beinhaltet es ein episodisches Gedächtnis, welches persönliche Erfahrungen und autobiographische Informationen umfasst sowie ein semantisches Gedächtnis, in dem unpersönliche Informationen und allgemeines Faktenwissen wie z.B. geschichtliche Daten repräsentiert sind (Tulving, 1972).

Neben den genannten Gedächtnissystemen lässt sich noch das sensorische Register abgrenzen, das eine Schnittstelle zwischen Wahrnehmung und Gedächtnis darstellt. Die Vorstellung ist, dass Informationen hier für sehr kurze Zeit in einem reizspezifischen Format vorliegen, also

entsprechend der jeweiligen Sinnesmodalität. Abb. 1 veranschaulicht das modale Gedächtnismodell.

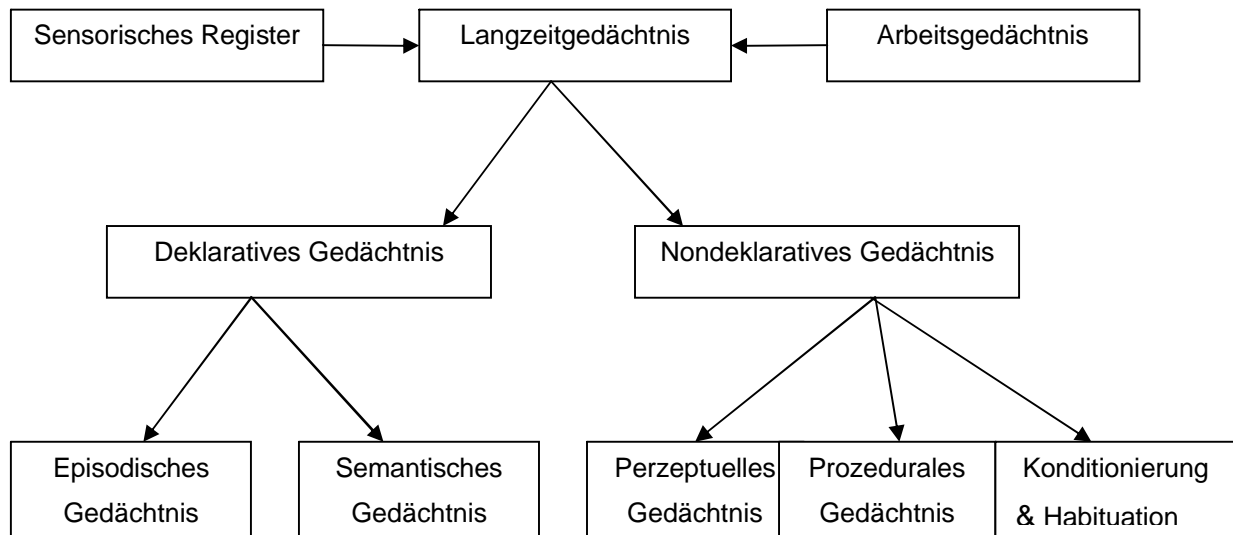


Abbildung 1. Schematische Darstellung des modalen Gedächtnismodells

Diese deskriptive Einteilung, insbesondere die Trennung von episodischem und semantischem Gedächtnis lassen sich jedoch nicht problemlos auf die neuronale Ebene übertragen, vor allem die Annahme einer abgrenzbaren räumlichen Repräsentation im Cortex ist sehr umstritten. Argumente für eine Trennung der Systeme liefern die Berichte über Patienten mit retrograden Amnesien nach Hippocampusschädigung.

Eine Amnesie ist eine Störung der Gedächtnisfunktion, die meist als Folge schwerer Hirnschädigungen entsteht und sich auf der zeitlichen Achse in zwei Richtungen auswirken kann. Die anterograde Gedächtnisstörung betrifft Neuerwerb und Einspeicherung von Gedächtnisinhalten nach dem Schädigungszeitpunkt, die retrograde Amnesie den Verlust von vor der Schädigung erworbenen Gedächtnisinhalten. Häufig treten Kombinationen der beiden Störungen auf. Betrifft eine schwere Gedächtnisstörung sowohl retrograde als auch anterograde Gedächtnisleistungen, spricht man von einer globalen Amnesie (Hartje und Sturm 2002).

Entsprechend dem Ribotschen Gesetz (Ribot, 1882) weisen retrograde Amnesien einen zeitlichen Gradienten auf. Demzufolge sind neuere Gedächtnisinhalte in stärkerem Maße vom Verlust betroffen als alte Erinnerungen. Dies war häufig anhand von amnestischen Patienten nachweisbar, deren Gedächtnis an Ereignisse aus früheren Zeiten relativ gut erhalten war, während sie die Erinnerung an die der Schädigung vorangehenden Jahre verloren hatten.

Eine weitere Beobachtung bei Patienten mit schweren Hippocampusschädigungen war die Tatsache, dass vor allem episodische Gedächtnisinhalte von einem Verlust betroffen sind, während

semantisches Faktenwissen häufig erhalten bleibt. Dies förderte die Idee einer Trennung unterschiedlicher Gedächtnissysteme.

Gedächtnis lässt sich neben der chronologischen und inhaltlichen Einordnung auch nach prozessspezifischen Aspekten unterteilen in Einspeicherung, Konsolidierung und Abruf.

Um eine langfristige Speicherung zu ermöglichen, müssen die Informationen aus dem Arbeitsgedächtnis in das Langzeitgedächtnis überführt werden, dieser Vorgang wird als Konsolidierung bezeichnet.

Die Konsolidierung beruht auf der perseverierenden Aktivität von Neuronenverbänden, die die Ausbildung permanenter Gedächtnisspuren fördert. Dabei sind zur dauerhaften Speicherung von Gedächtnisinformation strukturelle Veränderungen auf neuronaler, genauer auf Synapsenebene erforderlich. Diese Idee wurde als Hebbscher Mechanismus (Hebb, 1949) postuliert und entwickelte sich zum Konzept der synaptischen Plastizität. Damit beschreibt man die aktivitätsabhängige Änderung der Stärke der synaptischen Übertragung, wobei diese Änderungen sowohl physiologischer als auch morphologischer Natur sein können.

Um eine gespeicherte Information später auch verwenden zu können, ist schließlich ein Abrufvorgang notwendig, der den Zugang zur gespeicherten Information öffnet.

Als Gegenspieler der Gedächtnisspeicherung gegenüber steht das Vergessen, welches vor allem auf Interferenzprozesse zurückgeht. Man unterscheidet proaktive Interferenz, bei der zuvor erlerntes Gedächtnismaterial den Erwerb neuer Informationen beeinträchtigt, von retroaktiver Interferenz, die in der Verdrängung alter Inhalte durch Neuerlerntes besteht (Buchner und Brandt, 2002; Markowitsch, 1996).

3.1.2 Hippocampus: Anatomie

Der Hippocampus liegt im Temporallappen an der medialen Wand des Seitenventrikels und entstammt dem dreischichtig aufgebauten Allocortex. Unter dem Begriff Hippocampus oder hippocampale Formation fasst man in der Regel das so genannte Ammonshorn, bestehend aus den vier zytologischen Zonen C1-C4, den durch die hippocampale Fissur davon getrennten Gyrus dentatus und das Subiculum zusammen. Diese Elemente sind durch komplexe intrinsische Verbindungen miteinander verschaltet.

Neben der hippocampalen Formation enthält der mediale Temporallappen an weiteren Strukturen den entorhinalen und parahippocampalen Cortex, den retrosplenialen und perirhinalen Cortex und das Presubiculum.

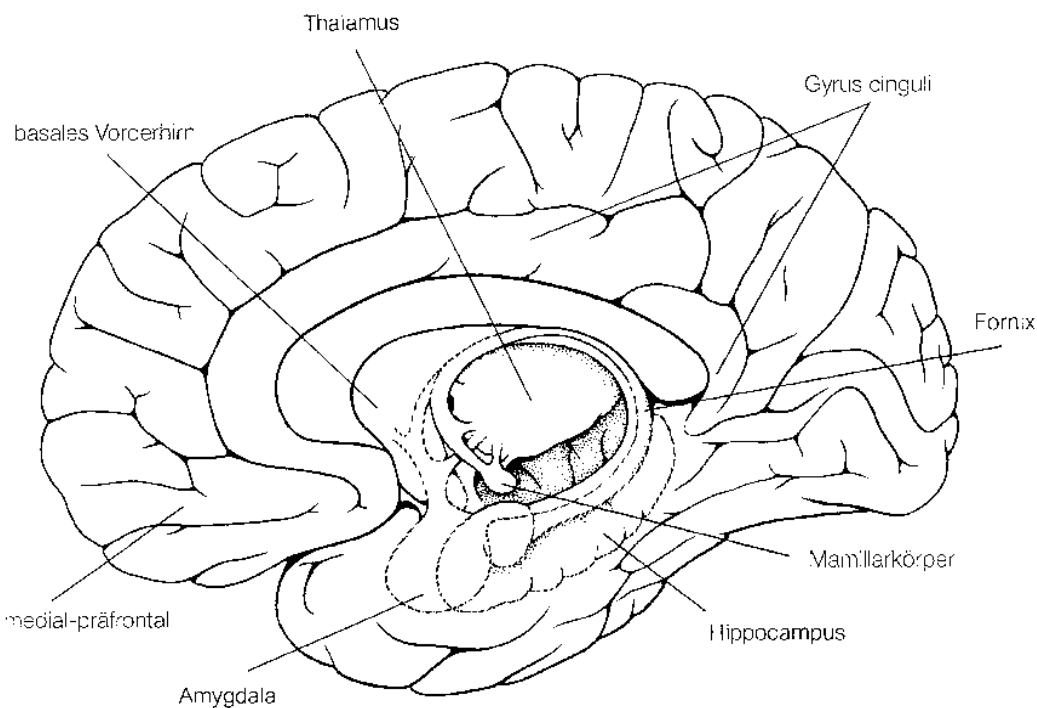


Abbildung 2. Medialer Temporallappen (aus: Kolb und Whishaw, 1993)

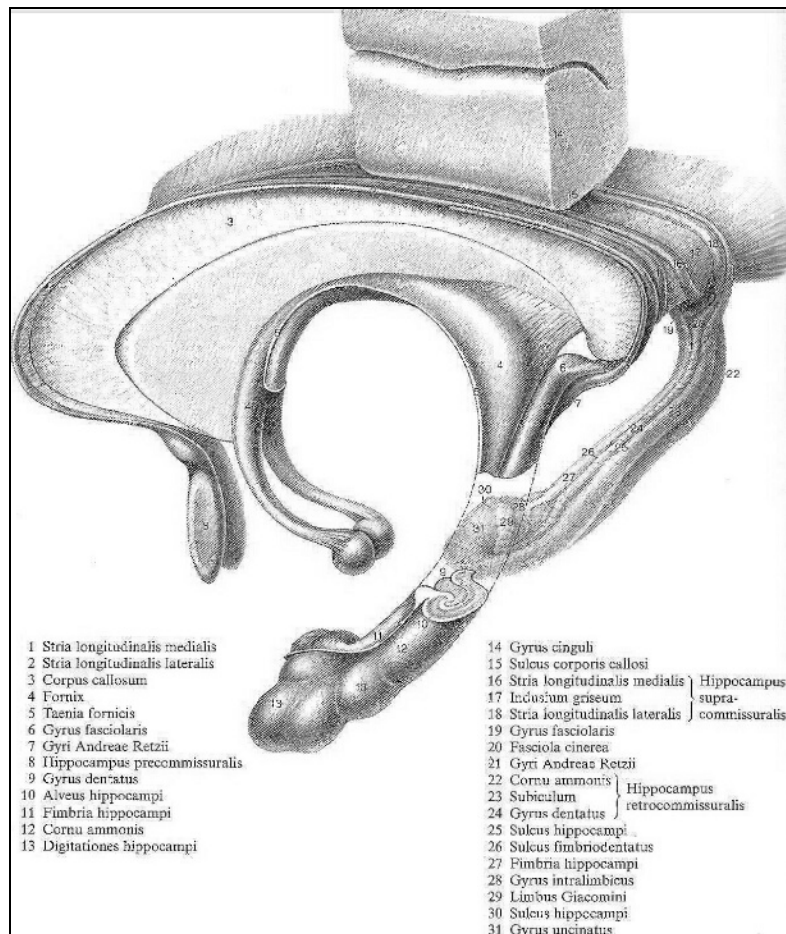


Abbildung 3. Präparat des Hippocampus mit einigen zu ihm in Verbindung stehenden Strukturen, in Schrägansicht von hinten und oben (aus: Nieuwenhuys et al., 1991)

Afferenzen erhält der Hippocampus in erster Linie über die Regio entorhinalis aus Isocortex, Riechhirn und Amygdala. Weitere afferente Fasern entstammen aus dem Gyrus cinguli, dem Thalamus, dem Septum und verschiedenen Hirnstammkernen.

Die Efferenzen verlaufen hauptsächlich im Fornix und verbinden den Hippocampus mit Septum, Amygdala, Hypothalamus und Corpora mamillaria. Durch die genannten Verbindungen kann der Hippocampus als polysensorisches assoziatives Zentrum angesehen werden, das mit viszeralen, endokrinen und kognitiven Arealen des Kortex in Verbindung steht und dadurch sensorische Informationen unterschiedlichster Qualitäten erhält.

Als Teil des limbischen Systems ist der Hippocampus in wichtige Bahnsysteme eingebunden, hervorgehoben sei hier der Papez-Neuronenkreis. Dieser verläuft vom Hippocampus über den Fornix zum Corpus mamillare. Von dort projizieren die Neurone über den Fasciculus mamillothalamicus zum Thalamus und von dort zum Gyrus cinguli. Ein Teil der Fasern führt dann zurück

zum Hippocampus, und schließt damit den Kreis. Funktionell wird diesem Neuronenkreis eine entscheidende Bedeutung bei der Langzeitspeicherung von Gedächtnisinhalten beigemessen, deren zentrale Komponente der Hippocampus darstellt. Als entscheidender Mechanismus gilt die bereits erwähnte synaptische Plastizität. So wurde nachgewiesen, dass sich im erwachsenen Gehirn im Hippocampus neue Verbindungen zwischen bestehenden Nervenzellen bilden und dass diese Neubildung mit dem Erwerb neuer Gedächtnisinhalte zusammenhängt. Offenbar spielen dabei spezielle Glutamat-Rezeptoren eine Rolle, die im Hippocampus in hoher Dichte vorliegen.

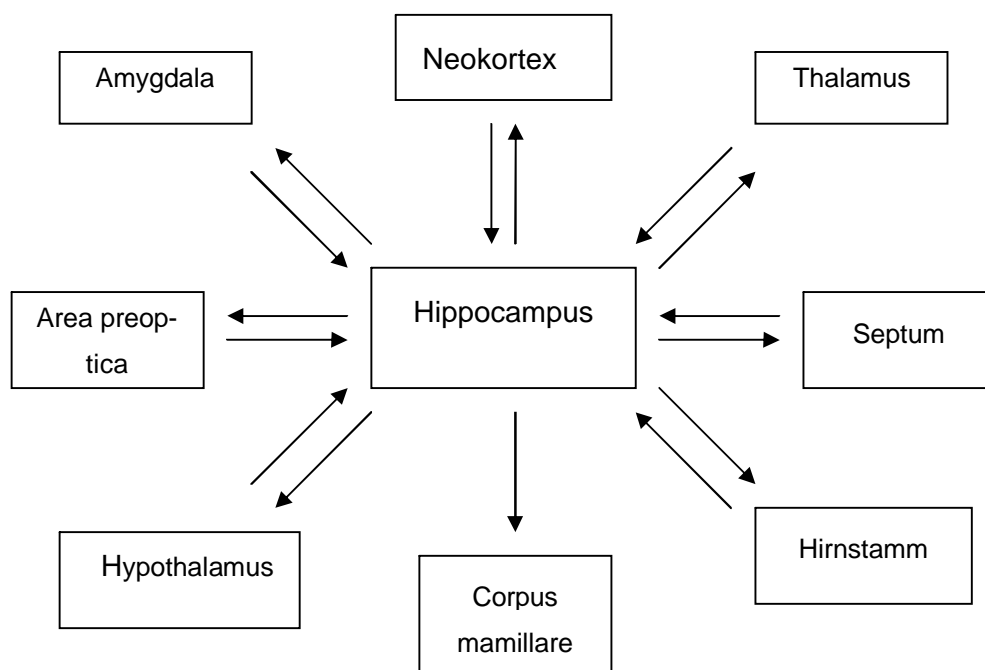


Abbildung 4. Verbindungen des Hippocampus

Die Komplexität und intensive Verschaltung der dargestellten Strukturen legen die Existenz eines weit verzweigten Netzwerks von Hirnregionen nahe, die beim Abruf von episodischem und semantischem Gedächtnis involviert sind. Welche neokortikale Region im Einzelnen beteiligt ist, hängt dabei von der Sinnesqualität der verarbeiteten Gedächtnisinformation ab.

(Akert, 1994; Eichenbaum, 2000; Trepel, 1999).

3.1.3 Epilepsie: Grundlagen und Therapieverfahren

Allgemeine Grundlagen der Epilepsie

Epilepsie ist eine chronische zerebrale Funktionsstörung mit einer anhaltenden Prädisposition zur Generierung epileptischer Anfälle. Diesen Anfällen liegt eine pathologische synchronisierte Entladung von Neuronengruppen zugrunde.

Die kumulative Inzidenz, also die Wahrscheinlichkeit, irgendwann im Leben an einer Epilepsie zu erkranken, beträgt 2-5%. Damit gehört die Epilepsie zu den häufigsten schweren neurologischen Erkrankungen (Schmidt und Elger, 2005).

Bezüglich der Pathogenese unterscheidet man generalisierte (am gesamten Kortex beginnende) und fokale (von einem umschriebenen Cortexareal ausgehende) Epilepsien. Fokale Anfälle können einfach (ohne Bewusstseinsstörungen) oder komplex fokal (mit Bewusstseinsstörungen) auftreten, bei beiden Formen ist ein Übergang in einen sekundär generalisierten Anfall möglich. Ätiologisch sind idiopathische Formen ohne strukturelle Auffälligkeiten von symptomatischen Epilepsien abzugrenzen. Daneben spricht man von kryptogenen Epilepsien, wenn ein symptomatischer Anfallsursprung vermutet wird, sich aber mithilfe der aktuellen Bildgebung kein klarer Befund sichern lässt.

Unter den fokalen Epilepsien ist die Temporallappenepilepsie (TLE) am häufigsten, die in 80-90% vom entwicklungs geschichtlich älteren medialen bzw. mesiobasalen Temporallappen ausgeht. Als häufigste Ursachen symptomatischer Formen sind hier kortikale Dysplasien, Traumen und, im Erwachsenenalter sehr häufig, die Ammonshornsklerose zu nennen. Die Ammonshornsklerose manifestiert sich radiologisch als Signalanhebung in T2 auf der epileptischen Seite und histopathologisch liegt eine Hippocampusatrophie mit deutlichem Zellverlust vor. Gehäuft finden sich in der Vorgeschichte Fieberkrämpfe im frühen Kindesalter, die möglicherweise als initiale Schädigung der Gewebeveränderung zugrunde liegen. Doch ob die AHS primär oder sekundär auf dem Boden einer solchen Läsion entsteht, ist letztlich nicht geklärt.

Die typische Klinik einer mesialen Temporallappenepilepsie besteht in komplex-fokalen Anfällen mit Bewusstseinsstörung, die häufig von Auren begleitet sind und orale oder manuelle Automatismen zeigen. Postiktal treten häufig Sprachstörungen, mnestiche Störungen und Desorientiertheit auf.

Neben der häufigen mesialen Temporallappenepilepsie existieren verschiedene Formen der fokalen neokortikalen Epilepsie, die ihren Anfallsursprung im lateralen Temporallappen, im medialen und lateralen Frontallappen und selten im parieto-occipitalen Kortex haben können. Die Anfallssemiologie variiert je nach betroffener Hirnregion. Während laterale Temporallappenepi-

lepten häufig sekundär generalisierte Anfälle mit gustatorischen und olfaktorischen Auren, ictalen Sprachäußerungen und komplexen Gesten zeigen, sind für die Frontallappenepilepsie hypermotorische Anfälle ohne Bewußtseinsverlust typisch. Occipital beginnende Epilepsien treten klassischerweise mit visuellen Halluzinationen, ictaler Blindheit oder Augenbewegungen auf, parietale eher mit somatosensorischen und gustatorischen Auren.

Die Ätiologien neokortikaler Epilepsien sind vielfältig. In Frage kommen im Neokortex gelegene Tumoren, Dysplasien, Traumata und vaskuläre Läsionen (Poeck, 2001; Schmidt und Elger, 2005).

Grundlagen der Epilepsiechirurgie

Nachdem zunächst bei jeder Epilepsie die medikamentöse Therapie im Vordergrund steht, treten insbesondere unter den fokalen Epilepsien pharmakoresistente Formen auf. In diesen Fällen ist häufig eine Anfallkontrolle und -reduktion durch chirurgische Verfahren möglich. Dazu kommen in erster Linie resektive Verfahren in Frage, bei denen die anfallverursachende Hirnstruktur entfernt wird. Um eine sichere Lokalisation des Anfallsursprungs und damit die sichere Identifikation der zu resezierenden Strukturen zu ermöglichen, ist eine sorgfältige prächirurgische Diagnostik erforderlich. Diese umfasst neben Ermittlung der genauen Anfallssemiologie zunächst bildgebende Techniken wie Magnetresonanztomographie (MRI), evtl. SPECT und Positronenemissionstomographie (PET) sowie Oberflächen- Elektroencephalographie (EEG) und Video-Elektroencephalographie. Zur weiterführenden Klärung ist außerdem die prächirurgische Implantation von Elektroden möglich. Diese werden operativ in Form von Streifen- oder Grid- (Gitter) elektroden in den Subduralraum oder als Tiefenelektroden in den mesialen Temporallappen eingesetzt und ermöglichen die präzise Aufzeichnung des epileptogenen Ursprungs im Anfall. Außerdem dienen sie, insbesondere bei frontalen Resektionen, der präoperativen Identifizierung funktionell wichtiger Hirnzentren wie des motorischen Areals oder der Broca-Region, um deren Verletzung und die daraus folgenden schweren Komplikationen zu vermeiden. Da die Implantation von subduralen Elektroden eine Kraniotomie erfordert, birgt sie gewisse Risiken und kann Infektionen, Blutungen und Hirnschwellungen verursachen. Eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung wird deshalb immer vorausgesetzt. In einer Untersuchung der Therapieergebnisse nach selektiver Amygdalahippocampektomie mit oder ohne vorherige Elektrodenimplantation konnte aber nachgewiesen werden, dass die Implantationen von Tiefenelektroden keinen Einfluss auf die postoperative Anfallkontrolle haben und auch keine permanenten neuropsychologischen Defizite verursachen (Engel, 1993; Fernández et al., 1997).

Selektive Amygdalahippocampektomie (SAH)

Bei den häufigen mesialen Temporallappenepilepsien wird heute häufig neben der klassischen anterioren temporalen Lobektomie die schonendere selektive Resektion von Hippocampus und Amygdala praktiziert, sofern zuvor eine Veränderung dieser Strukturen als Anfallsursprung identifiziert werden konnte. Dabei wird zunächst der Schädel am Os temporale eröffnet, dann unter der Kontrolle eines Neuronavigationssystems die Cortisektomie vorgenommen. Möglich sind ein transcortikaler, ein subtemporaler und ein transsylvischer Zugang. Schließlich werden Hippocampus, Amygdala und parahippocampaler Gyrus reseziert (Burchiel und Christiano, 2006; Yagarsil et al., 1985). Abb. 5 veranschaulicht Lokalisation und Ausmaß der Resektion.

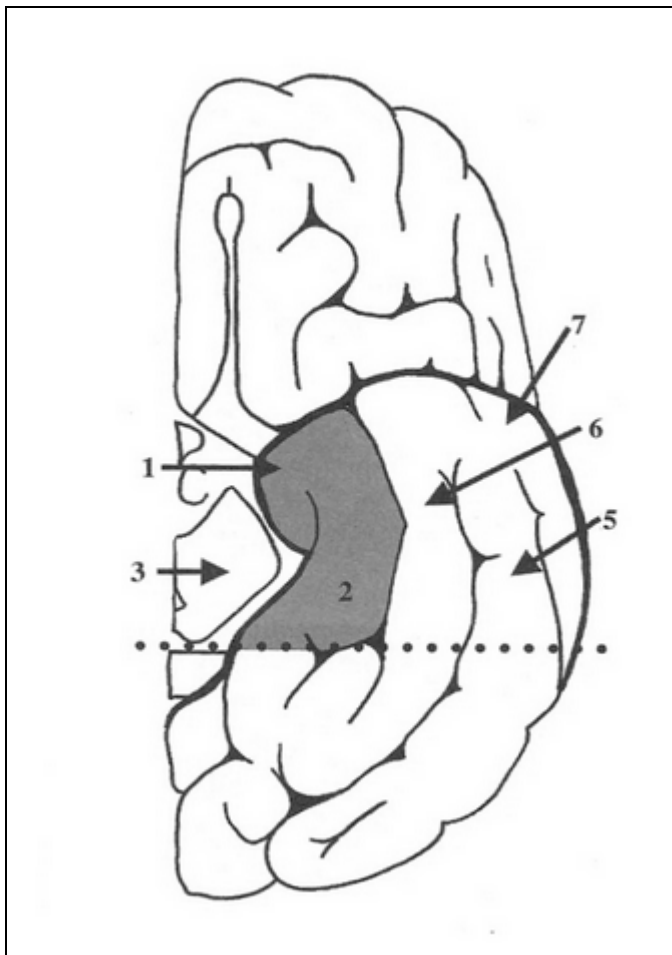


Abbildung 5. Selektive Amygdalahippocampektomie (Burchiel und Christiano, 2006)

Dargestellt ist das Resektionsgebiet mit Uncus (1), Gyrus parahippocampalis (2), Pedunculus cerebrales (3), Gyrus temporalis inferior (5), Gyrus occipitotemporalis (6) und Temporalpol (7). Der resezierte Anteil ist grau gefärbt, die gestrichelte Linie gibt die posteriore Resektionsgrenze wieder.

Auch bei den isocortikalen Epilepsien ist im Fall einer Therapieresistenz die Option einer neurochirurgischen Intervention gegeben. Das Standardvorgehen besteht in einer Läsionektomie des epileptogenen Areals, in einigen Fällen ergänzt durch eine Resektion der angrenzenden Gewebe bis hin zu einer kompletten Lobektomie.

Therapieerfolg und Komplikationen

Eine Betrachtung aller epilepsiechirurgischen Eingriffe verdeutlicht, dass in Fällen von pharmakoresistenten Epilepsien durch chirurgische Verfahren gute Ergebnisse bei niedriger Komplikationsrate zu erzielen sind. Eine Untersuchung von Elger und Schramm (1993) ergab eine postoperative Anfallsfreiheit in 60%, eine deutliche Anfallsreduktion in 15-20% der Fälle (Elger und Schramm, 1993).

Ein Vergleich des therapeutischen Ergebnisses von 94 nicht-chirurgischen Patienten mit TLE mit dem von 148 chirurgisch behandelten TLE-Patienten durch temporale Lobektomie, Amygdala-hippocampektomie oder Läsionektomie offenbarte, dass nach einer mittleren Zeitspanne von fast 5 Jahren beinahe die Hälfte der chirurgischen Patienten, jedoch nur 5% der pharmakologisch behandelten Patienten dauerhaft anfallsfrei waren. Darüber hinaus benötigten die chirurgischen Patienten auch bei persistierenden Anfällen weniger antiepileptische Medikamente als die nicht-chirurgische Vergleichsgruppe. (Bien et al., 2001).

Auch der Therapieerfolg der SAH ist unabhängig von der speziellen Technik gut. Eine neuere Untersuchung an 150 Patienten des Montreal Neurological Institute von 2000 berichtet in 88% der Fälle der erstmals operierten Patienten über Anfallsfreiheit oder zumindest eine deutliche Anfallsreduktion. Weitere 5% wurden nach einer zweiten Nachresektion anfallsfrei (Olivier, 2000). Liegt eine histopathologisch gesicherte Hippocampusklerose vor, ist die postoperative Anfallsfreiheit deutlich höher (Ojemann und Jung, 2006).

Die Erfolgsrate von chirurgisch behandelten isocortikalen Epilepsien ist insgesamt schlechter als die der mesialen Temporallappenepilepsien und hängt stark von der Pathologie, der Lokalisation der Läsion und ihrer räumlichen Beziehung zum funktionellen Cortex ab. Je nach Studie variiert die postoperative Anfallsfreiheit zwischen 25-64% gegenüber 60-80% bei TLE. Insgesamt ist das Ergebnis besser, wenn eine fokale Läsion vorliegt (Geller und Devinsky, 2006).

Komplikationen der epilepsiechirurgischen Verfahren sind insgesamt gering, die Sterberate ist mit <1% niedrig. Neben allgemeinen Komplikationen wie Blutungen und Infektionen sind neurologische Ausfälle von der betroffenen Region abhängig. Bei Temporallappenresektionen können vorübergehende oder persistierende Hemiparesen oder Dysphasien auftreten, außerdem kann es zu Quadrantenanopsien kommen, die jedoch in der Regel nicht klinisch relevant sind.

Die wichtigste Komplikation der temporalen Resektionen sind neuropsychologische Defizite, insbesondere Gedächtnisstörungen, hierauf wird im Folgenden näher einzugehen sein.

Komplikationen der extratemporalen Hirngeweberesektionen sind vor allem sensorische oder motorische Defizite und aphasische Störungen, die transient oder permanent auftreten können. Entsprechend der funktionellen Neuroanatomie stehen bei frontalen Eingriffen kognitive und Verhaltensstörungen im Vordergrund, bei parieto-occipitalen Operationen dagegen visuelle und sprachliche Defizite (Geller und Devinsky, 2006).

Modell

Die fokale Epilepsie bietet ein geeignetes Modell zur Untersuchung kognitiver Gehirnprozesse und ihrer Dysfunktionen, da sie durch Beobachtung der neuropsychologischen Ausfälle in Kombination mit bildgebenden Befunden Rückschlüsse auf die neuroanatomischen Korrelate kognitiver Prozesse zulässt. Insbesondere zur Analyse der Gedächtniskonsolidierung ist die Betrachtung mesialer Temporallappenepilepsien hervorragend, da hier eine zentrale Struktur des Konsolidierungsprozesses wie der Hippocampus relativ isoliert eine Schädigung erfährt und man dadurch wichtige Erkenntnisse über seine Funktion gewinnen kann.

Die Epilepsiechirurgie, die eine selektive Entfernung von bestimmten Kortexarealen ermöglicht, stellt somit ein interessantes Forschungsfeld dar. Sie bietet im Idealfall die Möglichkeit, das Schicksal von Gedächtnisspuren, die unmittelbar vor einer Operation möglicherweise in dem resezierten Gewebe angelegt wurden, quasi mechanistisch zu verfolgen.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, elektrophysiologische Untersuchungen am lebenden Resektat durchzuführen.

3.1.4 Gedächtnis bei Epilepsiepatienten

Neuropsychologisch zeigen Patienten mit fokalen Epilepsien charakteristische Auffälligkeiten, im Einzelnen seien hier die mesialen Temporallappenepilepsien und die Frontallappenepilepsien hervorgehoben.

Die allgemeine Intelligenz liegt bei Patienten mit fokaler Epilepsie im unteren Durchschnitt (IQ: 85-90), bei Patienten mit Temporallappenepilepsien im Durchschnitt etwas höher als bei Patienten mit extratemporalen Epilepsien (Hermann et al., 1995, Strauss et al., 1995).

In allen Gedächtnistests schneiden Patienten mit Temporallappenepilepsien schlechter ab, sowohl die Lernleistung als auch den Abruf semantischer und episodischer Gedächtnisinhalte betreffend. Und auch wenn die Leistung in Standardtests mit verzögertem Abruf bei einigen Patienten noch im Normbereich liegt, ist die Langzeitabrufleistung nach 4 Wochen in allen Modalitäten (verbal/figural) reduziert im Vergleich zu gesunden Probanden (Mameniskine et al., 2006).

Ein wichtiger Faktor ist dabei die zugrunde liegende Neuropathologie: Patienten mit einer Hippocampussklerose zeigen deutlichere mnestiche Beeinträchtigungen als Patienten mit anderen Pathologien. Quantitative Analysen des hippocampalen Zellverlustes bei resezierten Patienten ergaben, dass die Schwere des präoperativen Gedächtnisdefizits mit dem hippocampalen Volumen bzw. der Höhe des Zellverlusts bei TLE-Patienten korreliert war. Insbesondere der Zellverlust in der zytologischen Zone C3 scheint dabei von Bedeutung zu sein. Die nähere Differenzierung zeigte, dass spezifisch das verbale Gedächtnis betroffen war, während allgemeine verbale Intelligenz und Sprachfunktion unabhängig vom Neuronverlust erhalten waren (Reminger et al., 2004; Sass et al., 1990, 1992).

Weitere negative Prädiktoren sind ein früher Erkrankungsbeginn, eine große Anzahl schwerer Anfälle (insbesondere mit Bewusstseinsstörungen), hohes Alter und ein abnormes EEG.

Einiges weist auf eine materialspezifische Lateralisierung der Defizite hin, so sind linksseitig Betroffene besonders in verbalen Tests beeinträchtigt, rechtsseitig Erkrankte eher in räumlich-figuralen Gedächtnistests eingeschränkt. Jedoch liefert ein Überblick über die Literatur inkonsistente Ergebnisse und legt den Schluss nahe, dass Gedächtnisfunktionen nicht vollständig lateralisiert sind, sondern lediglich ein gewisser Grad an Spezialisierung in jeder Hemisphäre auftritt. Dieser scheint in der dominanten Hemisphäre für verbales Material deutlicher ausgeprägt zu sein (Lah et al., 2006; Oxbury et al., 1998).

Patienten mit Frontallappenepilepsie zeigen ebenfalls Defizite der Gedächtnisfunktion, insbesondere das Arbeitsgedächtnis ist eingeschränkt. Im Vordergrund stehen jedoch Störungen der Aufmerksamkeitsfähigkeit, der motorischen Koordination und des Reaktionsvermögens. Häufig äußert sich dies durch Schwierigkeiten bei der Ausbildung von Handlungskonzepten und Problemlösungsstrategien. Diese Defizite sind in der Regel nicht lateralisiert und auch nicht direkt abhängig vom Sitz der epileptogenen Läsion (Helmstaedter et al., 1996).

Bei Betrachtung der kognitiven Folgen fokaler Epilepsien ist immer auch der Einfluss der verabreichten Antiepileptika zu beachten, da zahlreiche Antikonvulsiva bei langfristiger Therapie kognitive Nebenwirkungen wie psychomotorische Verlangsamung oder auch Gedächtnisstörungen entfalten. Dazu zählen unter den älteren antikonvulsiven Medikamenten insbesondere Phenytoin, Phenobarbital und Primidon und bei den neueren Wirkstoffen Topiramate. Die anderen zur Gruppe der neuen Antiepileptika gehörenden Medikamente (z.B. Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam) üben nach aktueller Studienlage keinen negativen Effekt auf die Gedächtnisfunktion aus (Besser, 2003; Helmstaedter und Kurthen, 2001; Martin et al., 1999).

Gedächtnisstörungen nach epilepsiechirurgischen Eingriffen

Läsionsstudien und Analysen der mnestischen Defizite nach epilepsiechirurgischen Operationen liefern wichtige Hinweise auf die beteiligten Strukturen.

Berühmt wurde das Beispiel des 1957 von Brenda Milner beschriebenen Patienten H.M., bei dem im Rahmen der Epilepsitherapie eine bilaterale Hippocampektomie erfolgte. Diese Resektion resultierte in einer kompletten anterograden Amnesie, also der vollständigen Unfähigkeit zur Abspeicherung bewusster Gedächtnisinformationen. Retrograd trat ein leichter Gedächtnisverlust auf, der vor allem kürzlich erworbene episodische Informationen betraf, ältere dagegen weitgehend verschonte. Diese zeitlich abgestufte retrograde Amnesie wurde in den ersten Untersuchungen für die letzten drei präoperativen Jahren beschrieben, in einer späteren Verlaufuntersuchung ließ sich mit objektiveren Testmethoden ein Defizit der retrograden Gedächtnisleistungen für 8 bis 11 Jahre vor der Operation evaluieren. Unklar ist, ob eine Progression stattgefunden hatte oder die ersten Testergebnisse die retrograde Schädigung unterschätzten. Prozedurales Lernen und Arbeitsgedächtnis ebenso wie Sprachproduktion und allgemeine Intelligenz blieben bei H.M. weitgehend unbeeinträchtigt. Später durchgeführte kernspintomographische Untersuchungen zeigten, dass die Resektion symmetrisch den Temporallappenpol, einen Großteil von Amygdala und entorhinalem Cortex und den gesamten rostralen Teil der hippocampalen Formation betraf. Ein etwa 2 cm großer caudaler Teil des Hippocampus sowie der parahippocampale Cortex waren erhalten. Frontal-, Parietal- und Occipitallappen waren ebenfalls intakt (Corkin et al., 1984; 1997; Scoville und Milner, 1957).

Diese Fallstudie ließ bedeutende Schlüsse auf die herausragende Rolle des Hippocampus und eine neuropsychologische und neuroanatomische Trennung unterschiedlicher Gedächtnissysteme zu.

Auch nach einseitigen Hippocampuschädigungen und -resektionen entstehen Beeinträchtigungen der mnestischen Funktion. Wenngleich globale Gedächtnisstörungen und schwere Amnesien nach unilateralen Resektionen selten sind, treten leichte bis mittelgradige Verschlechterungen der Gedächtnisfunktion in 20-30% der Fälle auf (Elger und Schramm, 1993).

Es sind sowohl anterograde als auch retrograde Gedächtnisleistungen betroffen. Einige wichtige Studien sollen dies verdeutlichen, wobei zunächst eine Betrachtung der Auswirkungen von Resektionen und anderen Läsionen auf anterograde Gedächtnisleistungen vorgenommen wird.

Anterograde Gedächtnisstörungen

Hermann et al. (1992) fanden als Folge von linksanterioren temporalen Lobektomien eine reduzierte Lernleistung und eine schnellere Vergessensrate für verbales Lernmaterial im Vergleich zur präoperativen Leistung. Man verwendete dazu den aus verschiedenen Wortlisten bestehen-

den *California Verbal Learning Test* (CVLT). Rechtsseitig Operierte zeigten zwar im freien Abruf ebenfalls einen Leistungseinbruch, waren ansonsten aber in allen Lern- und Behaltensleistungen unverändert oder sogar besser als in der präoperativen Testung.

Genauere Analysen ergaben, dass die beiden Gruppen sich in ihren Lernstrategien unterschieden. So waren linksseitig Operierte von weniger effektiven und effizienten Lernstrategien abhängig, die zu einer weniger stabilen Einspeicherung führten. Zum Beispiel waren sie weniger in der Lage, einzelne Wörter in einen sinnvollen semantischen Kontext zu bringen und sie sich so zu merken und speicherten stattdessen die Wörter eher in der vorgegebenen, kontextfreien Reihenfolge. Im Gegensatz dazu steigerten die rechtsseitig Lobektomierten postoperativ ihre Fähigkeit, einzelne Wörter durch semantische Gruppenbildung zu lernen (Hermann et al., 1992).

Eine Untersuchung von Frisk und Milner beschäftigte sich 1990 mit der Bedeutung des Hippocampus bei Erwerb und Speicherung verbalen Materials in Form einer kurzen Geschichte und stellte signifikant schlechtere Leistungen bei Patienten mit linksseitigen Hippocampuschädigungen fest. Sie zeigten sowohl ein langsames Lernen als auch einen schnelleren Verlust der Informationen. Hier lässt sich jedoch nicht differenzieren, ob der Hippocampuschaden tatsächlich einen schnelleren Verfall bewirkt oder eher das Wiederabrufen des Materials nach einer gewissen Zeit erschwert. So zeigt sich schon die Schwierigkeit, diese beiden Vorgänge experimentell abzugrenzen und eine Beteiligung des Hippocampus an nur einem der beiden Vorgänge, also Konsolidierung oder Abruf, festzulegen (Frisk und Milner, 1990).

Ebenfalls mit dem Ziel der Erforschung anterograder Gedächtnisdefizite analysierten Gleissner et al. (2004) die postoperative verbale Gedächtnisleistung von 140 Patienten 3 Monate und ein Jahr nach Therapie durch SAH. Als Resultat fanden sich nach drei Monaten schwere Leistungsabfälle in der verbalen Gedächtnisleistung. Defizite betrafen dabei nicht nur den verzögerten Abruf, sondern auch Lernen und Informationsaufnahme. Auch bei erneuter Testung ein Jahr postoperativ persistierten die verbalen Gedächtnisdefizite, so dass sie nicht nur als transiente Komplikationen des chirurgischen Eingriffs gelten dürfen. Weiterführende Verlaufsstudien ergaben, dass das operationsinduzierte verbale Gedächtnisdefizit auch bis zu 13 Jahre nach dem Eingriff fortbesteht. Dazu ist zu bemerken, dass auch konservativ behandelte Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien im Laufe der Zeit an kognitiver Leistungsfähigkeit, also auch an verbaler Gedächtnisleistung, verlieren (Gleissner et al., 2004; Helmstaedter et al., 2000; Rausch et al., 2003).

Rechtshippocampale Resektionen werden analog der Vorstellung einer materialspezifischen Lateralisierung der Gedächtnisfunktionen mit nonverbalen Gedächtnisdefiziten in Verbindung gebracht. Entsprechend wies Jones-Gotman (1986) nach, dass rechtsseitig lobektomierte Pati-

enten im Lernen und Abruf abstrakter Muster ein deutliches Defizit präsentieren. Eine neuere Studie von Gleissner et al. (1998) präziserte diese Ergebnisse, indem sie die präoperativen nonverbalen Gedächtnisleistungen mit einbezog. Es wurden dazu ebenfalls visuell dargebotene abstrakte Muster verwendet. Die Testergebnisse zeigen, dass bereits vor der Resektion ein deutliches Defizit bei rechtshippocampaler Schädigung (z.B. bei AHS) bestand, das in allen visuellen Gedächtnistests nachweisbar war, insbesondere aber die Lernkapazität betraf. Dieses Defizit wurde durch die Resektion nicht weiter verschlechtert und es kamen auch keine weiteren Defizite hinzu. Es trat sogar in einigen Fällen eine Verbesserung der Lernleistung auf, die als Entlastungseffekt nach der Entfernung geschädigter Areale interpretiert wurde. Die Ergebnisse stützen die Annahme einer speziellen Beteiligung des rechten Hippocampus an nonverbalen Gedächtnisfunktionen, demonstrieren aber auch, dass bei vorgeschädigtem Hippocampus eine rechtsseitige Resektion kein bedeutsames Risiko für zusätzliche kognitive Defizite birgt. Der erwähnte Entlastungseffekt deutet sogar darauf hin, dass ein epileptogen veränderter Hippocampus mehr Einschränkung verursacht als ein resezierter. Dieses Ergebnis weist auf eine vergleichsweise große funktionelle Plastizität des rechten Temporallappen hin (Rausch, 1996). Grundsätzlich ist das chirurgische Therapieergebnis bezüglich kognitiver Funktionen besser bei Operationen in jüngerem Alter, wenn das Gehirn noch eine größere Plastizität aufweist. Hier spielt ebenfalls die Tatsache hinein, dass die Resektion der epileptogenen Foci die störenden Einflüsse von chronischer Epilepsie und häufigen Anfällen auf kognitive Funktionen beseitigt. Ebenso verursachen weniger Antiepileptika weniger kognitive Nebenwirkungen (Helmstaedter, 2004a).

Retrograde Gedächtnisstörungen

Auch retrograde Gedächtnisleistungen werden durch epilepsiechirurgische Resektionen beeinflusst. Dies konnte durch eine Untersuchung des episodischen Gedächtnis bei Patienten nach unilateraler SAH demonstriert werden. Die erhobenen Testdaten bezogen sich auf autobiographisches Wissen (z.B. erlebte Situationen wie erster Arbeitstag) sowie persönliches semantisches Wissen (z.B. Schulausbildung oder Heimatadresse) und zeitlich auf verschiedene Zeitspannen zwischen neuerer Vergangenheit bis zu früher Kindheit. Sowohl rechtsseitig als auch linksseitig resezierte Patienten zeigten ein Defizit im Abruf episodischer Erinnerungen ohne Beeinträchtigung des persönlich semantischen Gedächtnisses. Der Gedächtnisverlust betraf Erinnerungen aller Zeitspannen und es gab keine Evidenz für einen zeitlichen Gradienten (alle Patienten konnten neuere Erinnerungen besser reproduzieren als alte). Ein Vergleich mit präoperativen TLE- Patienten ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied in den Erinnerungsleistungen, so dass von einer vorbestehenden Schädigung durch die chronische Epilepsie und die

zugrunde liegende Läsion ausgegangen werden muss und der Effekt der Resektion an sich weniger deutlich als erwartet ausfiel (Viskontas et al., 2000).

Eine genauere Analyse des Zusammenhangs zwischen Schädigungsausmaß und Schwere der Amnesie liefert eine Übersicht von Nadel et al (2000): Wenn die Läsion auf Ammonshorn und Gyrus dentatus beschränkt war, resultierte tatsächlich eine retrograde Amnesie, die sich nur auf kurz zuvor erworbene Inhalte auswirkte, alte semantische wie auch autobiographische Informationen dagegen komplett aussparte.

Bei Ausdehnung über den Hippocampus selbst hinaus war die zeitliche Ausdehnung der retrograden Amnesie korreliert mit der Größe der Läsion. Dabei waren autobiographische Inhalte am schwersten, Erinnerung an öffentliche Ereignisse und Persönlichkeiten weniger und rein semantische Inhalte kaum betroffen. Umfasste die Läsion die gesamte Hippocampusformation einschließlich Subiculum, betraf der episodische Gedächtnisverlust etwa eine Dekade. Bei weiterer Ausdehnung auch auf parahippocampale Cortexareale erhöhte sich der Verlustzeitraum auf 20-30 Jahre für episodisches Gedächtnis. Semantisches Gedächtnis war dagegen auch bei ausgedehnten Schädigungen relativ gut erhalten.

Doch Ausdehnung allein war nicht der einzige determinierende Faktor. Ebenso spielte es eine Rolle, welche Regionen im Einzelnen betroffen waren. Dies stimmt überein mit der Vorstellung, dass verschiedene Regionen für unterschiedliche Prozesse wie Enkodierung, Speicherung und Abruf sowie für unterschiedliche Arten von episodischen Inhalten wie räumliche, objekt- oder personenbezogene Informationen verantwortlich sind. Je nachdem, wie sich also eine spezielle persönliche Erinnerung aus diesen Komponenten zusammensetzt, sind die Regionen beteiligt und führt deren Schädigung zum Verlust der Erinnerung.

Eine andere Studie beschäftigte sich mit den Konsequenzen unilateraler temporaler Lobektomien für semantisches Gedächtnis. Dazu testete man im Einzelnen das Erkennen von Fotos berühmter Personen (Famous Faces Test) und Fernsehsendungen (Television Test), allgemeines und spezifisches Faktenwissen, öffentliche Geschichte (Goldberg-Barnett Remote Memory Battery) und außerdem Neugedächtnis und Benennungsfähigkeit.

Die Ergebnisse offenbarten, dass linksseitig operierte Patienten mit Ausnahme des allgemeinen Faktenwissens in allen Tests signifikant schlechter abschnitten als die rechtsseitig Operierten und die Kontrollgruppe. Ein zeitlicher Gradient war nur bei einem Teil der Tests nachweisbar, nicht aber beim Erkennen von Fernsehsendungen und bei Fragen über öffentliche Geschichte. Ein statistischer Vergleich von Neugedächtnis und Altgedächtnis ergab, dass die Defizite in beiden Bereichen etwa gleich ausgeprägt waren und dass die Gedächtnistests untereinander korrelierten, nicht aber mit dem Benennungstest, was eine Benennungsstörung als alleinige Ursache ausschloss. Ebenso wenig konnte die Verschlechterung des Altgedächtnisses als Folge präope-

rativer Hirnschäden interpretiert werden, sondern war erst postoperativ aufgetreten (Barr et al., 1990).

Mit einer ähnlichen Fragestellung, aber anderen Methoden erfolgte eine neuere Studie, die ebenfalls das Gedächtnis für berühmte Gesichter und Ereignisse sowie autobiographisches Gedächtnis erfasste. Abweichend von der oben genannten Untersuchung ergaben sich hier sowohl für rechtsseitig als auch für linksseitig lobektomierte Patienten ein verschlechterter Abruf von öffentlichen Ereignissen, während der Abruf berühmter Namen bei den linksseitig Operierten deutlicher ausgeprägt war. Das Ausmaß des Gedächtnisverlusts hing von Läsionsseite, antikonvulsiver Medikation und Anfallsfreiheit ab, wurde jedoch nicht beeinflusst durch Erkrankungsbeginn und Krankheitsdauer. Ein zeitlicher Gradient war nur in einem einzigen Test nachweisbar. Im autobiographischen Gedächtnis zeigte diese Studie erstaunlicherweise keinen signifikanten Verlust im Vergleich zur neurologisch gesunden Kontrollgruppe (Lah et al., 2004).

Für das Gedächtnis nach epilepsiechirurgischen Eingriffen im Temporallappen kann resümiert werden: Selbst bei der SAH, bei welcher so sparsam wie möglich reseziert wird, um kognitive Einbußen zu minimieren, treten doch postoperativ anterograde und retrograde Gedächtnisdefizite auf. Die anterograden Ausfälle sind stärker ausgeprägt und weisen einen Lateralisierungseffekt in Form lateralitäts- und materialspezifischer Gedächtnisdefizite auf, wobei das verbale Defizit bei linksseitiger Resektion gut belegt und konsistent ist, nonverbale Defizite bei rechtsseitigen Exzisionen sich oft weniger eindeutig zuordnen lassen. In den retrograden Gedächtnisleistungen ist die Seitenspezifität weniger ausgeprägt. Für die Suche nach einem zeitlichen Gradienten der retrograden Amnesie sind die Ergebnisse inkonsistent.

Gedächtnis nach frontalen Resektionen

Wenn auch das zentrale Interesse dieser Arbeit den temporalen Resektionen gilt, sollen doch exkursiv die neuropsychologischen Folgen frontaler Resektionen umrissen werden. Grundsätzlich ist nach frontalen Eingriffen die postoperative Komplikationsrate relativ hoch, insbesondere wenn funktionell wichtige Cortexareale wie supplementär-motorisches Areal (SMA) und prämotorischer Cortex in die Resektion involviert sind. So treten häufig transiente aphasische Störungen auf, die in der Regel nach einiger Zeit regredient sind. Zudem sind psychomotorische Schnelligkeit und motorische Koordination beeinträchtigt. Bezüglich der Gedächtnisfunktion ist eine Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses durch frontale Resektionen feststellbar. Im Gegensatz zu temporalen verursachen frontale Resektionen aber postoperativ keinen einheitlichen Leistungsabfall in bestimmten kognitiven Funktionen, vielmehr zeigt ein Teil der frontal operierten Patienten postoperativ sogar in einigen neuropsychologischen Tests verbesserte Leistungen.

gen. Dazu ließ sich eine negative Korrelation zwischen präoperativem Leistungsniveau und postoperativer Veränderungstendenz nachweisen: Patienten mit präoperativ schlechter Funktion gewannen eher hinzu, präoperativ hoch eingestufte Patienten zeigten nach der Resektion kognitive Verluste. Außerdem besteht ein Zusammenhang mit einer erfolgreichen Anfallskontrolle, die zu einer Funktionssteigerung beiträgt.

Zuletzt sei angemerkt, dass TLE-Patienten nach der temporalen Resektion eine generelle Verbesserung der „frontalen Funktionen“ (z.B. psychomotorische Schnelligkeit und motorische Koordination) erfahren, die als Entlastungsphänomen interpretiert wird (Helmstaedter et al., 1997).

Wie der Blick über die aktuelle Literatur offenbart, liegt die Hauptaufmerksamkeit der wissenschaftlichen Studien auf den anterograden amnestischen Konsequenzen temporaler Resektionen, während zu den Einflüssen auf retrograde Gedächtnisleistungen weniger Informationen vorliegen. Dies mag zum Teil darin begründet liegen, dass anterograde Gedächtnisdefizite, die ja die Merk- und Behaltensfähigkeit neuer Informationen beinhalten, eine höhere Alltagsrelevanz für die betroffenen Patienten aufweisen. Ein leichtes retrogrades Defizit in Form von Verlusten älterer Erinnerungen dagegen erscheint weniger beeinträchtigend. Dennoch ist auch die Erforschung retrograder Gedächtnisleistungen nach epilepsiechirurgischen Eingriffen sowohl von klinischem als auch wissenschaftlichem Interesse.

3.1.5 Psychophysiologie

Elektrophysiologie (EEG/EKP)

Von wissenschaftlicher Bedeutung ist auch die Registrierung der bioelektrischen Hirnaktivität mit der Oberflächen-Elektroenzephalographie (EEG), insbesondere die Bestimmung ereigniskorrelierter Potentiale. Diese basieren auf der Synchronisierung von Hirnpotentialen mit externen sensorischen Stimuli oder mit kognitiven Prozessen und lassen sich als transiente Potentialabweichungen vom spontanen Ruhe-EEG aufzeichnen. Somit geben sie Hinweise auf Muster, Lokalisierung und zeitlichen Verlauf der elektrischen Hirnaktivität, die bestimmten sensorischen oder kognitiven Prozessen zugrunde liegt.

Zum Beispiel evozieren akustische, visuelle oder somatosensible Reize definierte Potentiale über dem entsprechenden Kortexareal und lassen durch Messung ihrer Latenzzeit auch Schlüsse auf die zugehörige sensorische Bahn zu.

Auch Gedächtnisprozesse, sowohl die Einspeicherung als auch der Abruf von Information, lassen sich mit diesem Verfahren registrieren. Im Folgenden werden die Ergebnisse unterschiedlicher ERP-Studien zur Gedächtnisfunktion dargestellt. Um die messbare elektrische Aktivität bei

Speicherung und Abruf bestimmter Informationen zu identifizieren, wurden Probanden Informationen zum Lernen präsentiert, später durch erneute Testung die Speicherung überprüft und dann nur die beim Lernvorgang registrierten Potentiale der tatsächlich erinnerten Informationen beurteilt. Entsprechende Studien wiesen darauf hin, dass die erfolgreiche Enkodierung auf unterschiedliche neuronale Systeme und kognitive Prozesse zurückgeht, je nachdem, welche Art von Information gespeichert wird.

So zeigte sich, dass die Speichervorgänge von unbekanntem Gesichtern und unbekanntem Wörtern unterschiedliche Potentialverteilungen im Oberflächen-EEG hervorriefen. Der Effekt beim Wörterlernen war am stärksten in frontozentralen Elektroden ausgeprägt. Der Effekt für unbekannte Gesichter war symmetrisch und zentral lokalisiert (Sommer et al, 1997).

Ein grundsätzliches Problem dieser Studien ist, dass die messbaren Effekte der Enkodierung immer auch durch den Abrufvorgang selbst beeinflusst werden, der hinsichtlich Potential und Verteilung möglicherweise von der Enkodierung abweicht, sich aber experimentell nicht abgrenzen lässt.

Um gezielt den bioelektrischen Effekt des Erinnerungs- bzw. Abrufvorgangs darzustellen, wird ein Vergleich vorgenommen zwischen der registrierten Aktivität beim Erinnern zuvor erlernter Informationen und der Aktivität bei der Identifizierung unbekannter Inhalte. Die Differenz wird als Alt/Neu-Effekt bezeichnet. So konnte in einer Reihe von Studien die Dominanz linksparietaler und linkstemporaler Kortexareale beim Abruf von verbalen Gedächtnisinformationen belegt werden (Wilding and Sharpe, 2002).

Dies zeigen auch die Aufzeichnungen intrahippocampaler Elektrodenaufzeichnungen, die im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik bei TLE-Patienten eingesetzt werden. Die messbare elektrische Aktivität war während der verbalen Gedächtnistests höher in der dominanten linken Hemisphäre, bei figuralen Bildaufgaben trat ein höheres Potential im rechten Temporallappen auf. Innerhalb des linken Temporallappens ließ sich mit dieser Methode eine weitere Spezialisierung verschiedener verbaler Gedächtnisfunktionen demonstrieren. Potentiale im mittleren temporalen Gyrus der linken Hemisphäre waren mit dem sofortigen Abruf, also dem Arbeitsgedächtnis assoziiert. Der verzögerte Abruf als Maß der Langzeitspeicherung ließ sich für verbales Gedächtnis mit Potentialen im linksanteriorens mesialen Temporallappen in Verbindung bringen (Elger et al., 1997).

Weitere Erkenntnisse ließen sich auch aus intraoperativen Aufzeichnungen der elektrischen Neuronenaktivität mittels Mikroelektroden an wachen lokalanästhesierten Patienten gewinnen, die eine Registrierung einzelner Neuronen widerspiegeln können. Auf diese Weise wurden Untersuchungen von Sprache und verbalem Gedächtnis durchgeführt.

Man konnte demonstrieren, dass sprachlich aktive Neurone breit über beide Hemisphären verteilt sind, mit einem deutlichen Dichtemaximum in den Temporallappen. In der Regel ließ sich einem Neuron eine bestimmte Funktion zuordnen, verbunden mit umgebenden Neuronen bildeten sich Netzwerke, in denen verschiedenen Verbindungen unterschiedliche Funktionen verantworten. Es waren spezielle neuronale Populationen abgrenzbar, die für verschiedene Aspekte von verbalem Gedächtnis verantwortlich sind, zum Beispiel die Unterscheidung von Gelerntem und Ungelerntem. Das gleiche galt für allgemeine sprachliche Funktionen wie Benennung in unterschiedlichen Sprachen, semantische Unterscheidungen, Lesen oder Benennen; jeweils waren verschiedene abgrenzbare Kortexareale in beiden Hemisphären aktiv (Ojemann 1999, 2003).

Bildgebende Verfahren

Man kann sich der Frage nach der Rolle des Hippocampus bei der Gedächtnisspeicherung auch mittels bildgebender Verfahren nähern. Hier sind insbesondere die funktionelle Magnetresonanztomographie sowie die Positronenemissionstomographie von Bedeutung, die eine Darstellung lokaler Aktivitätsunterschiede im Kortex durch Messung der Blutoxygenierung (fMRI) bzw. der Stoffwechselaktivität (PET) ermöglichen.

MRI -Untersuchungen an neurologisch gesunden Probanden zeigten eine deutliche Aktivität des mesialen Temporallappens bei der Einspeicherung sowohl verbaler als auch nonverbaler Gedächtnisinhalte, wobei insbesondere die posterioren Anteile wie parahippocampaler Gyrus und caudaler Hippocampus involviert waren. In PET-Studien zeigte sich dagegen beim Enkodierungsvorgang eine deutlichere Aktivierung in anterioren Temporallappenanteilen, die als Korrelat des Hippocampus gelten. Beim Abruf von Gedächtnisinhalten dominierte auch in diesen Methoden die posteriore Aktivierung. Trotz dieser widersprüchlichen Ergebnisse in den einzelnen Methoden ist doch im Ganzen eine Hippocampusbeteiligung an Gedächtnisprozessen auch in diesen bildgebenden Studien offenbar (Schacter und Wagner, 1999)

PET-Studien demonstrierten außerdem, dass der Hippocampus und umgebende temporale Strukturen (insbesondere des rechten Kortex), beim Abruf persönlicher Erinnerungen aktiv sind, weniger aber bei der Erinnerung an allgemeine, unpersönliche Fakten. Dies kann als deutlicher Hinweis auf eine Trennung der beiden Formen deklarativer Gedächtnisspeicherung gedeutet werden (Rosenbaum et al., 2001).

Mit der Frage nach einer Hippocampusfunktion beim Abruf von Informationen wurde die hippocampale und neokortikale Aktivität während der Erinnerung an autobiographische Ereignisse dargestellt, die zwischen weniger als 2 Jahren bis über 30 Jahre zurücklagen. Es trat dabei die gleiche Aktivität im Hippocampus bei altem wie bei kürzlich erworbenem episodischem Ge-

dächtnis auf, also erschien hier keine zeitlich limitierte Funktion des Hippocampus. Diese Ergebnisse lassen sich auch auf die Speicherung räumlicher Gedächtnisinhalte (z.B. Orientierung in bekannten Umgebungen) übertragen. (Ryan et al., 2001).

3.1.6 Gedächtnis im Tiermodell

Auch am Tiermodell lässt sich durch gezielte Läsion des hippocampalen Systems eine retrograde Amnesie provozieren. Die Läsion kann dabei sowohl in einer Resektion als auch in einer pharmakologischen Inaktivierung bzw. Destruktion eines bestimmten Areals bestehen.

Da es sich bei Tierexperimenten im Gegensatz zu den meisten Beobachtungsstudien am Menschen um prospektive Studien handelt, lassen sich Zeitpunkt und Intensität der Lernphase sowie das Ausmaß der Läsion präzise bestimmen. So kann die Ausdehnung der retrograden Amnesie in Abhängigkeit von bestimmten Läsionsparametern betrachtet werden, wobei die Ausdehnung in älteren Studien auf Minuten bis Stunden begrenzt blieb, in den letzten Jahren auch auf Tage bis Jahre erweitert werden konnte.

Um sich einem Modell der deklarativen Gedächtnisverarbeitung zu nähern, werden bei Tieren vor allem Lernaufgaben der räumlichen Orientierung verwendet. Dazu sind insbesondere Labyrinthaufgaben geeignet oder der sogenannte Water-maze-Test. Hierbei werden Ratten in einen großen Wasserbehälter gesetzt und sollen lernen, in möglichst kurzer Zeit den Weg zu einer knapp unter der Wasseroberfläche liegenden Plattform zu finden.

Weitere Formen der tierexperimentellen Lernaufgaben bestehen in Angstlernaufgaben und Objektdiskrimination oder im Erlernen einer Nahrungspräferenz.

Äquivalent zu menschlichen Läsionsfolgen resultiert eine tierexperimentelle Hippocampusläsion in einem Verlust zuvor erlernter Fähigkeiten und Informationen.

Auch wenn der Nachweis eines zeitlichen Gradienten in Tierexperimenten nicht konsistent erscheint, offenbart doch der Überblick, dass in den meisten Studien eine zeitlich abgestufte retrograde Amnesie auftritt, die früher Erlerntes relativ verschont und umso weiter zurückgeht, je ausgedehnter die Läsion im medialen Temporallappen ist und je mehr nonhippocampale Strukturen mit einbezogen sind.

Zum Beispiel demonstrierte eine Untersuchung von 2001 einen zeitlichen Gradienten des retrograden Lernverlustes anhand der Betrachtung einer erlernten Nahrungspräferenz bei Ratten. Diese wurde durch eine Hippocampusläsion stark reduziert, wenn sie in den letzten zwei Tagen vor der Läsion entstanden war, ältere Präferenzen zeigten sich dagegen robuster. (Winocur et al., 2001)

Experimente, die keinen abgestufte retrograde Amnesie zeigten, ließen sich zum Teil dadurch deuten, dass häufig auch die nichtoperierten Kontrolltiere nach einem längeren Zeitraum (meh-

rere Wochen) das Erlernete vergessen hatten und so ein Vergleich mit läsionsbedingten Verlusten nicht mehr signifikant war (Squire et al., 2001;)

Insbesondere beim räumlichen Lernen zeigten einige Studien jedoch einen sehr flachen Gradienten, also einen eher gleichmäßigen Verlust alter und neuer Informationen. Dies machte zum Beispiel eine aktuelle Untersuchung des erlernten räumlichen Orientierungsvermögens von hippocampusresezierten Ratten in verschiedenen Labyrinthaufgaben deutlich, wobei die Trainingsphase zwischen einigen Tagen bis zu 14 Wochen vor Hippocampusresektion zurücklag. Dieselben Ergebnisse resultierten, wenn anstelle einer chirurgischen Resektion eine reversible Inaktivierung des Hippocampus mittels eines Neurotoxins erfolgte (Clark et al., 2005; Broadbent et al., 2006). Hier ist die Rolle des Hippocampus bei der praktischen Durchführung räumlicher Orientierungsaufgaben zu beachten, die unabhängig vom räumlichen Gedächtnis beschädigt sein kann und so zur reduzierten Umsetzung der Labyrinthaufgaben führt.

Es zeigt sich also bei Tieren ebenso wie bei Menschen der Befund, dass nach Hippocampusläsionen retrograde Amnesien einerseits mit zeitlich abgestuften und andererseits mit flachen Gradienten auftreten. Von Rosenbaum et al. (2001) stammt das Argument, dass die Form des Gradienten davon abhängt, ob es sich um semantisches oder episodisches Gedächtnis handelt. Dem liegt zugrunde, dass semantisches Wissen und kontextfreie Informationen bei Hippocampusläsionen häufig verschont bleiben und deshalb auf extrahippocampale Strukturen zurückgeführt werden.

Assoziiert mit dieser Sichtweise ist die Idee, dass semantische Erinnerungen in der frühen Konsolidierungsphase ebenfalls kontextabhängig sind und für ihren Abruf den Hippocampus benötigen. Später wird dieser dann von extrahippocampalen bzw. neokortikalen Strukturen übernommen.

Eine Unterscheidung zwischen semantischem und episodischem Gedächtnis ist beim Tier natürlich schwierig, eine Annäherung ist aber in der Betrachtung von kontextfreier und kontextgebundener Erinnerung möglich. Dabei wird als eigentlicher, dem episodischen Gedächtnis entsprechender Kontext der so genannte relationale Kontext verstanden, also ein zusammenhängender Hintergrund, in den der Lernprozess eingebettet ist. Demgegenüber unterscheidet man noch einen assoziativen Kontext, der aus einzelnen Anhaltspunkten besteht, ohne einen Zusammenhang zu ergeben.

So sind die üblichen räumlichen Lernaufgaben, die den abgestuften zeitlichen Gradienten nach Hippocampusläsion überwiegend nicht zeigen, klar der kontextgebundenen Erinnerung zuzuordnen. Doch konnte der Verlust der räumlichen Erinnerung nach Hippocampusläsion bei Ratten deutlich reduziert werden, wenn die Konditionen der Trainingssituation (z.B. hinsichtlich Beleuchtung, Anordnung der Umgebung etc) vorher ständig variierten, also kein eindeutiger Kon-

text gegeben war und mehr assoziativ gelernt wurde (Rosenbaum et al., 2001). Auf der anderen Seite kann die erlernte Geschmackspräferenz anfangs kontextgebunden, also zum Beispiel an die Präsenz einer anderen Ratte als Vorbild oder eine bestimmte Situation gebunden sein, später aber davon abgekoppelt werden und kontextfrei werden. Tatsächlich weisen diese Tests ja auch den abgestuften zeitlichen Gradienten auf (Winocur et al., 2001).

In einer Studie von 2006 wurden visuelle Objekten in unterschiedlichen räumlichen Anordnungen als einer Art strukturellem Kontext präsentiert. Es zeigte sich, dass Ratten mit Hippocampusläsionen insbesondere in der Diskrimination dieser strukturellen Anordnungen beeinträchtigt waren, nicht aber in räumlichen Lernaufgaben ohne strukturellen Hintergrund (Sanderson et al., 2006).

Der Übergang von hippocampaler zu isocortikaler Speicherung könnte also einen Wechsel in der Qualität der Gedächtnisspur reflektieren.

Alte Studien enthalten häufig die Ansicht, dass Gedächtnis in qualitativer Hinsicht eine unveränderliche Einheit bleibt. Dies jedoch ist nach neueren Studien nicht haltbar. Vielmehr gibt es Hinweise, dass verschiedene Aspekte des Gedächtnisses auf unterschiedliche Weise vergessen werden.

Hier kommt wieder die Beteiligung extrahippocampaler Strukturen des medialen Temporallappens an der Bildung und Aufrechterhaltung einer Gedächtnisspur ins Spiel. So mehren sich Hinweise, dass Informationen sowohl in hippocampalen als auch in extrahippocampalen Strukturen gespeichert werden und der Abruf von unterschiedlichen Strukturen Zugang zu unterschiedlichen Arten von Informationen bedeutet.

Das bedeutet, dass sich neben der hippocampalen eine qualitativ andere Gedächtnisspur in extrahippocampalen Kreisläufen formt, deren Ausbildung einige Zeit erfordert. So sind alte Informationen teilweise in hippocampalen, teilweise in extrahippocampalen Strukturen gespeichert. Beim Abruf werden bei gesunden Gehirnen beide Regionen aktiviert und eine neue Enkodierung durch den Hippocampus findet statt. Als Beispiel dient eine Untersuchung des räumlichen Lernens bei Ratten: Nach isolierter Hippocampuschädigung funktioniert vektor-basiertes Gedächtnis weiterhin, obwohl die hippocampusabhängige räumliche Repräsentation reduziert ist und so ist weiterhin eine Orientierung im Raum möglich. Erfolgt eine Hippocampuschädigung lange nach der Einspeicherung, unterscheidet sich die Art oder Qualität des Gedächtnisinhalts von der, die bei intakter Hippocampusfunktion beobachtet würde. Entsprechendes zeigte sich bei Menschen in autobiographischen Tests: Lange zurückliegende Erinnerungen bei Läsionspatienten sind qualitativ nicht die gleichen wie bei gesunden Individuen (Nadel et al., 2001).

Der Hippocampus scheint außerdem die Verknüpfung episodischer Erfahrungen zu verantworten, wie sie für zukünftige Problemlösungen in ähnlichen Situationen und Umgebungen erforderlich sind. Dies demonstrierte ein weiterer Test mit dem oben beschriebenen Water-maze. Dabei erlernten Ratten nach Hippocampusläsionen zwar, von einem bestimmten Ausgangspunkt aus immer wieder die Plattform zu finden, waren dazu aber nicht bei Veränderung des Ausgangspunkts in der Lage, da hier eine Übertragung des bekannten Wegs in eine veränderte Ausgangsbedingung gefordert war (Eichenbaum, 2000).

Eine genauere Analyse des Zusammenspiels von Hippocampus und anderen non-hippocampalen Strukturen lieferten Sutherland et al. (2006). Dazu wurde Rattengehirnen eine gezielte Läsion des Hippocampus durch Injektion eines Neurotoxins zugefügt und die Tiere vorher und nachher einer Reihe von Gedächtnistests unterzogen, die in räumlichen Lernaufgaben, visuellen Aufgaben und Angstkonditionierung bestanden. Durch Gruppeneinteilung stellte man einen Vergleich zwischen partieller vs. kompletter Hippocampuschädigung und zwischen kürzlich und vor längerer Zeit erworbener Information (bis 50 Wochen) an. Die Ergebnisse zeigten entgegen der Annahme eines temporalen Gradienten der retrograden Amnesie einen Verlust von alter und neuer Information in gleichem Maße, und zwar sowohl in den räumlichen Lernaufgaben, die eine kontinuierliche Bewegung und damit verbundene Neupositionierung beinhalten als auch beim Lernen visueller Informationen und Angstkonditionierung. Auch bei partiellen Schädigungen war kein zeitlicher Gradient feststellbar. Ein sehr interessanter Befund war, dass nach der Zerstörung des Hippocampus eine erneute Akquisition neuen Lernmaterials in allen Lernaufgaben möglich war, also keine komplette anterograde Amnesie resultierte. Sicher ist eine Frage nach der Wirksamkeit des verwendeten Toxins und der Vergleichbarkeit mit Resektionsstudien zulässig. Doch ist hier auch eine Aktivität extrahippocampaler Strukturen vorstellbar, die postläsionell die Neueinspeicherung übernimmt. Warum wäre diese aber nicht für den Abruf präläsionell erworbener Lerninhalte ausreichend? Es lässt sich die Idee zweier konkurrierender und interferierender Systeme entwickeln, einem hippocampalen und einem extrahippocampalen, von denen im Normalfall das hippocampale System dominiert und das extrahippocampale System überlagert. Vielleicht sind aber besonders bei Lernen in einem Angstkontext die extrahippocampalen Strukturen (insbesondere Amygdala) aktiv, so dass diese Inhalte auch nach einer Hippocampusläsion noch erhalten bleiben.

Zur weiteren Untersuchung dieser Idee testete man die Auswirkungen temporärer Inaktivierung der Hippocampi mittels eines GABA-Agonisten im Rahmen von Angstlernaufgaben an Ratten. Die Ergebnisse zeigten Folgendes: War der Hippocampus bei Lernen und Abruf inaktiv, war das Angstlernen erfolgreich. War er beim Lernen inaktiv und beim Abruf aktiv, war kein Lernerfolg

messbar, er interferierte also zu stark beim Abruf. War er beim Lernen aktiv, beim Abruf aber inaktiv, war ein Lernerfolg erzielbar. Dies deutet darauf hin, dass der Hippocampus insbesondere bei Abruf und Repräsentation von extrahippocampal konsolidierten Gedächtnisinhalten eine interferierende Rolle einnehmen kann.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam ein Experiment von Gaskin et al (2003), das Ratten in der Objektrekognition vor und nach Hippocampusläsion testete. Man stellte eine retrograde Amnesie für präläsionell erlerntes Diskriminationsverhalten zwischen bekannten und unbekanntem Objekten fest. Interessant war, dass die Tiere auch nach vollständiger Hippocampusläsion in anterograden Rekognitionstests wie die unversehrten Kontrolltiere abschnitten, also kein anterograde Verlust dieser Fähigkeiten auftrat. Es wurde gefolgert, dass extrahippocampale Kreisläufe imstande sind, die Objektdiskrimination zu unterstützen, jedoch nur, wenn der Hippocampus nicht am Einspeichervorgang des Objekts bei der ersten Präsentation des Objekts beteiligt war.

Die Ergebnisse stützen nicht die Vorstellung einer synergistischen Funktionsweise von Hippocampus und extrahippocampalen Strukturen bei der Langzeitspeicherung von Gedächtnisinhalten, sondern legen eher einen Antagonismus bzw. eine kompetitive Beziehung der beiden Systeme nahe.

Bei der Einspeicherung von Lerninhalten scheint der Hippocampus im Gesunden eine Schlüsselrolle zu spielen, doch nach seinem Verlust oder Inaktivierung und beim Lernen in bestimmten Kontexten wie z.B. Angst, sind möglicherweise Konsolidierungsvorgänge vorhanden, die ohne den Hippocampus auskommen. Eine temporär begrenzte Funktion des Hippocampus lässt sich hier nicht erweisen (Sutherland et al, 2006).

Im Tierexperiment lassen sich außerdem die elektrischen Aktivitäten einzelner hippocampaler Zellen bei verschiedenen Lern- oder Testaufgaben aufzeichnen. Dabei ergab sich, dass unterschiedliche räumliche Umgebungen, z.B. runde oder viereckige Boxen, unterschiedlichen Repräsentationen im Hippocampus zugeordnet sind. Insbesondere die elektrophysiologischen Veränderungen bei Veränderungen der Umgebung wurden untersucht und man fand heraus, dass eine leichte Veränderung der Umgebung in Form oder Farbe Veränderungen der Feuerungsraten der aktiven Zellen in C3 und im Gyrus dentatus bewirkt, während eine substantielle Veränderung der äußeren Umgebungseinflüsse zu einer Rekrutierung unabhängiger Zellpopulationen in C3 führte. (Leutgeb et al., 2007)

3.1.7 Theorien der hippocampalen Gedächtnisverarbeitung

Wie der Hippocampus seine Aufgabe nun im Einzelnen erfüllt, gibt noch immer Anlass zu umfangreichen Diskussionen und Forschungsarbeiten.

Speziell für die Konsolidierung von deklarativem Gedächtnis haben sich zwei wichtige, sich zum Teil widersprechende Gedächtnistheorien herausgebildet.

Klassische Konsolidierungshypothese

Die erste geht auf Squire zurück und ist als Konsolidierungshypothese bekannt. Sie geht von einer zeitlich limitierten Funktion des Hippocampus bei der Langzeitspeicherung deklarativer Gedächtnisinhalte aus. Demzufolge ist er anfangs notwendig, um durch Verbindung zu verschiedenen Arealen des Neokortex die Aktivierung und Festigung von Gedächtnisspuren zu erzielen. Besteht eine ausreichende Speicherung im Neokortex, wird der Hippocampus nicht mehr benötigt und steht für neue Informationen zur Verfügung.

Wichtigstes Argument dieser Hypothese ist der beobachtete zeitliche Gradient bei retrograder Amnesie in verschiedenen Studien (Alvarez und Squire, 1994; Squire et al., 2001; 2004).

Multiple Trace Theory (MTT)

Die zweite Theorie ist von Moscovitch als *Multiple Trace Theory* formuliert worden. Sie geht nicht von einer zeitlich begrenzten Rolle des Hippocampus aus, sondern postuliert vielmehr permanent ablaufende Erinnerungsprozesse, die den Hippocampus einbinden, aber mit der Zeit auch im Neokortex Gedächtnisspuren bilden. Hier kommt als wichtiger Aspekt noch die Unterscheidung von semantischem und episodischem Gedächtnis hinzu. Demnach bleibt bei Speicherung und Abruf episodischer und räumlicher Informationen die Hippocampusformation permanent involviert, während allgemeine semantische Informationen durch Ausbildung vielfältiger Gedächtnisspuren im Neokortex besser stabilisiert werden und so nach einer gewissen Zeit eine Hippocampuschädigung überstehen können. Dabei ist aber nicht nur die Speicherzeit, sondern die wiederholte Reaktivierung zur Festigung der Gedächtnisspuren wichtig. Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Gedächtnisverlustes sind damit abhängig von der Häufigkeit der Reaktivierungsprozesse und dem Ausmaß der Schädigung.

Während also nach der klassischen Konsolidierungshypothese der Hippocampus als temporärer Speicher fungiert, betrachten die Vertreter der MTT ihn mehr als eine Art Bindestation, in der die qualitativ unterschiedlichsten Gedächtnisinformationen und ihre Verteilung auf die entsprechenden neokortikalen Areale verarbeitet werden (Nadel et al., 2000; Moscovitch et al., 2005; Rosenbaum et al., 2001).

Die Multiple Trace Theory stützt sich vor allem auf neuere bildgebende Techniken, mit denen sich Hirnaktivitäten während bestimmter kognitiver Leistungen sichtbar machen lassen. So zeigte die bereits oben erwähnte fMRI-Studie von Ryan et al. (2001) eine Hippocampusaktivität beim Abruf von neuen und alten Gedächtnisinhalten gleichermaßen. Außerdem beruft man sich auf die zum Teil beobachteten sehr langen, flachen zeitlichen Gradienten bei läsionsbedingten retrograden Amnesien.

Diskussion der Theorien

Eine wichtige Kritik an der klassischen Konsolidierungshypothese besteht darin, dass sie sich in erster Linie auf Analysen von retrograden Gedächtnisdefekten bei Patienten mit Hirnläsionen stützt. Diese sind jedoch in zwei Hinsichten unkontrolliert: Weder ist die exakte Natur der Hirnschädigungen in allen Fällen gesichert, noch kann man rückblickend sicher feststellen, ob und in welcher Weise Gedächtnisinhalte vor der Läsion gespeichert wurden.

Untersuchungen am Tiermodell, die eine genauere Lokalisation und Begrenzung der Läsion ermöglichen, ergaben den zeitlichen Gradient nur bei partiellen Schädigungen, bei denen der ventrale Anteil des Hippocampus verschont wurde, komplette Hippocampuschädigungen dagegen betrafen entferntere und kürzlich erworbene Gedächtnisinhalte gleichermaßen. Im Tiermodell ist für den Erhalt älterer Läsionen also nicht zwangsläufig eine rein neokortikale Langzeitspeicherung verantwortlich.

Zwar erscheint die retrograde Amnesie in einigen Studien abgestuft in dem Sinne, dass eine Schädigung kurz nach Erlernen des Lernmaterials einen schweren bis vollständigen Verlust bedeutet, während eine spätere Schädigung nur eine leichte Verschlechterung nach sich zieht. Es zeigt sich aber auch, dass die abgestufte retrograde Amnesie nach Hirnläsionen nicht einheitlich in Abhängigkeit von Läsionsort, Gedächtnistyp und zeitlichem Abstand zur Läsion auftritt.

Eine große Schwierigkeit beim Nachweis einer zeitlich begrenzten Funktion des Hippocampus und damit in der Beurteilung der beiden Theorien von Squire und Moscovitch stellt die Tatsache dar, dass der genannte zeitliche Gradient nicht genau definiert ist und je nach Bericht zwischen weniger als einem Jahr bis zu 20 Jahren variiert (Sutherland et al. 2006).

Wie die vorangehende Darstellung gezeigt hat, befassten sich die meisten bekannten Studien vornehmlich mit mittel- bis langfristigen Folgen von Hippocampusläsionen und Resektionen, also mit eher großen Zeitabständen. Aber auch die Betrachtung des kurzfristigen Zeitraums vor und nach einer Läsion bzw. Resektion wirft interessante Fragen auf:

Welche Funktion und Bedeutung hat der Hippocampus beim Einspeichervorgang? Was sind die unmittelbaren mnestischen Effekte seiner Resektion? Wie verhalten sich Gedächtnisspuren in der frühen Konsolidierungsphase und wodurch sind sie zu beeinflussen?

Diesen Fragen nähert sich die vorliegende Arbeit durch eine neuropsychologische Analyse unmittelbarer Effekte auf retrograde Gedächtnisleistungen.

3.2 Ergänzung I: Midazolam und Gedächtnis

Eine Form der Sedierung, die große Auswirkungen auf die mnestische Funktion hat, zeigt sich in der Wirkung der Benzodiazepine, die als Prämedikation vor chirurgischen Eingriffen appliziert werden. Benzodiazepine bewirken über die Bindung an zentrale Rezeptoren eine erhöhte Affinität der GABA-Rezeptoren für den Neurotransmitter GABA (Gamma-Aminobuttersäure) und verstärken dadurch dessen inhibitorische Wirkung.

Dadurch wirken sie anxiolytisch, antikonvulsiv und sedierend und haben einen deutlichen amnestischen Effekt in dem Sinne, dass sie schwere anterograde, jedoch keine retrograden Gedächtniseinbußen verursachen. Die amnestische Wirkung ist dabei vor allem bei Midazolam zu beobachten, das sowohl intravenös als auch oral verabreicht werden kann.

Am deutlichsten tritt der amnestische Effekt bei intravenöser Applikation von Midazolam hervor. Beispielhaft sei dazu eine Studie von Twersky et al. genannt, die die anterograde Amnesie bei fehlender retrograder Amnesie an 40 pädiatrischen Patienten demonstrieren konnte (Twersky et al., 1993). Die Suche nach unmittelbaren retrograden Effekten von Midazolam war ergebnislos, wie gezeigt von Bulach et al. in einer Untersuchung an 40 Patienten, die als Prämedikation Midazolam in verschiedenen Dosierungen oder als Placebo erhielten und sich vor und nach Applikation verschiedenen Gedächtnistests unterzogen. Es ließ sich dabei in den Gruppen kein Unterschied bezüglich der Abruf- und Rekognitionsleistung des vor Applikation des Medikaments erlernten Materials feststellen, dagegen eine deutliche, dosisabhängige anterograde Amnesie (Bulach et al., 2005).

Auch bei oraler Applikation konnte eine dosisabhängige Verminderung des Kurzzeitgedächtnisses sowie eine anterograde Amnesie für visuell dargebotene Informationen nachgewiesen werden. Die als Prämedikation verwendete Dosis von 7,5 mg führte zu einer leichtgradigen, aber signifikanten Abnahme der Merkfähigkeitsspanne nach 60 Minuten. Eine retrograde Amnesie trat auch bei oraler Medikation nicht auf (Biro et al., 1997; Raybould und Bradshaw, 1987).

Der amnestische Effekt von Midazolam scheint unabhängig von der Sedation aufzutreten und ein eigenes Phänomen darzustellen, wie Vergleiche von unterschiedlichen Narkotika und Seda-

tionstiefen sowie Evidenzen aus elektrophysiologischen Untersuchungen besagen (Veselis et al., 2001).

Zum Teil wurde in der Literatur die Möglichkeit einer retrograden Lernerleichterung (*Facilitation*) durch Benzodiazepine diskutiert. Demnach vermindere Diazepam zwar anterograd das Lernvermögen, verbessere dagegen Speicherung und Abruf von Informationen, die vor Applikation gelernt wurden. Eine placebokontrollierte Studie mit Wortlistenlernen zeigte jedoch, dass ohne ein nach Applikation von Diazepam präsentiertes Interferenzmaterial kein signifikanter Unterschied besteht, also die retrograde Erleichterung nicht Resultat einer direkten Diazepamwirkung ist, sondern wohl eher auf den Wegfall von interferierenden Einflüssen zurückgeht (Hinrichs et al., 1984).

3.3 Ergänzung II: Aktivitätsniveau und Gedächtnis

Das Lernvermögen und die Stabilität einer Gedächtnisspur hängen in starkem Maße von Aktivitäts- und Bewußtseinszuständen ab, die sich exemplarisch anhand von Narkose, Schlaf, Sedierung und Aufregung bzw. Stress darstellen lassen. Was also bewirken Schlaf oder Vollnarkose, die sowohl als Unterbrechung aktiver Gedächtnisleistung als auch als Zeit fehlender Interferenz angesehen werden können?

Schlaf

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Schlafzeit, die als Zeit geringer Interferenz betrachtet werden kann, zu einer verbesserten Konsolidierung von erworbenen nondeklarativen Gedächtnisinhalten führt. So ließ sich nachweisen, dass Probanden trainierte Aufgaben von perzeptuellem Lernen nach 12 -24 Stunden inklusive Schlafzeit deutlich besser durchführen konnten als nach 12 Std. Wachzeit.

Ähnliche konsolidierende Effekte des Schlafes ließen sich für das Lernen motorischer Fähigkeiten demonstrieren. Nach der Schlafphase war eine Verbesserung in Schnelligkeit und Genauigkeit zu beobachten, die sich nach mehreren Schlafphasen weiter festigte (Fenn et al. 2003, Walker et al., 2003).

Diese Ergebnisse lassen sich auch auf das deklarative Gedächtnis übertragen. Ellenbogen et al. (2006) gelang zu demonstrieren, dass eine Schlafperiode zwischen Lernen und Abruf eine verbesserte Abrufleistung, vor allem aber eine verminderte Anfälligkeit für assoziative Interferenz bewirkt. Dazu wurden Probandengruppen Wortpaarlisten beigebracht und nach einem zwölfstündigen Intervall abgefragt, das entweder als reine Wachzeit (Wachgruppe) oder inklusive

Schlaf (Schlafgruppe) verbracht wurde. Im Anschluss wurde einem Teil der Probanden eine assoziative Interferenzliste mit weiteren Wortpaaren präsentiert, deren eines Wort mit der ersten Wortliste übereinstimmte. Dann erfolgte für alle der Abruf der 12 Stunden zuvor erlernten Wortlisten. Das Resultat war eine leicht bessere Abrufleistung der Schlafgruppe insgesamt, vor allem aber eine deutlich verminderte Störanfälligkeit der gelernten Inhalte durch hoch signifikanter Unterschied zwischen Schlaf- und Wachgruppe nach Präsentation einer Interferenzliste in der Schlafgruppe. Auch eine Probandengruppe, die ein Training-Abruf-Intervall von 24 Stunden inklusive Schlafzeit absolvierte, zeigte eine bessere Abrufleistung als die Probanden der Wachgruppe nach 12 Stunden Wachzeit und Interferenz und vergleichbar der 12-Std-Schlafgruppe mit Interferenz. Diese Ergebnisse zeigen eine Stärkung des deklarativen Gedächtnisses durch Schlaf, die zu einer verstärkten Resistenz gegenüber Interferenz führt und auch noch den folgenden Tag über persistiert. Dass offensichtlich auch über den Tag verlorengegangene Gedächtnisleistung in der darauffolgenden Nacht rekonsolidiert wurde, legt auch eine aktive Rolle des Schlafes nahe, die entweder in einer Stärkung relevanter und Schwächung irrelevanter Verbindungen oder in einer aktiven Wiedergewinnung von verlorenen Inhalten bestehen könnte (Ellenbogen et al., 2006).

In Übereinstimmung mit verschiedenen Tierexperimenten sowie bildgebenden Untersuchungen an Menschen entsteht so die Idee, dass Schlaf aktiv an der hippocampusvermittelten Gedächtniskonsolidierung beteiligt ist, möglicherweise durch eine wiederholte Reaktivierung der hippocampusabhängigen Gedächtnisinhalte und durch Ausformung kohärenter Netzwerke innerhalb und zwischen benachbarten Hirnregionen.

Außerdem liefert die Schlafforschung Evidenzen zugunsten der Trennung von deklarativem und nondeklarativem Gedächtnis, die sich verschiedenen Schlafphasen zuordnen lassen. Demnach ist das deklarative Gedächtnis in erster Linie vom so genannten SWS-Schlaf (slow wave sleep) abhängig, der zu Beginn des Nachtschlafs stattfindet. Nondeklarative Gedächtnisspeicherung profitiert dagegen mehr von einem ausreichenden REM-Schlaf (Rapid eye movement) am Ende der Nacht. (Plihal and Born, 1997)

Narkose

Obwohl täglich und risikoarm angewendet, sind die genaue Wirkungsweise der gängigen Narkotika sowie der Zustand des Gehirns im narkotisierten Zustand noch immer nicht vollständig bekannt. Auch in adäquater Narkose scheint das Gehirn noch in der Lage zu sein, auditorische Stimuli wahrzunehmen und zu verarbeiten. Dies deutet darauf hin, dass das Gehirn, obwohl bewusstlos, in einem höheren kognitiven Sinne auch unter einer Vollnarkose funktionsfähig ist (Plourde and Picton, 1999; Veselis, 1999).

In den vergangenen Jahren wurde eine Vielzahl von Untersuchungen zu perioperativen Wahrnehmungs- und Lernleistungen narkotisierter Patienten durchgeführt. Dabei wurde insbesondere die Frage nach implizitem oder explizitem Lernen gestellt, wobei der essentielle Unterschied darin besteht, ob Lernen mit oder ohne Bewusstsein des Lernprozesses stattfindet.

Ein Überblick über eine Reihe von Studien an Patienten und gesunden freiwilligen Probanden ergibt, dass unter einer adäquaten Narkose kein explizites Lernen möglich ist. Der bewusste Abruf intraoperativer Ereignisse kommt selten vor und ist dosisassoziiert, geht also auf unzureichende Narkotisierung zurück. Implizites Lernen und Erinnern dagegen konnte mit geeigneten Methoden auch unter Vollnarkose nachgewiesen werden. Auch hier besteht eine Abhängigkeit von der Anästhesietiefe, so weicht die implizite Lernleistung unter leichter bis mittelgradiger Narkosewirkung nur geringfügig von der im Wachzustand ab (Gohnheim et al., 1997; Iselin-Chavez et al., 2005).

Zu retrograden Effekten von Narkose sind kaum Erkenntnisse bekannt.

Als Modell zur Untersuchung von Gedächtnisfunktion unter Narkose kann der Wada-Test dienen, welcher in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik zur Bestimmung der zerebralen Sprachdominanz eingesetzt wird. Dabei injiziert man über einen Katheter in der Arteria carotis interna (ACI) ein Barbiturat (Amobarbital) und verursacht dadurch einen temporären Funktionsausfall (ca. 3-6 min) in den über die ACI versorgten Gehirnabschnitten. Es zeigte sich, dass auch bei einer Inaktivierung der gesamten sprachdominanten Gehirnhälfte keine retrograde Amnesie für unmittelbar zuvor erlernte verbale Information resultiert. Auch das bis zur Injektion vom Patienten durchgeführte Rückwärtszählen wurde später erinnert und die letzte Zahl in 50 % der Fälle korrekt gespeichert. Dies legt nahe, dass Konsolidierungsprozesse sehr schnell bzw. auch unter elektrophysiologischem Funktionsausfall stattfinden. Ähnliches könnte auch für die Vollnarkose gelten (Gleissner et al., 1997).

Interessante Erkenntnisse konnten auch Untersuchungen mit dem NMDA-Rezeptor-Antagonisten Ketamin erbringen. Tierstudien legten die Beteiligung im Hippocampus gelegener NMDA-Rezeptoren an Gedächtnisspeicherung und -abruf und ihre Beeinflussbarkeit durch Ketamin nahe. Tatsächlich war auch am Menschen nachweisbar, dass die Gabe von Ketamin in subanästhetischer Dosis verschiedene Gedächtnisleistungen wie freien Abruf, Rekognition, semantisches Gedächtnis und Arbeitsgedächtnis reduziert (Malhotra et al., 1996). Grunwald et al. (1999) erstellten einen Zusammenhang zu limbischen ereigniskorrelierten Potentialen und konnten so nachweisen, dass Ketamin einen negativen Einfluss auf das negative N400 Potential im anterioren mesialen Temporallappen als Korrelat der verbalen Rekognitionsleistung hat und den als Amplitudenreduktion messbaren Rekognitionseffekt verhindert. Damit lieferten sie Evi-

denzen zugunsten der Vorstellung, dass NMDA-Rezeptoren eine wichtige Rolle bei der Langzeitpotenzierung und damit bei der Gedächtnisspeicherung spielen.

Stress

Chronischer Stress, wie er zum Beispiel im Rahmen schwerer Depressionen oder bei posttraumatischen Belastungsstörungen auftritt, führt langfristig zu einer Abnahme des Hippocampusvolumens und der Zellzahl in Gyrus dentatus und Ammonshorn. Dies wird in erster Linie auf die Wirkung hoher Glukokortikoidspiegel an speziellen Rezeptoren zurückgeführt, die im Hippocampus in hoher Dichte vorkommen.

Noch stärker als strukturelle Veränderungen verursacht die chronische Glukokortikoidbelastung funktionelle Veränderungen. So konnte nachgewiesen werden, dass der Zellumsatz im Gyrus dentatus, also die Apoptose (Zelltod) und adulte Neuronenproliferation, bei chronischer Stressbelastung reduziert sind. Eine genauere Analyse des Einflusses von Kortikosteroiden auf die Apoptose bei Säugetieren zeigte unterschiedliche Effekte von akutem und chronischem Stress in den verschiedenen Regionen des Temporallappens. Während akuter Stress zu einer Zunahme des Zelltodes in fast allen Arealen führte, hatte chronischer Stress differenzierte Folgen: im Temporalen Kortex und einer Unterregion des Gyrus dentatus nahm die Apoptoserate zu, im Gyrus dentatus insgesamt sowie im Ammonshorn aber ab.

Diese Phänomene sind in der Regel transient und bilden sich nach Beendigung der Stressexposition bzw. nach Behandlung zum Beispiel mit Antidepressiva wieder zurück. Die Erholungszeit hängt dabei von der Dauer der vorausgegangenen Stressexposition ab. (Lucassen et al. 2006)

Auf der anderen Seite kann eine Stresssituation, insbesondere wenn sie mit einer starken emotionalen Komponente wie Angst verbunden ist, zu einer Erleichterung des Einspeichervorgangs führen. Dies gilt für die Erinnerung an emotional gefärbte Ereignisse oder Fakten selbst, die bei späteren Tests besser und detaillierter abgerufen werden können als neutrale Informationen. Darüber hinaus konnte durch entsprechende Tests auch ein Einfluss emotionaler Erregungszustände auf kurz zuvor gespeicherte neutrale Informationen belegt werden, also eine retrograde Gedächtnissteigerung durch emotionale Erregung. Dieser Effekt trat nur bei einem zeitlichen Abstand von wenigen Sekunden zwischen Lernphase und emotionaler Erregung auf, so dass von einer Beeinflussung eines frühzeitig einsetzenden Konsolidierungsvorgangs auszugehen ist. Die zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen dieses Phänomens sind noch unklar, eine wichtige Funktion wird jedoch der Amygdala zugesprochen (Anderson et al., 2006; Hamann, 2001; Ochsner, 2000).

4 Fragestellungen

4.1 Hauptstudie: Resektion und Lernzeitpunkt

Im Mittelpunkt steht die Frage nach Effekten einer Hippocampusresektion auf retrograde Gedächtnisleistungen.

I. Gibt es Evidenz für die Annahme einer retrograden Amnesie in Folge der unilateralen Resektion des Hippocampus?

Angesichts der dargelegten Bedeutung des Hippocampus in der Gedächtniskonsolidierung sollte sich ein Einfluss der Resektion auf präoperativ angelegte Gedächtnisspuren zeigen. So erwartet man, dass durch die Resektion eines Hippocampus ein deutlicher Gedächtnisverlust des präoperativ erlernten Materials auftritt, der den normalen Verlust über die Zeit und auch den durch Narkose oder Hirnoperation verursachten Verlust übersteigt.

II. Sind im Falle einer retrograden Amnesie Hinweise auf einen zeitlichen Gradienten nachweisbar?

Der in Läsionsstudien beschriebene zeitliche Gradient führt zu der Hypothese, dass am Vorabend erlerntes und über Nacht konsolidiertes Material robuster gegen eine Störung der Konsolidierung durch die Operation, insbesondere durch die Hippocampusresektion, sein sollte als kurz zuvor (morgens) erlerntes Material. Demnach verursacht die Operation und zwar insbesondere die Hippocampusresektion einen größeren Verlust des unmittelbar zuvor erlernten Materials im Vergleich zum bereits konsolidierten Material vom Vorabend.

III. Existiert in Folge der unilateralen Resektion eine Materialspezifität der retrograden Störung?

Macht die Art des Lernmaterials, also ob es sich um verbales oder figurales (Muster) handelt, einen Unterschied im Verlust über die Operation, unabhängig von der Art des Eingriffs? Eine mögliche Hypothese ist, dass kontextgebundenes Lernen in stärkerem Maße von einer intakten Hippocampusfunktion abhängt und damit stärker durch seine Resektion beeinträchtigt wird. Unter Berufung auf einen materialspezifischen Lateralitätseffekt ist außerdem zu erwarten, dass verbale Lerninhalte bei linksseitigen, figurale Gedächtnisinhalte mehr bei rechtsseitigen Resektionen reduziert werden.

4.2 Ergänzungsstudie I

Wie stellt sich der Einfluss von Midazolam auf anterograde Gedächtnisleistungen dar?

Insbesondere wird die Frage nach differenzieller Beeinflussung unterschiedlicher kognitiver Funktionen gestellt und die Effekte auf Vigilanz, Arbeitsgedächtnis und Langzeitgedächtnis untersucht.

4.3 Ergänzungsstudie II

IV. Inwiefern beeinflussen verschiedene Aktivitätsniveaus die Lern- und Behaltensleistungen?

Die betrachteten Aktivitätsniveaus umfassen hier Narkose, Schlaf und Stress. Macht es also einen Unterschied in der anterograden Lern- und Behaltensleistung, von welcher Dauer und Qualität die Schlafphase ist? Und inwiefern das präoperative Aufregtheitsniveau die Testergebnisse? In Bezug auf retrograde Effekte wird untersucht, ob sich ein konsolidierungsfördernder Effekt des Schlafs auf zuvor erlernte Gedächtnisinhalte feststellen lässt, wie ihn vorausgehende Schlafstudien belegen.

5 Methoden

Bei der vorgelegten Arbeit handelt sich um eine quasi-experimentelle, kontrollierte, nichtblinde neuropsychologische Patientenstudie.

5.1 Testverfahren und Maße

Zur Feststellung der Händigkeit wurde mithilfe des *Edinburgh- Händigkeitsfragebogens* (Oldfield, 1971) ein Lateralitätsindex ermittelt. Der *Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest* (MWT-B) nach Lehl (2005) fand Verwendung zur Abschätzung des verbalen Intelligenzniveaus.

Das eigentliche Lernmaterial bestand aus verbalem und figuralem Material und wurde randomisiert in zwei Reihenfolgen dargeboten (AB vs. BA).

Zur Testung von verbal-semantischem Textgedächtnis wurden zwei Geschichten des *Rivermead Behavioral Memory Test* (RBMT) verwendet, die vom Testleiter vorgelesen und dann vom Patienten möglichst detailliert wiedergegeben wurde.

Weiter bestand das verbale Lernmaterial aus Wortlisten, die aus je 8 Items aus jeweils einem Themengebiet entstammten (Reihe A: Pflanzen, Reihe B: Sportarten). Sie wurden vom Testleiter nacheinander vorgelesen und vom Patienten aus der Erinnerung reproduziert.

Die figuralen Lern- und Gedächtnisleistungen wurden mit einem auf das *Diagnosticum für Cerebralschädigungen dcs* (Weidlich u Lamberti 2001) zurückgehenden Test erfasst. Dieser bestand aus je drei abstrakten Mustern, die nacheinander auf separaten Karten 3 Sekunden präsentiert wurden und dann vom Patienten mit fünf Holzstäbchen möglichst exakt nachzulegen waren. Die verwendeten Lernmaterialien sind im Anhang (S. 93) dargestellt.

Jeder Lerntest konnte bis zum Erreichen der vollständigen Punktzahl oder bis zu maximal drei Durchgängen wiederholt werden, um einen möglichst hohen Lernerfolg zu erzielen. Nach etwa zwanzig Minuten erfolgten dann der freie Abruf und bei Wortliste und Musterlernen eine Rekognitionstestung aus einer Liste, die aus den Originalitems und doppelt so vielen Distraktoren bestand.

Zur Analyse der Gedächtnisleistungen wurden aus jedem eingesetzten Test folgende Leistungsparameter extrahiert: die Lernleistung (Summe der Durchgänge 1-3 der Lernphase), die Behaltensleistung (4. Durchgang der Lernphase) und die postoperative Abruf- bzw. Rekognitionsleistung (5. Durchgang der Testphase). Eine Übersicht gibt Tab.1.

Das Arbeitsgedächtnis wurde mit dem *Digit-Span-Test* (Ziffernspanne) ermittelt. Dazu werden Ziffernfolgen mit zunehmender Länge vorgelesen und sollen vom Patienten wiederholt werden. Die maximale Länge der Ziffernfolge, die vom Patienten noch korrekt wiedergegeben werden

kann, ergibt ein Maß für das Arbeitsgedächtnis. Daneben diente dieser Test postoperativ zur Abschätzung des Funktionsniveaus.

Um die Ängstlichkeit im Rahmen der präoperativen Situation darzustellen, wurde das *State-Trait-Angstinventar* (STAI; Spielberger et al., 1983) verwendet. Dieses Verfahren basiert auf der Unterscheidung von Angst als vorübergehendem Zustand (State) und Angst als Eigenschaft (Trait) und besteht aus je 20 Feststellungen zu Ängstlichkeit und Wohlbefinden. Bei der am Vorabend der Operation in relativ entspannter Atmosphäre durchgeführten Trait-Angstskala des STAI sollte der Patient beschreiben, wie er sich im Allgemeinen fühlte. Die am Morgen vor der Operation angewandte State-Angstskala des STAI dagegen erforderte eine Beschreibung der aktuellen, momentanen Gefühlsbeurteilung. So konnte die Differenz bestimmt und als Kovariate in die Berechnung einbezogen werden.

Tabelle 1. Messwerte und Testverfahren

Maß	Testverfahren	Lerndurchgang
Händigkeit	Edinburgh- Fragebogen	
verbale Intelligenz	MWT-B	
Textgedächtnis	RBMT	
Lernleistung		Summe Lerndurchgänge 1-3
Behaltensleistung		Lerndurchgang 4
postop. Abrufleistung		Testdurchgang 5- Abruf
verbales Gedächtnis	Wortliste (8 Wörter)	
Lernleistung		Summe Lerndurchgänge 1-3
Behaltensleistung		Lerndurchgang 4
postop. Abrufleistung		Testdurchgang 5- Abruf
postop. Rekognitionsleistung		Testdurchgang 5- Rekognition
figurales Gedächtnis	dcs- Muster	
Lernleistung		Summe Lerndurchgänge 1-3
Behaltensleistung		Lerndurchgang 4
postop. Abrufleistung		Testdurchgang 5- Abruf
postop. Rekognitionsleistung		Testdurchgang 5- Rekognition
Arbeitsgedächtnis	Digit Span	
allgemeine Ängstlichkeit	STAI	Trait-Angstskala
situative Ängstlichkeit	STAI	State-Angstskala

5.2 Ablauf der Testungen

Am Vorabend der Operation fand nach Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung des Patienten die erste Testung statt. Diese beinhaltete zunächst allgemeine Fragen zu Person, Bildungsstand und Vorerkrankungen sowie die Testung von Händigkeit und Intelligenzquotient. Dann folgte die erste Lernphase, bestehend aus verbalem (RBMT und Wortliste) und figuralem Material, zuletzt die STAI-Trait-Angstskala.

Am nächsten Morgen begann die Testung etwa eineinhalb Stunden vor Narkosebeginn mit Fragen zur Schlafqualität, dann erfolgte die zweite Fassung der kompletten Testbatterie und schließlich die STAI-State-Angstskala.

Die postoperative Testung erfolgte je nach Zustand der Patienten am Nachmittag oder am nächsten Tag, jedoch möglichst früh und bei ausreichender Wachheit und Kooperation. Zur Abschätzung der Testbarkeit diente eine allgemeine Befragung der spontanen Erinnerung an die Testungen und die Bestimmung des Funktionsniveaus mittels Ziffernspanne.

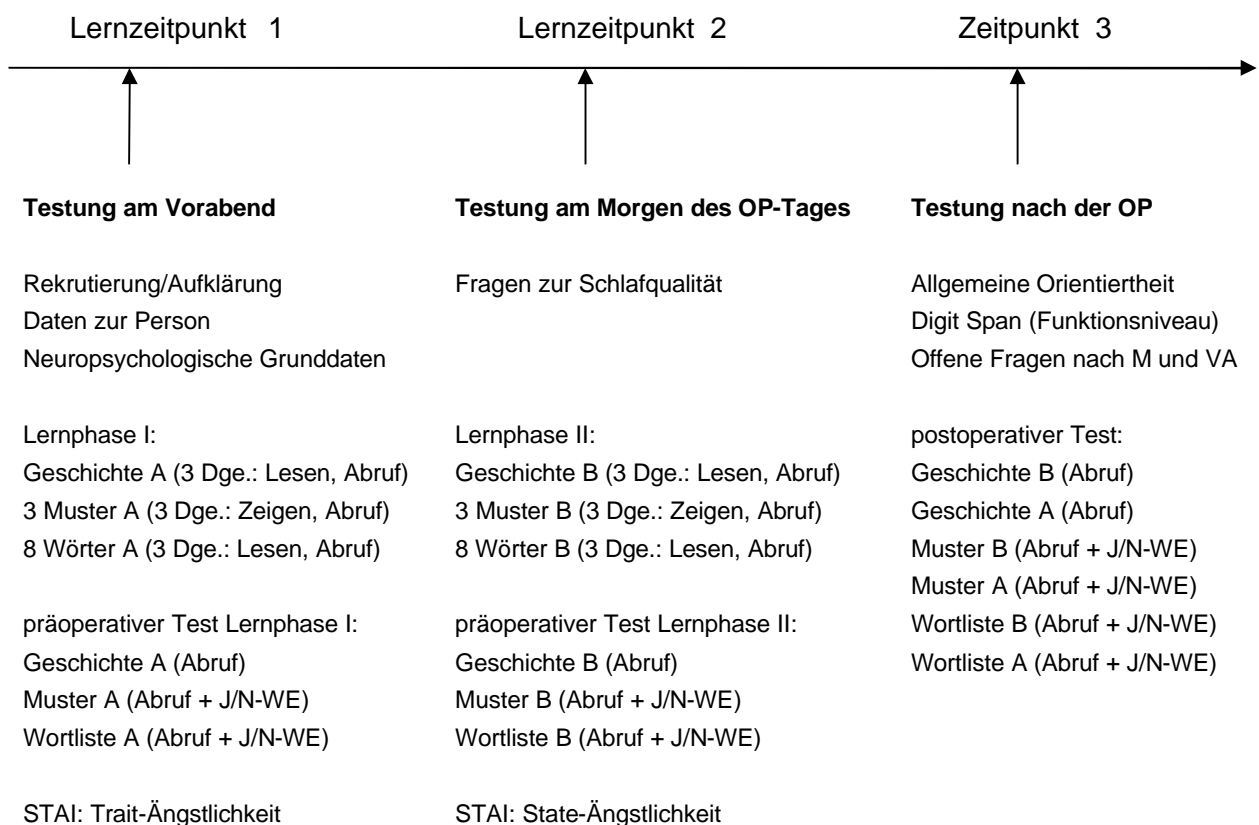


Abbildung 6. Messzeitpunkte und Testverfahren

Bei zwanzig Patienten wurde nach Applikation der Prämedikation Midazolam (Dormicum®) im Abstand von zehn Minuten die Ziffernspanne getestet. Bereits im Einleitungsraum, unmittelbar vor der Injektion wurden diese 20 Patienten schließlich gebeten, (in Anlehnung an die Wada-Studie von Gleissner et al., 1997) vier Wörter zu wiederholen und sich einzuprägen und dann bis zum Einsetzen der Narkosewirkung von 100 rückwärts zu zählen.

Tab. 2 liefert eine Übersicht über die zeitlichen Umstände, und die Verteilung in den drei Gruppen.

Tabelle 2. Zeitliche Umstände

	Bandscheibe	Hippocampus erhalten	Hippocampus reseziert	p
N	17	12	13	
Uhrzeiten d. Testdurchführungen ^a				
Vorabend (Mittelwerte) ^a	17:34	18:18	18:10	n.s.
Morgen ^a	6:56	6:52	6:51	n.s.
Postoperativ ^a	16:27	14:29	14:39	+
Zeitabstände (in Stunden)				
Vorabend bis postoperativ ^b	24,3(±3,9)	44,2(±10,0)	50,0(±11,6)	***
Morgen bis postoperativ ^b	11,0(±4,2)	31,6(±9,9)	37,3(±11,4)	***

0 keine, + geringe, ++ deutliche

a ANOVA

b non-parametrisch/ Kruskal-Wallis-Test

c χ^2 -Test.

+ p < .10, * p < .05, ** p < .01, *** p < .001

5.3 Patienten

Das getestete Patientenkollektiv bestand aus 42 Patienten der neurochirurgischen Klinik Bonn zwischen 18 und 64 Jahren, die sich verschiedenen neurochirurgischen Eingriffen zu unterziehen hatten. Nach den Operationstypen wurde eine Aufteilung in drei Gruppen vorgenommen:

Die erste Gruppe (Gruppe BS) setzte sich aus 17 Patienten mit Bandscheibenprolaps zusammen, die ansonsten neurologisch gesund waren.

Die zweite Gruppe (Gruppe HC-) umfasste 12 Epilepsiepatienten mit unterschiedlichen Resektionen, deren gemeinsames Merkmal war, dass bei allen der Hippocampus verschont wurde.

Die dritte Gruppe (Gruppe HC+) bestand aus 13 Patienten mit Temporallappenepilepsie, bei denen eine Resektion von Teilen des Temporallappen mit Resektion des Hippocampus durchgeführt wurde.

Allgemeine Ausschlusskriterien waren ein Alter von mehr als 65 Jahren sowie akute neurologische oder psychiatrische Erkrankungen. Bei zwei Patienten war die morgendliche Testphase nicht durchführbar, da sie die Teilnahme verweigerten. Gemeinsam war allen Gruppen die Vollnarkose sowie der allgemeine stationäre prä- und postoperative Verlauf.

Zur Feststellung von allgemeinen Gruppenunterschieden innerhalb des Patientenkollektivs wurden statistische Untersuchungen mittels Chi-Test und non-parametrischer Tests angewendet. Es fand sich ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Epilepsiepatienten und Bandscheibenpatienten hinsichtlich des Alters, ansonsten unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant in ihren soziodemographischen und klinischen Merkmale (s. Tab. 3 und 4).

Tabelle 3. Soziodemographische Faktoren.

	Bandscheibe	Hippocampus erhalten	Hippocampus reseziert	p
N	17	12	13	
Geschlecht (m/w) ^a	13/4	5/7	7/6	n.s.
Testalter (in Jahren) ^b	46,1 (±10,4)	33,2 (±9,1)	37,4 (±12,6)	**
Schulbildung: ^a				n.s.
Hauptschule	10	6	9	
Mittlere Reife	6	4	2	
Abitur/Fachabitur	0	1	0	
Studium	1	1	2	
Muttersprache (deutsch/andere) ^a	16/1	10/2	10/3	n.s.
Händigkeit (RH/LH/MH) ^a	15/0/2	9/1/2	8/0/5	n.s.

m männlich, w weiblich; RH rechtshändig, LH linkshändig, MH mischhändig.

^a χ^2 -Test.

^b Bandscheibenpatienten älter als Patienten der beiden anderen Gruppen (ANOVA).

n.s. nicht signifikant, * $p < .05$, ** $p < .01$

Tabelle 4. Klinische Merkmale

	Bandscheibe	Hippocampus erhalten	Hippocampus reseziert	p
N	17	12	13	
Psychiatr. Erkrankung (ja/nein) ^a	1/16	1/11	1/12	n.s.
Neurolog. Erkrankung (ja/nein) ^a	0/17	2/10	2/11	n.s.
OP-Seite (R/L/BI) ^a		2/9/1	8/5/0	+
Untergruppe SAH			6/4/0	
AHS (ja/nein) ^a		0/12	10/3	n.s.
Anzahl der Antiepileptika ^b		2,6(±1,0)	2,0(±0,4)	n.s.

R rechts, L links, BI bilateral.

^a χ^2 -Test.

^b non-parametrischer Test/ Kruskal-Wallis-Test

n.s. nicht signifikant, + $p < .10$, * $p < .05$

Um das neuropsychologisch kognitive Leistungsniveau aller Patienten abzuschätzen und auf mögliche Gruppenunterschiede untersuchen zu können, wurde der aus dem MWT-B abgeleitete Intelligenzquotient verwendet. Signifikante Gruppenunterschiede ergaben sich dabei nicht (s. Tab. 5).

Tabelle 5. Basisleistung

	Bandscheibe	Hippocampus erhalten	Hippocampus reseziert	p
N	17	12	13	
Mittleres Intelligenzniveau ^a	102,2(±12,1)	109,0(±17,0)	99,2(±16,6)	n.s.
MWT-B IQ (-/d/+) ^b	0/15/2	2/6/4	1/9/3	n.s.

- unterdurchschnittlich, d durchschnittlich, + überdurchschnittlich

^a ANOVA

^b χ^2 -Test.

n.s. nicht signifikant, + $p < .10$, * $p < .05$

Alle Patienten- und Testdaten wurden zur Wahrung des Datenschutzes anonymisiert.

5.4 Prämedikation, Narkose und Operation

Mit Ausnahme eines Patienten erfolgte in allen Fällen eine Prämedikation mit 7,5 mg Midazolam oral im Mittel 48 Minuten vor Narkoseeinleitung. Die Vollnarkose bestand aus einer Kombinationsanästhesie aus Thiopental, Fentanyl/ Remifentanyl, Isofluran und Cistracurium.

Die Operationstypen sind im Einzelnen in Tab. 6 dargestellt.

Tabelle 6. Operationstypen

	Bandscheibe	Hippocampus erhalten	Hippocampus reseziert
Frontale Resektionen		4	
Parietale Resektionen		1	
Elektrodenimplantationen		4	
Laterale temporale Resektionen		3	
SAH			10
Temporale Läsionektomie			3
Gesamt	17	12	13

Die Elektrodenimplantationen erfolgten im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik zur Lokalisation von fokalen Herden und funktionell wichtigen Hirnregionen. Dabei wurden nur Streifen-elektroden- und Gridimplantationen berücksichtigt. Implantationen von Tiefenelektroden wurden ausgenommen, da sie in früheren Untersuchungen postoperative Beeinträchtigungen der mnestsichen Funktion gezeigt hatten (Gleissner et al., 2002).

Die Studie wurde im Vorfeld durch eine Ethikkommission (Ethikvotum 083/04) genehmigt, das Einverständnis jedes Patienten zur freiwilligen Teilnahme nach sorgfältiger Aufklärung eingeholt und durch eine schriftliche Einverständniserklärung (in Übereinstimmung mit den Vorgaben der Ethikkommission) dokumentiert.

5.5 Statistische Analyse

Zur Vereinheitlichung der Darstellung wurden die postoperativen Abrufleistungen für am Vorabend bzw. am Morgen gelerntes Material an der entsprechenden präoperativen freien Abrufleistung beim Lernen des entsprechenden Materials (4. Durchgang) z-standardisiert und in Standardabweichungen dieser Leistungen ausgedrückt (z-Transformation). Die Standardisierung wurde in der Gesamtgruppe aller Patienten, jedoch getrennt jeweils innerhalb der beiden Reihenfolgegruppen (AB, BA) vorgenommen, sodass der Einfluss der verschiedenen Reihenfolgen des Lernmaterials für die weiteren Analysen bereits berücksichtigt ist. Um den Verlust über die Operation darzustellen, wurde die Differenz der Z-standardisierten Werte von präoperativer zu postoperativer Abrufleistung berechnet (Z-Dg. 4- Z-Dg. 5).

Die verwendeten statistischen Tests waren im Einzelnen:

- Chi-Quadrat-Test und Kruskal-Wallis Test (non-parametrisch) wurden zur Prüfung von Gruppenunterschieden in den Basisdaten (z.B. soziodemographische, klinische Merkmale) verwendet.
- Korrelationen wurden mit dem Spearmanschen Korrelationskoeffizienten quantifiziert und mit einem zweiseitigen t-Test auf Signifikanz geprüft.
- Zur Evaluation von Gruppen- und Lernzeitpunkteffekten dient das multivariate Gesamtmodell in Form einer MANOVA mit Messwiederholung mit einem Gruppenfaktor (Operationstyp bzw. OP-Seite), zwei Messzeitpunkten (Vorabend, Morgen) und den fünf Lernleistungen (Freier Abruf RBMT-Daten, freier Abruf Wortliste, Rekognition Wortliste, freier Abruf Muster, Rekognition Muster) als Messwerten.
- Die post-hoc-Tests bestehen aus ANOVAS für die einzelnen Lernleistungen und dem Mann-Whitney-Test (non-parametrisch) zum Vergleich der Untergruppen.
- Faktoren, die in Gruppenvergleichen signifikante Gruppenunterschiede ergaben, wurden als Kovariaten in einer Kovarianzanalyse (ANCOVA, MANCOVA) berücksichtigt, um den Einfluss dieser Faktoren zu prüfen.

Das Signifikanzniveau wurde bei 0.05 festgelegt, alle signifikanten und im Trend bestehenden Effekte werden berichtet.

Um die Basisleistung der Patienten als Kovariate mit einzubeziehen, wurde ein Mittelwert der gesamten Vorabend- bzw. morgendlichen Basisleistung, auch hier als Anzahl der Standardabweichungen, gebildet und als Kovariate einbezogen. Als weitere Kovariaten werden die zeitlichen Umstände (siehe Tab. 2), Schlafparameter, Ängstlichkeit im STAI und das Auftreten von allgemeinen Operationskomplikationen verwendet.

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 14.0 ausgeführt.

6 Ergebnisse

6.1 Präoperative Testleistungen

Zunächst werden die anterograden Gedächtnisleistungen der Lernphasen am Vorabend und Morgen und ihr Mittelwertvergleich in den Gruppen berichtet. Dazu werden die Summen der Lerndurchgänge 1-3 als Lernleistung, der verzögerte Abruf und Rekognitionstest (Dg. 4) als Behaltensleistung verwendet. Tabelle 7 und 8 stellen die Gruppenmittelwerte der z-standardisierten Testdaten, also jeweils die Anzahl der Standardabweichungen im Vergleich zum Mittelwert aller Patienten dar, wobei 0 der Mittelwert und 1 die durchschnittliche Standardabweichung aller getesteten Patienten ist. Der Gruppenvergleich erbringt einen Unterschied lediglich für die Lernleistung der Wortliste ($F_{2,27}= 3.92$, $p=.029$) am Vorabend und im Trend für die Rekognitionsleistung für figurales Material am Vorabend ($F_{2,37}= 3.154$, $p=.054$). Post hoc- Tests zeigen, dass der Unterschied in der Lernleistung zwischen den Bandscheibenpatienten und den HC+-Epilepsiepatienten besteht und der Trend in der figuralen Rekognitionsleistung zwischen den beiden Gruppen der Epilepsiepatienten HC+ und HC-. In den morgendlichen Leistungen unterscheiden sich die Gruppen nicht.

Tabelle 7. Anterograde Gedächtnisleistungen am Vorabend (Z-Werte)

	Bandscheibe	Hippocampus erhalten (HC +)	Hippocampus reseziert (HC -)	P
Lernleistung RBMT ^a	0,33(±0,79)	0,31(±1,01)	0,33(±1,19)	n.s.
Lernleistung Wortliste ^{a,b}	0,33(±0,46)	-0,55(±1,17)	0,14(±1,11)	*
Lernleistung Muster ^a	0,13(±0,72)	0,01(±1,26)	-0,03(±1,07)	n.s.
verzögerter Abruf- RBMT ^a	0,12(±0,80)	0,08(±1,00)	-0,36(±1,23)	n.s.
verzögerter Abruf- Wortliste ^a	0,39(±0,46)	-0,35(±1,33)	-0,41(±1,02)	n.s.
verzögerter Abruf- Muster ^a	0,39(±0,76)	0,00(±1,13)	-0,41(±0,90)	n.s.
Rekognition – Wortliste ^a	0,20(±0,55)	-0,24(±1,35)	-0,22(±1,16)	n.s.
Rekognition – Muster ^{a,c}	0,27(±0,88)	0,48(±0,91)	-0,29(±1,24)	+

a ANOVA

b BS > HC+

c HC+ > HC-

n.s. nicht signifikant; + $p<.10$; * $p<.05$

Tabelle 8. Anterograde Gedächtnisleistungen am Morgen (Z-Werte)

	BS	HC +	HC -	p
Lernleistung RBMT ^a	0,29(±0,92)	-0,32(±1,01)	-0,14(±1,02)	n.s.
Lernleistung Wortliste ^a	0,30(±0,64)	-0,19(±0,78)	-0,08(±1,14)	n.s.
Lernleistung Muster ^a	-1,28(±0,86)	0,40(±1,19)	0,04(±1,03)	n.s.
verzögerter Abruf- RBMT ^a	0,36(±0,74)	-0,38(±0,96)	-0,09(±1,18)	n.s.
verzögerter Abruf- Wortliste ^a	0,27(±0,88)	-0,33(±0,93)	-0,13(±1,14)	n.s.
verzögerter Abruf- Muster ^a	-0,09(±0,94)	0,52(±0,92)	-0,26(±0,96)	n.s.
Rekognition - Wortliste ^a	0,01(±0,82)	-0,19(±1,59)	-0,20(±1,43)	n.s.
Rekognition - Muster ^a	-0,05(±1,10)	0,49(±0,99)	-0,15(±0,93)	n.s.

BS Bandscheibe, HC + Hippocampus erhalten, HC – Hippocampus reseziert

^a ANOVA

n.s. nicht signifikant

6.2 Allgemeine postoperative Ergebnisse

Die postoperativen Zustände der Patienten und die allgemeinen Erinnerungsfähigkeit an präoperative Ereignisse werden ebenfalls auf Gruppenunterschiede untersucht. Zunächst zeigt der Vergleich, dass die überwiegende Mehrheit der Bandscheibenpatienten noch am Abend des Operationstages getestet werden konnte, während die Epilepsiepatienten bis auf eine Ausnahme erst am Folgetag testbar waren. Zur genauen Analyse der allgemeinen Erinnerungsfähigkeit werden die spontanen Erinnerungen an die präoperative Situation sowie an die einzelnen Tests (insgesamt 7 Punkte) erhoben. Die positiven Antworten werden dann summiert und, jeweils für Vorabend und Morgen, in drei Stufen kategorisiert, wobei eine stark reduzierte Leistung 1-2 Punkten, eine leicht reduzierte 3-5 Punkten und eine vollständige Erinnerung 6-7 Punkten entspricht. Es ergibt sich, dass nur ein Patient eine vollständige spontane Erinnerung an alle Tests präsentieren kann. Außerdem zeigt sich ein Unterschied zwischen Bandscheibenpatienten und Epilepsiepatienten mit einer stärker reduzierten Erinnerungsfähigkeit unter den Epilepsiepatienten, während die Epilepsiepatienten untereinander sich nicht unterscheiden (siehe Tab. 9).

Unter den epilepsiechirurgischen Patienten traten in einigen Fällen operationsbedingte Komplikationen auf. Diese allgemeinen Komplikationen umfassten drei leichte aphasische Störungen, kleine intracerebrale Blutungen in zwei Fällen, ein subdurales Hämatom und in drei Fällen postoperative Meningitiden. Mit Ausnahme von zwei Patienten, die aufgrund aphasischer Störungen vom freien Abruf des verbalen Materials ausgeschlossen wurden, konnten die Patienten trotz der Komplikationen postoperativ getestet werden.

Tabelle 9. Allgemeine postoperative Ergebnisse

	BS	HC +	HC -	p
N	17	12	13	
Testbarkeit am OP-Abend (j/n) ^a	16/1	1/11	0/13	***
Erinnerung an Vorabend (--/-/+) ^{a,b}	0/17/0	5/7/0	5/8/0	*
Erinnerung an Morgen (--/-/+) ^{a,b}	1/14/1	1/11/0	1/12/0	+

BS Bandscheibe, HC + Hippocampus erhalten, HC – Hippocampus reseziert

j ja, n nein

a Chi-Quadrat-Test

b – stark reduziert, - leicht reduziert, + vollständig

+ p< .10, * p< .05, ** p< .01, ***p< .001

6.3 Resektion und Lernzeitpunkt

6.3.1 Postoperative Abrufleistungen

Zunächst werden die postoperativen Abrufleistungen (Durchgang 5) in den drei Gruppen verglichen. Es ergeben sich mittels ANOVA in den verbalen Abrufleistungen (RBMT und Wortliste) signifikante Gruppenunterschiede sowohl für das Material vom Vorabend (RBMT: $F_{2,32}= 4.874$, $p=.014$; Wortliste: $F_{2,32}= 5.139$, $p=.012$) als auch vom Morgen (RBMT: $F_{2,32}= 4.854$, $p=.014$; Wortliste: $F_{2,32}= 7.778$, $p=.002$). Die verbale Rekognition offenbart ebenfalls signifikante Gruppeneffekte (Vorabend: $F_{2,32}= 8.482$, $p=.001$; Morgen: $F_{2,32}= 6.456$, $p=.004$), das figurale Material zeigt in der postoperativen Testung keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die signifikanten Unterschiede in sämtlichen Abrufleistungen bestehen zwischen den Bandscheibenpatienten und den hirnopierten Patienten mit erhaltenem Hippocampus. Nur in der Rekognition der Wortliste vom Morgen besteht der signifikante Unterschied zwischen den beiden Gruppen der Epilepsiepatienten HC+ und HC- der Unterschied zu den Bandscheiben wird hier nicht signifikant. In der Rekognition der Wortliste vom Vorabend tritt die Signifikanz zwischen den hippocampusresezierten Patienten und den Bandscheibenpatienten auf. Die Gruppenvergleiche der Mittelwerte (mit Standardabweichungen) sind in den Tabellen 10 und 11 dargestellt.

Tabelle 10. Postoperative Abrufleistungen des Vorabendmaterials

	BS	HC +	HC -	p
postoperativer Abruf- RBMT ^{a,b}	-0,45(±0,92)	-1,30(±1,07)	-1,44(±0,92)	*
postoperativer Abruf- Wortliste ^{a,c}	-1,39(±1,42)	-3,10(±1,31)	-3,14(±1,93)	*
postoperativer Abruf- Muster ^a	-1,20(±1,44)	-2,52(±1,47)	-1,91(±1,78)	n.s.
Rekognition – Wortliste ^{a,d}	-1,27(±2,21)	-3,83(±3,56)	-7,26(±4,54)	**
Rekognition – Muster ^a	-0,56(±1,41)	-0,32(±1,66)	-1,09(±1,36)	n.s.

BS Bandscheibe, HC + Hippocampus erhalten, HC – Hippocampus reseziert

a ANOVA

b BS > HC+

c BS > HC+ = HC-

d BS > HC-

n.s. nicht signifikant; + p<.10; * p<.05, ** p<.01

Tabelle 11. Postoperative Abrufleistungen des Morgenmaterials

	BS	HC +	HC -	p
postoperativer Abruf- RBMT ^{a,b}	-0,30(±0,78)	-1,34(±0,72)	-1,08(±0,89)	*
postoperativer Abruf- Wortliste ^{a,b}	-0,73(±1,28)	-2,70(±1,47)	-2,83(±1,73)	**
postoperativer Abruf- Muster ^a	-0,35(±1,03)	-1,18(±1,37)	-1,02(±1,16)	n.s.
Rekognition – Wortliste ^{a,c}	-0,67(±1,62)	-0,87(±1,52)	-5,99(±6,07)	**
Rekognition – Muster ^a	-0,23(±1,14)	0,13(±1,03)	-1,04(±1,21)	n.s.

BS Bandscheibe, HC + Hippocampus erhalten, HC – Hippocampus reseziert

a ANOVA

b BS > HC+ = HC-

c HC+ > HC-

n.s. nicht signifikant; + p<.10; * p<.05, ** p<.01

6.3.2 Multivariate Analyse der postoperativen Verluste

In die MANOVA gehen als Messzeitpunkte die zwei Lernzeitpunkte (Vorabend, Morgen), als Gruppenfaktor der Op-Typ (BS, HC-, HC+) und als Messwerte die 5 Testleistungen (RBMT-Daten, Wortliste/ freier Abruf, Wortliste/ Rekognition, Muster/ freier Abruf, Muster/ Rekognition) ein. Die multivariate Analyse (Test: Wilks-Lambda) ergibt einen signifikanten Zwischensubjektfeffekt des OP-Typs ($F_{10,56} = 4.01$, $p < .001$) und einen signifikanten Innersubjektfeffekt des Lernzeitpunkts ($F_{5,28} = 3.034$, $p = .026$), jedoch keine Interaktion zwischen Lernzeitpunkt und Gruppe ($F_{10,56} = 0.979$, $p = .472$).

Die Kovarianzanalyse mit den Kovariaten Vorabend- bzw. morgendliche Basisleistung, Alter und Komplikationsrate erbringt einen signifikanten Gruppeneffekt sowie einen Effekt des Lernzeitpunkts im Trend. Die Gruppenunterschiede lassen sich also nicht durch die bereits präoperativ schlechtere Lern- und Behaltensleistung erklären. Bezieht man die Zeitabstände zwischen präoperativen Lernzeitpunkten und postoperativer Testung als Kovariate eine, entfällt der multivariate Gruppeneffekt. Für die freien Abruf-Tests von Geschichte und Wortliste, der Effekt bezüglich des verbalen Rekognitionstest bleibt im Trend bestehen. Der OP-Typ macht also einen Unterschied im Verlust, der nicht durch Behaltensfähigkeit erklärbar ist, aber mit der verlängerten Dauer bis zur postoperativen Testung zusammenhängt.

Bezüglich des Lernzeitpunkteffekts wurde eine Kovarianzanalyse der klinischen und zeitlichen Umstände durchgeführt (Tab. 2). Diese ergab, dass unter Einbeziehung von Basisleistung, Alter und Komplikationsrate sowie Schlafqualität und Differenz des STAI-Trait zu State der signifikante Effekt bestehen bleibt. Er entfällt bei Verwendung der zeitlichen Abstände (zwischen vorabendlicher bzw. morgendlicher und postoperativer Testung) sowie der Schlafdauer. Interaktionen zwischen Lernzeitpunkt und Gruppenfaktor treten auch bei der MANCOVA nicht auf.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der ANOVAs (post-hoc-Tests) berichtet, die sich aus der MANOVA ableiten und sich jeweils auf die zwei Lernzeitpunkte als Messwertpunkte und den Operationstyp als Gruppenfaktor beziehen.

6.3.3 Material RBMT-Testdaten (Geschichte)

Hier wird als Messfaktor der Verlust von präoperativ nach postoperativ in der Abrufleistung der RBMT-Daten (Material Geschichte) verwendet. Univariat (Test: Wilks-Lambda) treten signifikante Unterschiede für den Faktor OP-Typ auf ($F_{2,32} = 4.164$, $p = .025$), wobei Bandscheibenpatienten signifikant weniger Verlust zeigen als die Epilepsiepatienten (Hippocampus erhalten oder reseziert, HC+ und HC-). Es existiert kein signifikanter Lernzeitpunkteffekt für den freien Abruf des Materials Geschichte ($F_{1,32} = .0,893$, $p = .352$), ebenso wenig eine Interaktion von OP-Typ mit dem Lernzeitpunkt ($F_{2,32} = 1.572$, $p = .223$).

Der post hoc Test (Mann-Whitney-Test) zeigt, dass der signifikante Gruppenunterschied zwischen der Gruppe der Bandscheibenpatienten auf der einen und den Epilepsiepatienten HC- und HC+ auf der anderen Seite besteht. Die Epilepsiepatienten untereinander unterscheiden sich nicht signifikant in ihren Gedächtnisleistungen. Abb. 8 veranschaulicht die Ergebnisse in den drei Gruppen.

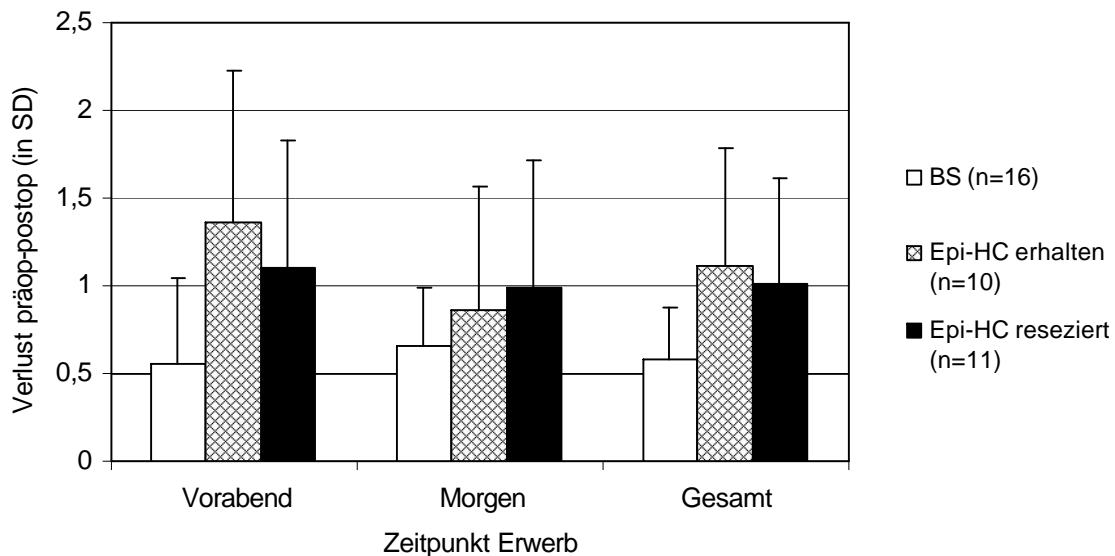


Abbildung 7. RBMT-Testdaten

Die Abbildung zeigt den Verlust der Abrufleistung von präoperativer zu postoperativer Testung für die RBMT-Testdaten, dargestellt als Anzahl der Standardabweichungen. Die Darstellung erfolgt zum Vergleich der Gruppen durch Gruppenmittelwerte, zur Darstellung der Lernzeitpunkteffekte getrennt nach vorabends und morgens erlerntem Material sowie nach Gesamtleistung (vorabends und morgens erlerntes Material).

Der univariate signifikante Gruppeneffekt bleibt bestehen bei Verwendung der Kovariaten Basisleistung, Alter und Komplikationsrate. Der Faktor Op-Typ macht also einen Unterschied zwischen Hirnoperation und peripherem Eingriff, nicht aber zwischen den verschiedenen Hirnoperationen mit oder ohne Hippocampusresektion. Dieser Unterschied erklärt sich nicht über soziodemographische Faktoren oder Unterschiede im kognitiven Leistungsniveau. Bandscheibenpatienten sind in der Lage, das Material (RBMT) besser über die Narkose retten zu können, ein Hippocampusresektionseffekt bezüglich des freien Abrufs kontextgebundenen Materials existiert nicht.

6.3.4 Material Wortliste

Als Messfaktoren werden die Verluste von präoperativ nach postoperativ in der Abrufleistung und in der Rekognition des Materials Wortliste verwendet. Die ANOVA (Test: Wilks-Lambda) erbringt einen signifikanten Effekt des Gruppenfaktors OP-Typ sowohl für Abruf ($F_{2,32} = 5.318$, $p = .010$) als auch für die Rekognition ($F_{2,32} = 10.356$, $p < .001$).

Post hoc (Mann-Whitney-Test) ergibt sich für den freien Abruf analog zu den RBMT-Daten ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Bandscheibenpatienten und den Epilepsiepatienten HC- und HC+, nicht aber für die Epilepsiepatienten untereinander. Für die Rekogniti-

on dagegen tritt der signifikante Unterschied zwischen den hippocampusresezierten Epilepsiepatienten und den anderen beiden Gruppen (BS und HC+) auf. Bandscheibenpatienten und Hirnoperierte mit erhaltenem Hippocampus unterscheiden sich in der Rekognitionsleistung nicht signifikant voneinander.

Weiter tritt ein signifikanter Innersubjekteffekt des Lernzeitpunkts für die verbale Rekognition ($F_{1,32}=4.364$, $p=.045$) auf, d.h. es besteht ein Unterschied der Verlustgröße je nach Zeitpunkt des Erwerbs (Morgen oder Abend). Der freie Abruf zeigt diesen Einfluss des Lernzeitpunkts nicht ($F_{1,32}=1.722$, $p=.199$). Eine Interaktion von Lernzeitpunkt und Gruppenfaktor ist bei beiden Messfaktoren nicht feststellbar ($F_{2,32}= .331$, $p=.721$; $F_{2,32}= .266$, $p=.768$).

Der univariate signifikante Gruppeneffekt bleibt bestehen bei Verwendung der Variablen Basisleistung, Alter und Komplikationsrate. Der Lernzeitpunkteffekt des Rekognitionstests entfällt bei Verwendung der Variablen Schlafdauer, Schlafqualität und STAI-Trait-Wert sowie der Zeitabstände zwischen Lernzeitpunkten und postoperativer Testung als Kovariaten. Die Differenz zwischen STAI-State und STAI-Trait ändert jedoch nichts an den Signifikanzen.

Zusammengefasst zeigen die Bandscheibenpatienten einen signifikant geringeren Verlust für das Material der Wortliste im freien Abruf als die Epilepsiepatienten (Hippocampus erhalten oder reseziert, HC+ und HC-), während sich diese untereinander nicht unterscheiden. Bei der Rekognition dagegen ist der Verlust der hippocampusresezierten Patienten signifikant größer als bei den anderen beiden Gruppen (BS und HC-). Das heißt, im Rekognitionstest des verbalen Materials findet sich ein Effekt der Hippocampusresektion. Der Verlust in der Rekognition ist für das am Vorabend erlernte Material signifikant stärker ausgeprägt als für das morgens erlernte Material.

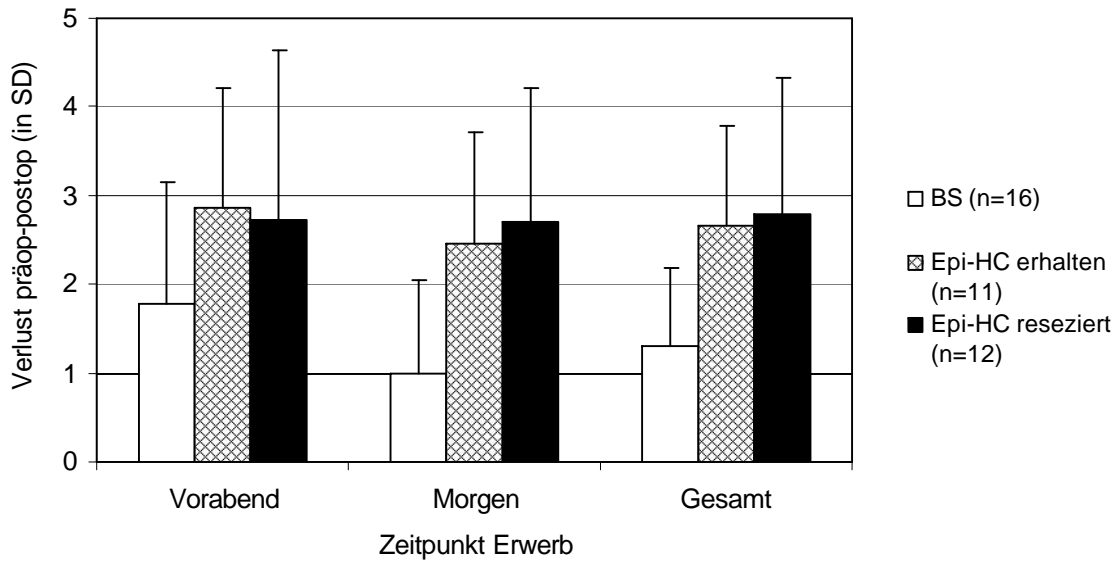


Abbildung 8. Material Wortliste/ freier Abruf

Die Abbildung zeigt den Verlust der Abrufleistung von präoperativer zu postoperativer Testung für das Material Wortliste, dargestellt als Anzahl der Standardabweichungen. Die Darstellung erfolgt zum Vergleich der Gruppen durch Gruppenmittelwerte, zur Darstellung der Lernzeitpunkteffekte getrennt nach vorabends und morgens erlerntem Material sowie nach Gesamtleistung (vorabend und morgens erlerntes Material zusammen).

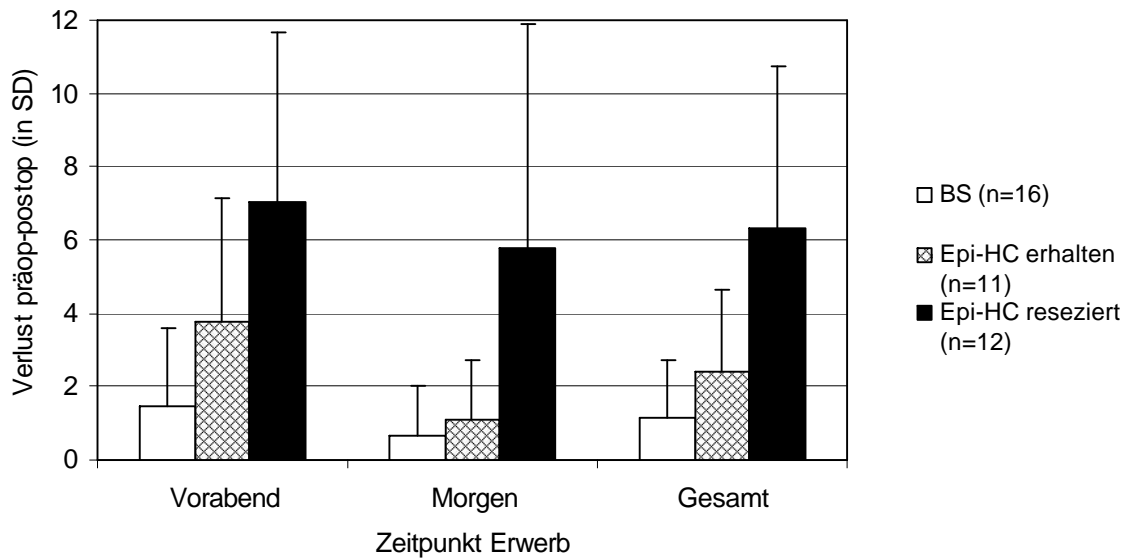


Abbildung 9. Material Wortliste/ Rekognition

Die Abbildung zeigt den Verlust der Rekognitionsleistung von präoperativer zu postoperativer Testung für das Material Wortliste, dargestellt als Anzahl der Standardabweichungen. Die Darstellung erfolgt zum Vergleich der Gruppen durch Gruppenmittelwerte, zur Darstellung der Lernzeitpunkteffekte getrennt nach vorabends und morgens erlerntem Material sowie nach Gesamtleistung (vorabends und morgens erlerntes Material zusammen).

Eine genauere Betrachtung der Testleistungen im verbalen Rekognitionstest ergibt, dass die hippocampusresezierten Patienten in der Rekognition deutlich schlechter sind als die Patienten, deren Hippocampus erhalten bleibt. Dies ist einerseits auf eine geringere Zahl richtig wiedererkannter Wörter, aber mehr noch auf eine erhöhte Zahl fälschlicherweise als richtig bezeichneter Distraktoren zurückzuführen. Ein Vergleich von freiem Abruf und Rekognitionsleistung zeigt, dass die Epilepsiepatienten, deren Hippocampus erhalten bleibt, bei einer schlechten freien Abrufleistung im Rekognitionstest noch deutlich hinzugewinnen können. Dieser Zugewinn in der Rekognitionsleistung ist den hippocampusresezierten Patienten nicht möglich. Tab. 12 stellt zur Veranschaulichung der Unterschiede die Rohwerte der Rekognitionstestleistungen dar.

Tabelle 12. Rohwerte der verbalen postoperativen Testleistungen (Material Wortliste)

	BS	HC +	HC -
Wortliste VA / freier Abruf	5,06 (±1,68)	2,73 (±1,68)	2,85 (±2,15)
Wortliste VA/ Rekognition Richtige	7,71 (±0,69)	6,64 (±1,29)	6,08 (±1,55)
Wortliste VA / Rekognition Falsche	1,00 (±1,41)	1,27 (±1,49)	3,46 (±2,44)
Wortliste M / freier Abruf	5,50 (±1,71)	3,09 (±1,97)	2,92 (±2,11)
Wortliste M / Rekognition Richtige	7,50 (±1,03)	6,91 (±1,51)	6,08 (±1,73)
Wortliste M/ Rekognition Falsche	1,00 (±1,37)	0,64 (±0,92)	4,17 (±4,51)

BS Bandscheibe, HC + Hippocampus erhalten, HC – Hippocampus reseziert
 VA Material Vorabend ; M Material Morgen

6.3.5 Material Muster

Als Messfaktoren werden die Verluste von präoperativ nach postoperativ in der Abrufleistung und in der Rekognition des Materials Muster verwendet. Die ANOVA (Test: Wilks-Lambda) ergibt einen Gruppeneffekt im Trend des Faktors OP-Typ für den freien Abruf ($F_{2,32} = 2.857$, $p = .072$). Für die Rekognition existiert kein Gruppeneffekt ($F_{2,32} = .278$; $p = .759$). Die post-hoc-Analyse (Mann-Whitney-Test) zeigt, dass der Gruppeneffekt im Trend zwischen der Gruppe der Bandscheibenpatienten und den hirngeschädigten Epilepsiepatienten mit erhaltenem Hippocampus (HC+) besteht. Die HC- Gruppe unterscheidet sich nicht signifikant von den beiden anderen Gruppen.

Es finden sich signifikante Innersubjekteffekte des Lernzeitpunkts für den freien Abruf der Muster ($F_{1,32} = 7.938$, $p = .008$), nicht aber für die Rekognition ($F_{2,32} = .103$, $p = .751$), aber keine Interaktion zwischen Lernzeitpunkt und OP-Typ ($F_{2,32} = 1.572$, $p = .223$; $F_{2,32} = .331$, $p = .721$).

Die Kovarianzanalyse mit einem Messzeitpunktfaktor und der Kovariaten Basisleistung erbringt einen signifikanten Gruppeneffekt ($F_{2,31} = 3.318$, $p = .049$). Bei Verwendung der Kovariaten Alter und Komplikationsrate bleibt der Gruppeneffekt im Trend bestehen. Der Lernzeitpunkteffekt des freien Abrufs des figuralen Materials entfällt bei Verwendung der Variablen Schlafdauer, STAI-State und STAI-Trait-Wert als Kovariaten. Die Differenz zwischen STAI-State und STAI-Trait ändert jedoch nichts an den Signifikanzen.

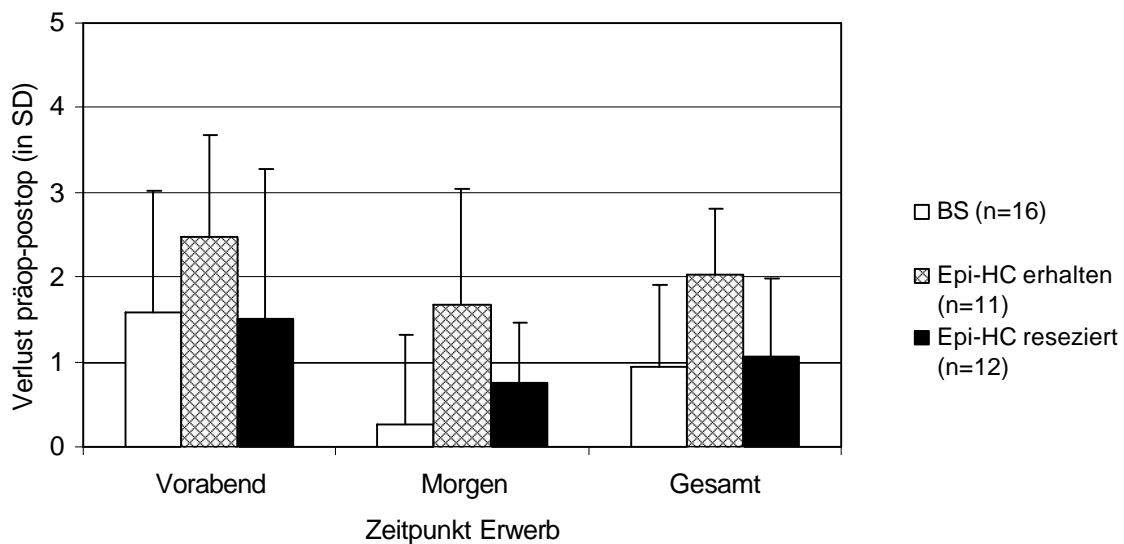


Abbildung 10. Material Muster/ freier Abruf

Die Abbildung zeigt den Verlust der Abrufleistung von präoperativer zu postoperativer Testung für das Material Muster, dargestellt als Anzahl der Standardabweichungen. Die Darstellung erfolgt zum Vergleich der Gruppen durch Gruppenmittelwerte, zur Darstellung der Lernzeitpunkteffekte getrennt nach vorabends und morgens erlerntem Material sowie nach Gesamtleistung (vorabends und morgens erlerntes Material).

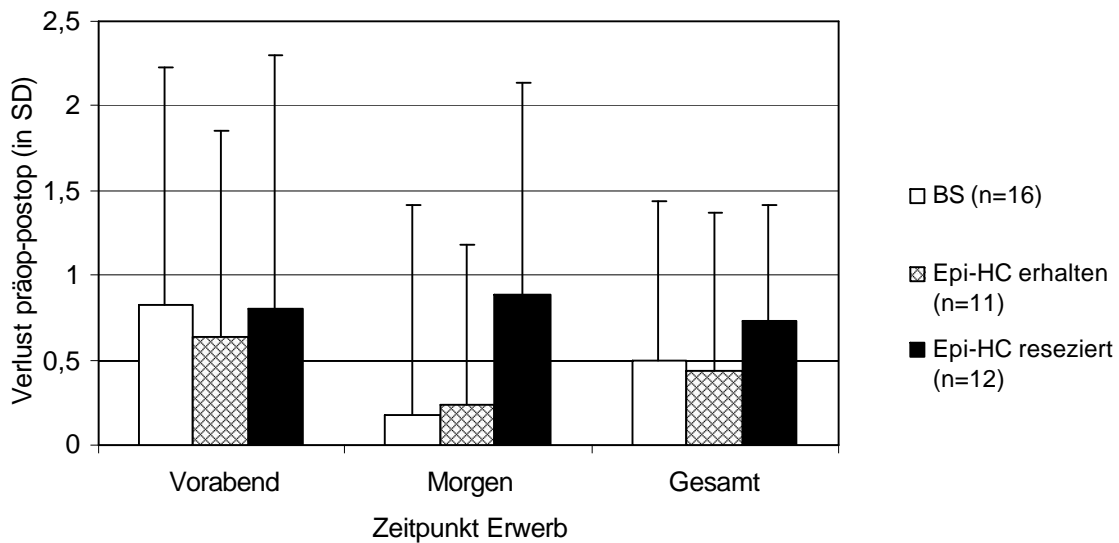


Abbildung 11. Material Muster/ Rekognition

Die Abbildung zeigt den Verlust der Rekognitionsleistung von präoperativer zu postoperativer Testung für das Material Muster, dargestellt als Anzahl der Standardabweichungen. Die Darstellung erfolgt zum Vergleich der Gruppen durch Gruppenmittelwerte, zur Darstellung der Lernzeitpunkteffekte getrennt nach vorabends und morgens erlerntem Material sowie nach Gesamtleistung (vorabends und morgens erlerntes Material zusammen).

Die niedrigen Verlustwerte im Gruppendurchschnitt entstehen, insbesondere bei der Rekognitionsleistung des Materials vom Morgen, zum Teil dadurch, dass 12 Patienten (aus allen Gruppen vier) gar keinen Verlust durch die Operation erfahren, sondern sogar postoperativ bessere Ergebnisse erzielen als in der präoperativen Rekognitionstestung.

Ein Hippocampusresektionseffekt tritt in den nonverbalen Gedächtnisleistungen nicht auf, im freien Abruf sind vielmehr die Epilepsiepatienten mit erhaltenem Hippocampus schlechter als die beiden anderen Patientengruppen, was mehr auf eine Beeinträchtigung der praktischen Durchführung durch extratemporal verursachte Komplikationen hinweist als auf Gedächtnisstörungen im eigentlichen Sinne.

Es zeigt sich, dass am Vorabend erlerntes figuales Material einen höheren Verlust erleidet als am Morgen erworbene Informationen, dies hängt zum Teil mit Parametern des jeweiligen Aktivitätsniveaus wie Schlaf und Aufgeregtheit zusammen.

6.3.6 Faktor OP-Seite

Für die Epilepsiepatienten wurde auf der Suche nach Lateralisierungseffekten eine MANOVA durchgeführt, in die als Gruppenfaktor die OP-Seite und als Messwertfaktoren die Gesamtleistungen (Vorabends und morgens erlerntes Material der verschiedenen Testmaterialien) einge-

hen. 4 Patienten mit nachgewiesener bilateraler Sprachdominanz wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die eingeschlossenen Patienten wiesen alle eine Linksdominanz auf, so dass der Faktor OP-Seite links identisch ist mit einem Eingriff an der dominanten Hemisphäre, während eine rechtsseitige Operation stets die nichtdominante Hemisphäre betraf. Tab. 13 zeigt die Häufigkeitsverteilungen der Gruppenfaktoren.

Tabelle 13. Seitenverteilung der Hirnläsionen

	Operationstyp		Gesamt
	HC +	HC -	
Op-Seite:			
links	7	4	10
rechts	2	7	9
Gesamt	9	11	19

HC + Hippocampus erhalten, HC – Hippocampus reseziert

Die messwiederholte MANOVA mit dem Gruppenfaktor OP-Seite und den postoperativen Leistungsverlusten erbringt bei Einschluss aller Epilepsiepatienten einen multivariaten Gruppeneffekt im Trend ($F_{5,10} = 2.805$, $p = .078$). In den ANOVAs der einzelnen Testleistungen treten keine signifikanten Effekte auf.

Betrachtet man nur die hippocampusresezierten Patienten (HC-), zeigen die linksseitig operierten Patienten präoperativ im Trend schlechtere Leistungen im Erlernen der Wortliste ($F_{1,7} = 5.094$, $p = .059$), auf die übrigen präoperativen Testleistungen (Lern- und Behaltensleistungen) sowie auf die postoperativen Abrufleistungen hat der Faktor OP-Seite keinen Einfluss.

Für die postoperativen Verluste ergeben sich innerhalb der HC- Gruppe in der multivariaten Analyse keine signifikanten Effekte des Gruppenfaktors ($F_{1,9} = 10.637$, $p = .234$). Auch die univariaten Berechnungen der einzelnen Testmaterialien liefern keine Signifikanzen. Es besteht demnach nach Hippocampusresektion kein Seiteneffekt für die getesteten Materialien. Der Mittelwertvergleich (siehe Abb. 13) demonstriert, dass die Verteilungen sehr unregelmäßig sind und keineswegs auf eine klare Zuordnung von verbalem zu linker und figuralem zu rechter Hemisphäre hinweisen. Nur der freie Abruf des Materials Wortliste zeigt, wenn auch nicht signifikant, die entsprechende Lateralisierung in Form eines höheren Verlusts des verbalen Materials nach linksseitiger Resektion. Im RBMT und in der Rekognition der Wortliste dagegen treten geringgradig höhere Verluste für die rechtsseitige Resektion auf. Beim verbalen Material sind die Verluste ausgeglichen bzw. rechtsbetont.

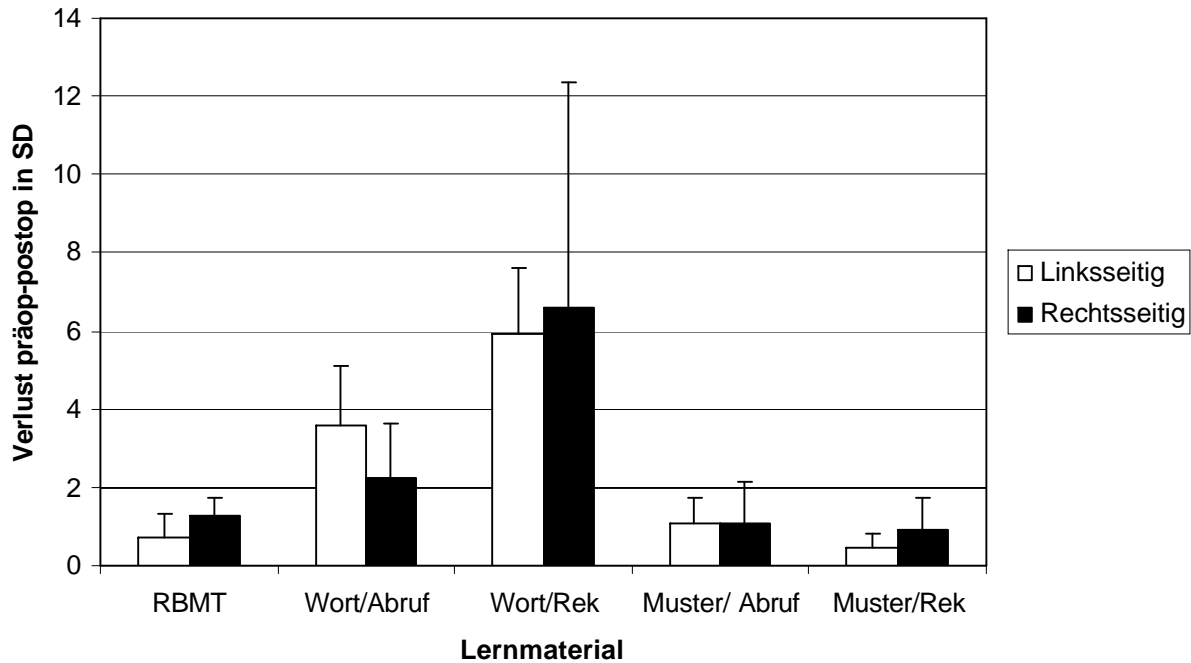


Abbildung 12. Darstellung der Verluste getrennt nach OP-Seite (nur HC-)

Die Abbildung zeigt den Verlust der Rekognitionsleistung von präoperativer zu postoperativer Testung für das Material Muster, dargestellt als Anzahl der Standardabweichungen. Es werden dabei nur die hippocampusresezierten Patienten einbezogen. Zur Darstellung der Materialeffekte erfolgt eine Trennung nach Testmaterial (RBMT, Wortliste /freier Abruf, Wortliste/ Rekognition, Muster/ Abruf, Muster/ Rekognition).

6.3.7 Materialeffekte

Ein Vergleich der standardisierten Werte für die verschiedenen Materialien liefert folgendes Ergebnis (Abb. 13). Der stärkste Verlust entsteht in der Rekognitionsleistung der Wortliste, es folgt der freie Abruf der Wortliste, dann der freie Abruf des figuralen Materials. Der Abruf der RBMT-Daten zeigt einen geringeren Verlust und den geringsten Verlust erleidet die Rekognitionsleistung des figuralen Materials.

Abb. 13 veranschaulicht auch noch einmal die Lernzeitpunkteffekte für die Verluste von Rekognitionsleistung und freiem Abruf der Muster.

Betrachtet man nur die hippocampusresezierten Patienten (HC-) hinsichtlich ihrer materialspezifischen Verluste, ergibt sich eine ähnliche Verteilung (siehe Abb. 12). Die im Vergleich zu den anderen Testleistungen besonders schlechte Rekognitionsleistung tritt hier noch deutlicher hervor.

Innerhalb der verbalen Lernmaterialien ist das semantische Material in allen Gruppen von geringerem Verlust betroffen als das weniger kontextgebundene Material Wortliste. Dies deutet auf eine bessere Speicherung von kontextgebundenem Material hin.

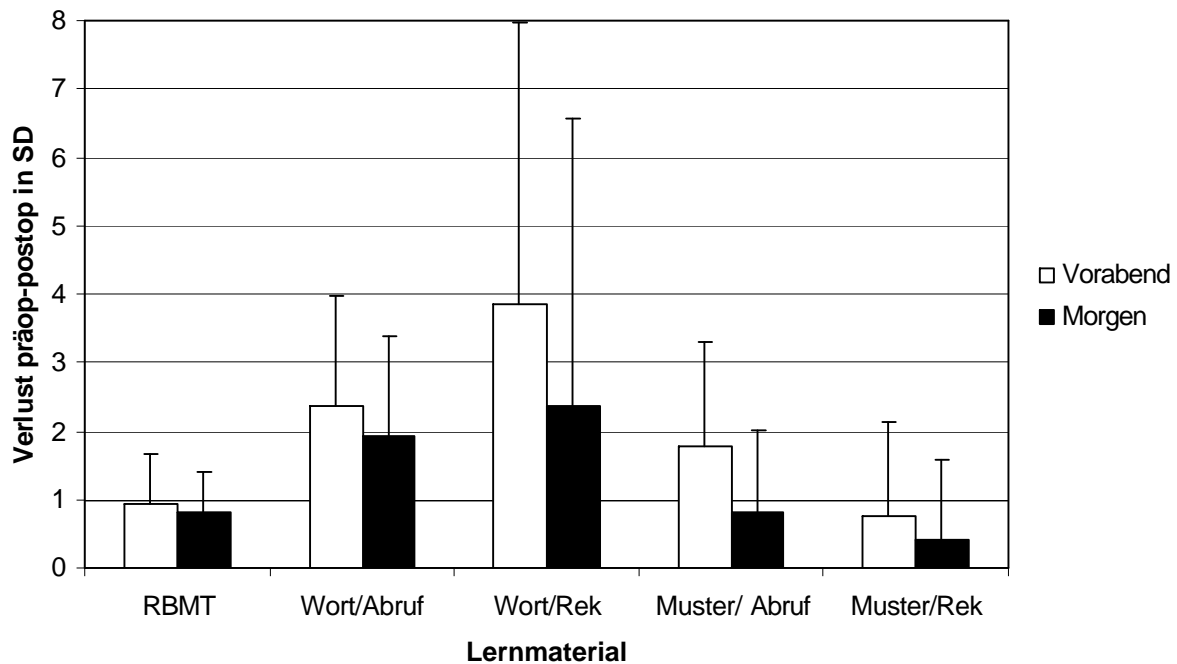


Abbildung 13. Materialeffekte

Die Abbildung zeigt den Verlust der Rekognitionsleistung von präoperativer zu postoperativer Testung für das Material Muster, dargestellt als Anzahl der Standardabweichungen. Die Darstellung erfolgt zur Darstellung der Materialeffekte getrennt nach Testmaterial (RBMT, Wortliste /freier Abruf, Wortliste/ Rekognition, Muster/ Abruf, Muster/ Rekognition).

6.3.8 Zusammenfassung

Zunächst ist festzuhalten, dass die am Gehirn operierten Epilepsiepatienten bereits präoperativ schlechtere Gedächtnisleistungen aufweisen und erwartungsgemäß auch postoperativ die stärkeren Verluste für zuvor gelerntes Material zeigen, wobei dies in den verbalen Testleistungen deutlicher hervortritt als in den figuralen Gedächtnisleistungen. Ein Hippocampusresektionseffekt, also ein signifikanter Effekt der Hippocampusresektion im Vergleich mit den anderen Operationstypen schlägt sich nur in der verbalen Rekognitionsleistung nieder. Die anderen verbalen Abruf-Tests zeigen zwar Gruppenunterschiede, doch bestehen diese zwischen Bandscheibenpatienten auf der einen Seite und beiden Gruppen der Hirnoperierten Epilepsiepatienten auf der anderen Seite. Wie die Kovarianzanalyse zeigt, ist die Variable OP-Typ immer konfundiert mit

der Diagnose Epilepsie, komplizierterer Operation und längerer Rekonvaleszenz. So ist letztendlich nicht klärbar, ob diese letzteren Gruppenunterschiede im freien Abruf von Geschichte und Wortliste durch den OP-Typ selbst (Resektionseffekt), durch die Grunderkrankung (Epilepsieeffekt) oder durch die längeren Rekonvaleszenzzeiten begründet sind.

Das figurale Material zeigt nur im freien Abruf einen Unterschied im Trend zwischen Bandscheibenpatienten und Hirnoperierten Patienten mit erhaltenem Hippocampus, in der Rekognition treten keine Unterschiede über die OP-Typen auf. Es resultiert also bei Hippocampusresektionen kein signifikant stärkerer Verlust als bei peripherer Operation.

Für die unterschiedlichen Zeitintervalle zwischen Lernzeitpunkt und Operationsbeginn ist kein Gradient im Vergessen mit stärkerem Verlust von kurz zuvor erworbenen Informationen und Verschonung älterer Gedächtnisinhalte nachweisbar. Im Gegenteil besteht für zwei Leistungen ein höherer Verlust der am Vorabend gelernten Informationen im Vergleich zum morgens erlernten Material.

Zusammenfassend stellt Tabelle 14 noch einmal die Ergebnisse in der Übersicht dar.

Tabelle 14. Ergebnisse in der Übersicht

	Präoperativ		Postoperativ		Verlust	
	LZP 1	LZP 2	LZP 1	LZP 2	LZP 1	LZP 2
RBMT Lernleistung	n.s.	n.s.	---	---	---	---
RBMT Abruf	n.s.	n.s.	BS > HC-	BS > HC+	BS < HC+	BS < HC+
Wortliste Lernleistung	BS > HC+	n.s.	---	---	---	---
Wortliste Abruf	n.s.	n.s.	BS > HC-	BS > HC-	BS < HC+	BS < HC+
Wortliste Rekognition	n.s.	n.s.	BS > HC-	HC+ > HC	HC+ < HC-	HC+ < HC-
Muster Lernleistung	n.s.	n.s.	---	---	---	---
Muster Abruf	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	BS < HC+
Muster Rekognition	HC+ > HC-	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

BS Bandscheibenpatienten
 HC+ Epilepsiepatienten mit erhaltenem Hippocampus
 HC- hippocampusresezierte Epilepsiepatienten
 n.s. nicht signifikant

6.4 Ergänzung I: Midazolam-Studie

Die folgenden Analysen beziehen sich auf die an zwanzig Patienten durchgeführte Studienergänzung zum unmittelbar präoperativen Lernen unter Einwirkung von Midazolam (Dormicum®). Die Differenz der Leistungen im *Digit-Span-Test* zwischen 0 und 30 Minuten nach oraler Applikation von Midazolam wurde als Arbeitsgedächtnis unter Midazolam dargestellt, der Sedierungsgrad anhand der in diesem Zeitraum auftretenden Müdigkeit bzw. Schläfrigkeit ermittelt und kategorisiert. Bezüglich der unmittelbar präoperativen Phase wurde postoperativ der Grad an Amnesie erhoben und ebenfalls kategorisiert. Vier Patienten konnten sich an keinen der durchgeführten Tests erinnern, zwei nicht einmal an die Situation der Narkoseeinleitung, wiesen also eine fast vollständige Amnesie auf. Kein Patient erinnerte sich an mehr als zwei der vier Wörter und keiner konnte sich an die exakte letztgenannte Zahl abrufen. Tab. 15 liefert einen Überblick über die Ergebnisse.

Tabelle 15. Studienergänzung: Gedächtnis unter Midazolam

N	20
Midazolam (ja/nein)	17/0
Midazolamdosierung	7,5(±0)
Müdigkeit unter Midazolam (0/+/**)	4/6/6
Dauer zw. Prämedikation u Narkoseeinleitung (in min)	46,84(±32,07)
Verlust des Arbeitsgedächtnis unter Midazolam	0,6(±1,06)
Erinnerung an Einzählen (ja/nein)	16/4
Differenz letzte Zahl -erinnerte Zahl	7,14 (±27,36)
Erinnerung an 4 Wörter (ja/nein)	7/13
Erinnerte Wörter	1,0 (±0,93)
Amnesie für präop. Phase (0/+/**)	7/9/4

0 keine, + geringe, ** deutliche

Eine bivariate Korrelationsanalyse (Spearman) erbringt keine signifikanten Korrelationen des Sedierungsgrads mit dem Arbeitsgedächtnis unter Midazolam (Korrelationskoeffizient $r = .180$; $p = .520$). Die postoperative Erinnerungsfähigkeit an die unmittelbar präoperativen Tests (Einzählen und Wortliste) korreliert nicht mit dem zeitlichen Abstand zwischen Midazolam- Applikation und Narkoseeinleitung, ebenso wenig mit dem Arbeitsgedächtnis oder dem Sedierungsgrad unter Midazolam.

Die Leistungen im *Digit-Span-Test* (Arbeitsgedächtnis) zwischen 10, 20 und 30 Minuten nach oraler Applikation von Midazolam korrelieren untereinander ($r=.526$; $p=.036$), aber nicht mit dem Sedierungsgrad. Weder Arbeitsgedächtnis unter Dormicum noch Sedierungsgrad korrelieren mit den postoperativen Verlusten (Z-Werte) in allen Testmaterialien.

Eine MANOVA mit Messwiederholung mit der Variablen Amnesie für präoperative Phase (keine/geringe/deutliche) als Gruppenfaktor und den Messwerten der postoperativen Verluste in den fünf Testleistungen erbringt keine multivariaten Gruppeneffekt ($F_{10,22}= 1.150$; $p= .536$), keine Lernzeitpunkteffekte ($F_{5,11}= .862$; $p=.536$) und auch keine Interaktionen zwischen Lernzeitpunkt und Gruppenvariable. Die ANOVA der einzelnen Testleistungen ergibt nur für die Rekognition des figuralen Materials einen Gruppeneffekt des Faktors Amnesie ($F_{2,15}=4.786$; $p=.025$). So sind die vier Patienten mit einer nahezu vollständigen Amnesie für die unmittelbar präoperative Phase signifikant schlechter in der postoperativen figuralen Rekognition als die restlichen Patienten. Die Ergebnisse weisen auf einen amnestischen Effekt des Midazolam hin, der unabhängig vom Sedierungseffekt auftritt. Die fehlende Korrelation zwischen Arbeitsgedächtnis und Langzeit-speicherung des präoperativ erlernten Materials legen außerdem eine differenzielle Beeinflussung verschiedener Gedächtnissysteme durch Midazolam nahe.

6.5 Ergänzung II: Aktivitätsniveaus

Für die verschiedenen Lernmaterialien wird eine messwiederholte Varianzanalyse der Lernleistung (Summe der Lerndurchgänge 1-3) und des verzögerten Abrufs als Behaltensleistung (Durchgang 4) mit unterschiedlichen Kovariaten durchgeführt. Dabei werden verschiedene Parameter bezüglich der Testumstände und Aktivitätsniveaus verwendet.

6.5.1 Schlafparameter

Die Faktoren Schlafdauer, Schlafqualität und Schlafmitteleinnahme weisen keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen auf, Tab. 16 gibt die Mittelwerte bzw. Häufigkeiten der Schlafparameter wieder.

Tabelle 16. Schlafparameter

	BS	HC +	HC -	p
N	17	12	13	
Schlafdauer (in Stunden) ^a	6,5(±1,6)	7,3(±1,0)	7,8(±1,1)	n.s.
Schlafqualität ^a	14(±3,8)	14,7(±4,2)	15,1(±2,7)	n.s.
Schlafmittel (ja/nein) ^b	5/11	7/4	5/8	n.s.

BS Bandscheibe, HC + Hippocampus erhalten, HC – Hippocampus reseziert

a Kruskal-Wallis-Test

b Chi-Quadrat-Test

n.s. nicht signifikant

Ein Einschluss der Schlafdauer in die MANCOVA erbringt eine Veränderung der Signifikanzen, alle multivariaten und univariaten Lernzeitpunkteffekte entfallen, eine Interaktion zwischen Schlafdauer und Lernzeitpunkt ist jedoch nicht feststellbar. Der Einfluss Schlafqualität ist geringer, der multivariate Lernzeitpunkteffekt bleibt im Trend bestehen, ebenso der univariate Effekt im Material Muster, nur der Trend im verbalen Rekognitionstest entfällt. Auch hier bestehen keine signifikanten Interaktionen zwischen Schlafparameter und Lernzeitpunkt.

Die bivariate Korrelationsanalyse (Spearman) erbringt signifikante negative Korrelationen für den Faktor Schlafdauer mit einem Teil der Lern- und Behaltensleistungen am Morgen. Dies sind im Einzelnen: Lernleistung der Wortliste ($r = -.464$, $p = .003$), verzögerter Abruf der Wortliste ($r = -.405$, $p = .009$), verzögerter Abruf von RBMT-Daten ($r = -.347$, $p = .030$) und verzögerte Rekognition des figuralen Materials ($r = -.343$, $p = .030$). Für den postoperativen Verlust (Differenz Dg. 4-5) besteht nur für die am Morgen erlernte Geschichte (RBMT) eine signifikante Korrelation ($r = -.341$, $p = .039$). Für die vorabendlichen Leistungen ist kein signifikanter Zusammenhang feststellbar. Für die Schlafqualität ergeben sich keine signifikanten Korrelationen mit den prä- und postoperativen Gedächtnisleistungen. Die Tabellen 17 und 18 veranschaulichen die Ergebnisse der Korrelationsanalyse.

Tabelle 17. Korrelationen des Faktors Schlafdauer mit den Testleistungen

	Präoperativ		Postoperativ		Verlust	
	LZP 1	LZP 2	LZP 1	LZP 2	LZP 1	LZP 2
RBMT Lernleistung	-.124	-.276	---	---	---	---
RBMT Abruf	-.281	-.347*	-.194	-.229	-.116	-.341*
Wortliste Lernleistung	-.297	-.464**	---	---	---	---
Wortliste Abruf	-.232	-.405**	-.162	-.171	-.036	-.063
Wortliste Rekognition	-.053	.057	-.246	-.133	.274	.089
Muster Lernleistung	-.149	-.130	---	---	---	---
Muster Abruf	-.192	-.137	-.150	-.096	-.037	-.064
Muster Rekognition	-.031	-.343*	-.127	-.062	.215	-.208

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Tabelle 18. Korrelationen des Faktors Schlafqualität mit den Testleistungen

	Präoperativ		Postoperativ		Verlust	
	LZP 1	LZP 2	LZP 1	LZP 2	LZP 1	LZP 2
RBMT Lernleistung	-.302	.199	---	---	---	---
RBMT Abruf	.234	.217	.164	.127	.074	-.024
Wortliste Lernleistung	-.071	.041	---	---	---	---
Wortliste Abruf	.005	-.058	.211	.004	-.220	-.111
Wortliste Rekognition	-.086	.022	.115	-.044	-.149	-.039
Muster Lernleistung	.012	-.106	---	---	---	---
Muster Abruf	-.118	-.046	.087	-.061	-.167	-.005
Muster Rekognition	-.138	-.304	.007	-.040	-.034	-.148

Angegeben sind die Korrelationsfaktoren r , die hier in allen Fällen keine Signifikanz erreichten.

Es ist also für einige, aber nicht für alle morgendlichen Leistungsparameter ein Zusammenhang zwischen längerer Schlafdauer und schlechterer Leistung vorhanden.

Daneben existiert eine hochsignifikante Korrelation zwischen Schlafqualität und den Ergebnissen des STAI, sowohl im STAI State ($r = -.583$, $p < .001$) als auch im STAI Trait ($r = -.650$, $p < .001$).

6.5.2 STAI-Daten

Tab. 18 gibt die Testergebnisse des State-Trait-Angstinventars wieder, die in der Gruppenverteilung keine signifikanten Unterschiede aufweisen. Das gesamte Patientenkollektiv zeigt eine Zunahme des Mittelwerts von Trait- zu State-Wert von 5,10, die einen signifikanten Unterschied darstellt (T-Test für verbundene Stichproben: $t = -3.422$, $p = .001$). Man findet also über das gesamte Patientenkollektiv eine signifikante Zunahme der Aufgeregtheit zwischen Vorabend und präoperativer morgendlicher Testsituation

Tabelle 19. Testergebnisse des STAI

	BS	HC +	HC -	p
N	17	12	13	
STAI-Trait ^b	42,35(±11,7)	42,0(±9,8)	45,7(±9,9)	n.s.
STAI-State ^b	47,8(±15,5)	47,4(±10,5)	49,9(±12,1)	n.s.
STAI-Differenz ^b	6,4(±1,6)	5,5(±10,2)	3,0(±7,8)	n.s.

BS Bandscheibe, HC + Hippocampus erhalten, HC – Hippocampus reseziert

a Kruskal-Wallis-Tests

n.s. nicht signifikant

Auch hier werden die Summen der Lerndurchgänge 1-3 als Lernleistung und der Durchgang 4 als Behaltensleistung verwendet, um nach einem Zusammenhang zwischen Lern- und Behaltensleistung und Aufgeregtheit im präoperativen Rahmen zu suchen.

Wie bereits im Ergebnisteil 3 dargelegt, zeigt die MANCOVA keinen Einfluss der STAI- Differenz auf die multivariaten und univariaten Lernzeitpunkt- und Gruppeneffekte des Hauptmodells.

Die bivariate Korrelationsanalyse (Spearman) erbringt signifikante negative Korrelationen für den STAI Trait- Wert mit folgenden Lern- und Behaltensleistungen: Lernleistung der RBMT-Daten am Vorabend ($r = -.398$; $p = .010$) und am Morgen ($r = -.336$; $p = .036$) und verzögerter Abruf von RBMT-Daten am Vorabend ($r = -.415$; $p = .007$). Mit den anderen präoperativen Testleistungen korreliert der STAI-Trait-Wert nicht. Außerdem korreliert der STAI-Trait-Wert mit der postoperativen Abrufleistung (Dg. 5) der RBMT-Daten ($r = -.485$; $p = .002$) und der Wortliste ($r = -.463$; $p = .002$) vom Vorabend und mit der Rekognition der am morgen erlernten Wortliste ($r = -.387$; $p = .015$).

Für den postoperativen Verlust (Differenz Dg. 4-5) bestehen signifikante negative Korrelationen mit dem freien Abruf der Wortliste vom Vorabend ($r = -.460$; $p = .002$), der Rekognition der Wortliste ($r = -.472$; $p = .002$) vom Morgen sowie der Rekognition des figuralen Materials ($r = -.385$; $p = .016$) vom Morgen.

Der STAI State- Wert korreliert ebenfalls signifikant mit den Lern- und Behaltensleistungen der RBMT-Daten, sowohl am Vorabend ($r = -.423$; $p = .007$; $r = -.328$; $p = .042$) als auch am Morgen ($r = -.439$; $p = .005$; $r = -.396$; $p = .013$), außerdem mit dem postoperativen Abruf der RBMT-Daten ($r = -.378$; $p = .021$) und der Wortliste ($r = -.445$; $p = .005$) vom Vorabend sowie mit dem postoperativen Verlust der Wortliste vom Vorabend ($r = -.369$; $p = .021$).

Die Differenz von STAI-Trait zu State- Wert korreliert mit keiner der Testleistungen. Die Tabellen 20 bis 22 geben die Korrelationsparameter wieder.

Tabelle 20. Korrelationen des STAI-Trait-Werts mit den Gedächtnisleistungen

	Präoperativ		Postoperativ		Verlust	
	LZP 1	LZP 2	LZP 1	LZP 2	LZP 1	LZP 2
RBMT Lernleistung	-.398**	-.336*	---	---	---	---
RBMT Abruf	-.415**	-.315	-.485**	-.269	.174	.053
Wortliste Lernleistung	-.152	-.286	---	---	---	---
Wortliste Abruf	-.075	-.136	-.463**	-.241	.460**	.289
Wortliste Rekognition	-.216	-.107	-.291	-.387*	.274	.472**
Muster Lernleistung	-.169	.007	---	---	---	---
Muster Abruf	-.041	-.147	-.093	-.097	.046	.010
Muster Rekognition	-.027	.226	.024	-.183	-.050	.385*

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Tabelle 21. Korrelationen des STAI-State-Werts mit den Gedächtnisleistungen

	Präoperativ		Postoperativ		Verlust	
	LZP 1	LZP 2	LZP 1	LZP 2	LZP 1	LZP 2
RBMT Lernleistung	-.423**	-.439**	---	---	---	---
RBMT Abruf	-.328*	-.396*	-.378*	-.313	.102	-.099
Wortliste Lernleistung	-.095	-.218	---	---	---	---
Wortliste Abruf	-.077	-.092	-.445**	-.157	.369*	.214
Wortliste Rekognition	.082	-.029	-.240	-.169	.275	.215
Muster Lernleistung	-.212	-.036	---	---	---	---
Muster Abruf	-.249	-.089	-.180	-.093	.085	.041
Muster Rekognition	.082	.091	-.023	-.148	.094	.251

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Tabelle 22. Korrelationen des STAI-State-Werts mit den Gedächtnisleistungen

	Präoperativ		Postoperativ		Verlust	
	LZP 1	LZP 2	LZP 1	LZP 2	LZP 1	LZP 2
RBMT Lernleistung	-.080	-.184	---	---	---	---
RBMT Abruf	.034	-.142	-.026	-.057	.089	-.173
Wortliste Lernleistung	.101	.123	---	---	---	---
Wortliste Abruf	.106	.097	-.152	.122	.183	-.053
Wortliste Rekognition	.272	.156	.082	.213	-.045	-.212
Muster Lernleistung	-.071	-.045	---	---	---	---
Muster Abruf	-.214	.025	-.086	-.023	.013	.053
Muster Rekognition	.155	-.126	.117	.075	.045	-.144

* p< .05, ** p< .01, ***p< .001

Zusammenfassend liefern Trait und State relativ vergleichbare Korrelationsmuster. So ist für das kontextgebundene verbale Material ein Zusammenhang zwischen hohen Ängstlichkeitswerten und schlechterer Gedächtnisleistung vorhanden, das heißt, größere Ruhe bzw. geringere Aufregtheit erleichtert Lernen und Abruf verbalen Materials. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Schlafdauer und Aufregtheit bzw. Ängstlichkeit lässt sich dabei nicht erbringen.

Die Differenz zwischen STAI Trait und State, also die spezielle, über die allgemeine Ängstlichkeit hinausgehende Aufregtheit in der präoperativen Situation, hat unvorhersagbare Wirkungen auf die Gedächtnisleistungen, es ist kein systematischer Zusammenhang feststellbar.

Zusammenfassend sind die Einflüsse der unterschiedlichen Aktivitätsniveaus sowohl auf die präoperativen Gedächtnisleistungen als auch die postoperativen Abrufleistungen insgesamt gering.

In einigen verbalen anterograden Gedächtnisleistungen ist ein Zusammenhang zwischen längerer Schlafdauer und schlechterer Leistung am Morgen vorhanden. Die Schlafqualität jedoch zeigt keinen Einfluss auf prä- oder postoperative Gedächtnisleistungen.

Es ist außerdem ein Zusammenhang zwischen hohen Ängstlichkeitswerten im STAI und schlechterer Gedächtnisleistung in einzelnen verbalen Gedächtnisleistungen vorhanden, doch die Differenz zwischen STAI Trait und State lässt sich kein Einfluss auf prä- oder postoperative Gedächtnisleistungen feststellen.

7 Diskussion

7.1 Retrograde Amnesie

Im Einleitungsteil wurde deutlich, dass der Hippocampus eine entscheidende Rolle in der Verarbeitung deklarativer Gedächtnisinhalte spielt. Wie jedoch ebenfalls dargelegt wurde, gibt es unterschiedliche Ansichten zu den zugrunde liegenden Mechanismen, durch die der Hippocampus seine Rolle ausfüllt. Zum einen wird ihm die Funktion eines temporären Speichers zugesprochen, andererseits soll er für die Verarbeitung und Verknüpfung qualitativ unterschiedlicher Gedächtnisinformationen von Bedeutung sein. In diese kontroverse Diskussion gilt es nun die vorliegenden Ergebnisse einzuordnen, die sich auf die unmittelbaren Effekte der Operationen auf retrograde Gedächtnisleistungen beziehen.

Hierzu zeigen die Ergebnisse zunächst, dass die Resektion des Hippocampus nicht zu einem kompletten Verlust der präoperativ erworbenen Gedächtnisinhalte führt. Alle Patienten konnten einen Großteil der präoperativ erlernten Informationen postoperativ reproduzieren. Dies ist vor dem Hintergrund der bekannten Studien vielleicht nicht erstaunlich. Doch folgt man der vereinfachten Sichtweise, dass eine neu gebildete Gedächtnisspur vorübergehend im Hippocampus liegt, so müsste die Hippocampusresektion kurz nach der Einspeicherung, also vor Abschluss der Speicherung im Isocortex, doch zumindest in Teilen zu einer Entfernung dieser Gedächtnisspur führen. Ebenso müsste, wenn der Hippocampus für den Abrufvorgang obligat ist, wie Moscovitch et al. (2000; 2005) postulieren, die Resektion zu einer schweren Abrufstörung führen. Die vorliegenden Ergebnisse widersprechen diesen Erwartungen und offenbaren, dass sich weder die Entfernung einer im Hippocampus liegenden Gedächtnisspur noch eine schwere Abrufstörung als Folge der unilateralen Hippocampusresektion nachweisen lässt.

Wenn auch kein vollständiger Verlust des erlernten Materials nach den unilateralen Hippocampusresektionen zu erwarten war, so hätte man doch zumindest mit graduellen Effekten gerechnet. Die eingangs vorgestellten Theorien zur hippocampalen Gedächtnisverarbeitung differieren zwar hinsichtlich der Funktion des Hippocampus in Langzeitkonsolidierung und Abruf von Gedächtnisinhalten, sie sind sich jedoch einig, dass dem Hippocampus in der frühen Phase nach Enkodierung eine zentrale Rolle zukommt (Alvarez und Squire, 1994; Squire et al., 2001; 2004; Nadel et al., 2000; Moscovitch et al., 2005). Demnach könnte man für die vorliegende Studie Effekte in Form von signifikant zunehmenden operationsbedingten Verlusten des erlernten Materials über die Gruppen postulieren, mit dem geringsten Verlust für die Bandscheibenpatienten,

einem höheren für die Epilepsiepatienten mit extrahippocampalen Eingriffen und dem höchsten Verlust in der Gruppe der hippocampusresezierten Patienten (BS < HC+ < HC-). Betrachtet man die vorliegenden Ergebnisse, ergibt sich zwar ein größerer postoperativer Gedächtnisverlust für hirnoperierte Epilepsiepatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe der Bandscheibenpatienten, aber die Hippocampusresektion selbst evokiert in fast allen Tests (mit Ausnahme der verbalen Rekognition) keine signifikanten Verluste darüber hinaus. Das heißt, der erwartete Hippocampusresektionseffekt bleibt aus.

Darüberhinaus findet sich kein Anhalt für einen zeitlichen Gradienten des Gedächtnisverlustes, der die zeitliche Dynamik der hippocampalen Gedächtnisprozessierung spiegeln könnte. Abgeleitet aus der klassischen Konsolidierungstheorie nach Squire (Squire et al., 2001) hätte man für die vorliegende Untersuchung eine höhere Hippocampusabhängigkeit frischer Gedächtnisspuren vermutet, weshalb der Gedächtnisverlust durch Hippocampusresektion im Besonderen für kurz vor der Operation erlernte Inhalte gelten würde.

Dies war offensichtlich nicht der Fall. Vielmehr fanden sich durchgehend stärkere Verluste des am Vorabend erlernten Materials, in zwei Subtests entstanden daraus sogar signifikante Lernzeitpunkteffekte (figurales Material/ freier Abruf und verbales Material Wortliste/ Rekognition). Eine Interaktion zwischen Operationstyp und Lernzeitpunkt, die eine höhere Hippocampusabhängigkeit frischer Gedächtnisspuren im Vergleich zu älteren Inhalten belegen könnte, trat in keinem Test auf. Diese Ergebnisse können als Korrelat der Vergessenskurve über die Zeit verstanden werden.

Ein zeitlicher Gradient im Sinne von Ribot, welcher der normalen Vergessenskurve gegenläufig wäre, ist also nicht nachweisbar. Im Kontext der Theorien von Squire (Alvarez und Squire, 1994; Squire et al., 2001) und Moscovitch (2005) liefern die Ergebnisse damit keine Unterstützung für die Hypothese einer zeitlich limitierten Funktion des Hippocampus. Jedoch muss hier beachtet werden, dass besagte Theorien sich auf einen anderen zeitlichen Rahmen beziehen. Obwohl sie keine genaue Definition des zeitlichen Gradienten vorlegt, geht es bei der Erhebung retrograder Amnesien immer um Monate bis Jahre zurückliegende Erinnerungen (Barr et al., 1990; Nadel et al., 2000). In der vorliegenden Studie geht es dagegen um wesentlich kürzere Zeitabstände von Stunden bis Tagen. Es wäre durchaus möglich, dass bei Verwendung größerer Zeitabstände zwischen den präoperativen Lernphasen oder zwischen Lernphasen und Operation ein zeitlicher Gradient der retrograden Amnesie auftritt. So kann man nur festhalten, dass in dem untersuchten zeitlichen Rahmen kein zeitlicher Gradient im Ribotschen Sinne nachweisbar ist.

Es werden nun mögliche Erklärungen für das Fehlen eines Hippocampusresektionseffekts in der vorliegenden Untersuchung diskutiert. Folgende Hypothesen lassen sich ableiten:

- Die Konsolidierung und/ oder Abruf funktionieren trotz Resektion des Hippocampus weiter, indem sie von extrahippocampalen Systemen übernommen werden. Auf der einen Seite kommen hier Strukturen des medialen Temporallappen infrage, auf der anderen Seite muss die Aufmerksamkeit auf isocortikale Regionen erweitert werden.
- Der ipsilaterale Rest des Hippocampus, der bei der SAH verschont wird, ist für Konsolidierung und Abruf des erlernten Materials ausreichend.
- Der kontralaterale verbleibende Hippocampus reicht für den Konsolidierungsvorgang aus bzw. übernimmt ihn, unabhängig von der Modalität und Seitendominanz. Hierzu sind die fehlenden Lateralisationsphänomene zu diskutieren.
- Es findet eine sehr schnelle Konsolidierung statt, die bereits innerhalb kurzer Zeit zu einer robusten Speicherung der Informationen in isocortikalen Strukturen führt.

Als wichtiger Faktor zum Verständnis der vorliegenden Ergebnisse muss beachtet werden, dass es sich bei den resezierten Hippocampi um vorgeschädigte Strukturen handelte. In 10 von 13 Fällen lag eine AHS mit Hippocampusatrophie zugrunde. Die restlichen drei Patienten litten an strukturellen Veränderungen (zwei Gangliogliome und ein DNT), die sich bis in den Hippocampus ausdehnten. Es bestand also eine chronische Schädigung der mesialen Strukturen, die dadurch bereits vor der Resektion nicht mehr die volle Funktionsfähigkeit besaßen. Trotzdem zeigen die präoperativen Testleistungen, die sich in den überwiegenden Tests nicht in den Gruppen unterscheiden, dass die HC- Patienten nicht derart eingeschränkt waren, dass es sich in den durchgeführten Gedächtnistests niedergeschlagen hätte.

Möglicherweise kamen hier Kompensationsmechanismen ins Spiel, die für die Aufrechterhaltung der Gedächtnisfunktion verantwortlich waren. Legt man die Erkenntnisse über die Fähigkeit des Gehirns zur Plastizität zugrunde, kann postuliert werden, dass Gedächtnisfunktionen bereits präoperativ zu einem Teil von extrahippocampalen Strukturen übernommen wurden. Also ist von der Möglichkeit auszugehen, dass durch die chronische Beeinträchtigung der hippocampalen Funktion ein Transfer der Gedächtnisfunktion auf andere Strukturen stattgefunden hat.

Diese Sichtweise stimmt überein mit Untersuchungen des Altgedächtnisses von TLE-Patienten vor und nach Resektion (Viskontas et al., 2000). Diese ergaben zwar schwere Beeinträchtigungen im Vergleich zur Kontrollgruppe, jedoch keine Unterschiede zwischen prä- und postoperativer Testung. Der Verlust an Erinnerungen für weit zurückliegende Ereignisse war demnach nicht durch die Resektion selbst entstanden, sondern hatte schon vorher als Folge der chronischen Schädigung der Gedächtnis verarbeitenden Strukturen bestanden.

Der fehlende Hippocampusresektionseffekt legt also nahe, dass ein Hippocampus bzw. die bei der SAH resezierten mesialen Strukturen keine alleinige Verantwortung für Konsolidierung und Abruf frisch angelegter Gedächtnisspuren tragen. Dies könnte, wie im vorangehenden Abschnitt diskutiert, eine plastizitätsbedingte Folge der chronischen Epilepsie sein.

Die Idee einer Beteiligung extrahippocampaler Strukturen an Konsolidierung und Abruf lässt sich in Einklang mit der aktuellen Literatur entwickeln.

Die bereits in der Einleitung berichteten Tierexperimente (Gaskin et al., 2003; Sutherland et al., 2006) legten die Aktivität extrahippocampaler Strukturen nahe, die nach einer Läsion des Hippocampus die hippocampalen Funktionen übernehmen können. Man vermutete die Existenz zweier konkurrierender und interferierender Systeme, einem hippocampalen und einem extrahippocampalen System, von denen im Normalfall das hippocampale System dominiert und das extrahippocampale System überlagert.

Während der Hippocampus also im Gesunden bei der Einspeicherung und Konsolidierung von Lerninhalten die herausragende Rolle spielt, scheinen nach seinem Verlust oder seiner Inaktivierung Konsolidierungsvorgänge vorhanden zu sein, die ohne den Hippocampus auskommen.

Doch welche extrahippocampalen Strukturen kämen für die Übernahme der Hippocampusfunktion in Frage? In den genannten Tierstudien wurde die Amygdala insbesondere bei Angstlernaufgaben vorgeschlagen (Sutherland et al, 2006). Diese kommt im vorliegenden Studiendesign nicht zum Tragen, da sie in den meisten Fällen im Rahmen der SAH mitentfernt wurde. Der von Eichenbaum (2000) in den Mittelpunkt gestellte Gyrus parahippocampalis kommt ebenfalls nicht in Betracht, da diese Struktur bei der SAH zu einem großen Teil reseziert wird.

Einiges deutet darauf hin, dass der Isocortex auch in der Erforschung von Gedächtniskonsolidierung und Abruf ein stärkeres Interesse verdient. Dazu sind folgende Überlegungen von Bedeutung.

Zunächst ist zu beachten, dass man sich in der vorliegenden Arbeit zur Definition eines Hippocampusresektionseffekts immer auf den Vergleich mit extrahippocampalen Operationen bezog. Deshalb ist die Tatsache mit einzubeziehen, dass auch die extrahippocampal operierten Epilepsiepatienten (HC+) im Abruftest sehr schlecht abschnitten und der statistische Gruppenunterschied in fast allen Tests zwischen HC+ Patienten und Kontrollgruppe bestand.

Das schlechte Abschneiden der HC+ Patienten wirft die Frage auf, ob nicht alle hirnioperierten Patienten bei der postoperativen Testung in einem globalen kognitiven Durchgangssyndrom waren, das besonders die freie Abrufleistung beeinträchtigte. Als Folge wären aufgrund von Bodeneffekten keine Gruppenunterschiede mehr zu erzielen gewesen. Tatsächlich sind alle hirnioperierten Patienten postoperativ beeinträchtigt und unterscheiden sich in den meisten Tests

nicht signifikant in den Untergruppen (HC+ und HC-). Dies könnte als allgemeine kognitive Beeinträchtigung infolge einer Kraniotomie und Manipulation am Gehirn unabhängig vom resezierten Gewebe interpretiert werden. Hinzu kommt, dass die Abrufleistungen auch durch Sprachfunktion bzw. beim *dcs* durch bestimmte motorische Fertigkeiten mitbestimmt werden. Diese Funktionen könnten z. B. durch frontale Eingriffe beschädigt werden und würden dann, obwohl sie nicht direkt mnestischen Funktionen zuzuordnen sind, die Gedächtnisleistung reduzieren.

Diese allgemeine kognitive Beeinträchtigung gälte aber offensichtlich nicht für sämtliche kognitive Leistungen, nicht einmal für alle mnestischen Prozesse, denn in Abruf und Rekognition des figuralen Materials weisen die hirnopierten Patienten nur einen geringen Leistungsabfall im Vergleich zur präoperativen Testung auf, der sich nicht von dem nach einer peripheren Operation unterscheidet. Zudem wurde vor jeder postoperativen Testung die Orientierung zu Zeit, Ort und Person geprüft und das kognitive Leistungsniveau mithilfe offener Fragen und einer Wiederholung des *Digit-Span-Tests* grob ermittelt. Nur bei adäquater Realisierbarkeit wurden die Testungen durchgeführt.

Das verwendete Studiendesign erlaubt letztlich keine sichere Aussage darüber, ob die beobachteten Gedächtnisverluste als transiente Operationsfolgen betrachtet werden können oder wirklich einen permanenten Verlust der präoperativ erworbenen Inhalte durch den Eingriff am Gehirn darstellen.

Der statistische Unterschied zwischen HC+ Patienten und Bandscheibenpatienten in den postoperativen Gedächtnisleistungen kann ganz allgemein auf zwei Ursachen zurückgeführt werden: die Epilepsie oder die Hirnoperation.

Wäre die Epilepsie der entscheidende Faktor, würde man die Unterschiede in erster Linie in den neuropsychologischen Basisleistungen finden. Es sind jedoch eindeutig die Verluste über die Operation, in denen sich HC+ Patienten und Bandscheibenpatienten unterscheiden, in den präoperativen anterograden Gedächtnisleistungen dagegen erreichten sie ähnliche Leistungsniveaus.

Man kann folglich davon ausgehen, dass die extrahippocampale Hirnoperation die Gedächtnisverluste der HC+ Patienten verursacht hat. Im Rahmen der durchgeführten Eingriffe (Hirngewebesektion, Elektrodenimplantation) ist von einer beträchtlichen Irritation des Isocortex auszugehen. Diese hat möglicherweise zu deutlichen mnestischen Beeinträchtigungen geführt, welche sich in den statistisch signifikanten Unterschieden der postoperativen Gedächtnisverluste zwischen HC+ Patienten und der Kontrollgruppe manifestieren.

Dies also rückt den Isocortex ins Blickfeld der Suche nach cerebralen Gedächtnisprozessen. In vielen Vorstellungen der Gedächtnisfunktion werden isocortikale Strukturen nur als Langzeit-

speicher angesehen, während Einspeicherung, Langzeitkonsolidierung und Abruf von mesialen Strukturen abhängig gemacht wird.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen dagegen Abstand nehmen von der Konzentration auf Hippocampus und mesiale Strukturen und führen zur Annahme einer höheren Beteiligung von isocortikalen Strukturen an Gedächtniskonsolidierung und –abruf.

Man könnte weiter überlegen, dass auch die nach temporaler Resektion bzw. SAH auftretenden Gedächtnisstörungen nicht allein auf die Hippocampusresektion zurückzuführen sind, sondern auch Schädigungen cortikaler Bereiche zur Gedächtniseinbuße beitragen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine neuropsychologische Analyse der nach SAH auftretenden anterograden Gedächtnisstörungen (Helmstaedter et al., 2004b). Man fand starke Leistungsminderungen im Arbeitsgedächtnis sowie in der Rekognitionsleistung, die mit einer isolierten Resektion von mesialen Strukturen nicht vereinbar schien, sondern eine Involvierung von temporolateralen isocortikalen Strukturen nahe legte. Zusätzlich konnte ein Zusammenhang hergestellt werden zu Signalveränderungen im MRI, die postoperativ entlang der Zugangswege (sowohl bei transsylvischen als auch bei transcortikalen Zugängen) in temporolateralen Strukturen auftraten. Man folgerte, dass cortikale Kollateralschäden, verursacht durch Manipulationen am Zugangsweg zum Resektionsgebiet, die Ursache für diese kognitiven Beeinträchtigungen darstellten. Unklar blieb dabei, wie sich die neuropsychologischen Veränderungen im Langzeitverlauf verhielten. Ebenso wenig lag ein Verlaufsbericht der MRI-Veränderungen vor. Es wäre demnach möglich, dass es sich um transiente Beeinträchtigungen handelte, die sich später wieder zurückbildeten.

Als mögliche Erklärung für das Fehlen eines Hippocampusresektionseffekts ist die erhaltene Funktion eines posterioren Rests des ipsilateralen Hippocampus eingeführt worden. Es erscheint jedoch wenig wahrscheinlich, dass die gesamte Hippocampusfunktion durch den Rest aufrechterhalten werden kann, bedenkt man die nachweislich nach SAH auftretenden anterograden Gedächtnisstörungen. Schließlich kann argumentiert werden, dass auch bei H.M., der eine nachgewiesene schwere Gedächtnisstörung aufwies, ein caudaler Anteil des Hippocampus erhalten war. Dieser Rest reichte aber offensichtlich für die Gedächtnisfunktion nicht aus (Corkin et al., 1984; 1997).

Die Möglichkeit einer schnellen Konsolidierung erscheint konsistent mit der Form der gefundenen Lernzeitpunkteffekte, denn offensichtlich ist das Lernmaterial nach einer Stunde gleichwertig oder besser konsolidiert als über Nacht.

Diese Vorstellung ist aber mit der vorliegenden Literatur kaum zu vereinbaren. Zwar ist der zeitliche Gradient retrograder Amnesien nicht klar definiert, doch wird in der Regel bei Menschen von Stunden bis Tagen ausgegangen, bei Tieren von mindestens 48 Stunden (Tse et al., 2007). Hier ist anzumerken, dass sich die vorliegende Studie nicht mit den Langzeitverläufen beschäftigt und man bei dem postoperativ ermittelten Testergebnis noch nicht von einer robusten Langzeitkonsolidierung i.e.S. ausgehen kann, sondern sich nur auf den unmittelbar perioperativen Zeitraum bezieht. Dennoch ist ein erfolgreicher Konsolidierungsvorgang innerhalb einer Stunde unwahrscheinlich. Interessant wäre die Einbeziehung von Lerninhalten, die in noch kürzerem Zeitabstand vor der Operation erworben wurden. Mit dieser Idee wurde ursprünglich die Studienergänzung konzipiert, bei der analog zur Wada-Studie von Gleissner et al. (1997) in den letzten Minuten vor Narkoseeinleitung Wörter und Zahlen präsentiert wurden. Die Verluste dieser Informationen sind aber nur bedingt verwertbar, da zu diesem Zeitpunkt der Einfluss des Midazolam für den Gedächtnisverlust verantwortlich gemacht werden muss und auch Bandscheibenpatienten einen starken Verlust des Materials zeigen. Auf dieses Thema wird an anderer Stelle näher einzugehen sein.

Materialunterschiede

Für die nonverbalen Gedächtnisleistungen kann noch einmal eine gesonderte Betrachtung sinnvoll sein. Hier fehlt nicht nur der Hippocampusresektionseffekt, auch die Gedächtnisverluste nach Hirnoperationen insgesamt (HC+ und HC-) unterscheiden sich nicht signifikant von denen nach peripheren Operationen. Lediglich im Trend zeigen die HC+ Patienten einen höheren Verlust im freien Abruf, der am ehesten auf Beeinträchtigungen der praktischen Durchführung im Rahmen der bereits erwähnten allgemeinen postoperativen Komplikationen zurückgeht. Auch deskriptiv verursacht die Hippocampusresektion selbst keinen über die periphere Operation hinausgehenden Verlust in der nonverbalen Abruf- und Rekognitionsleistung, der in den verbalen Testleistungen zumindest deskriptiv, wenn auch nur in einem Test signifikant auftritt. Möglicherweise ist dies als höhere Robustheit der figuralen Gedächtnisinhalte im Vergleich zu den verbalen Gedächtnisleistungen zu deuten. Als Ursache kommen eine bessere Speicherung von figuralem Material oder eine geringere Anfälligkeit für die Hippocampusresektion, bedingt durch eine geringere Hippocampusabhängigkeit nonverbaler Gedächtnisspeicherung, in Frage. Dies ist vereinbar mit den auch in anderen Studien beobachteten geringen Verlusten des nonverbalen Lernmaterials nach temporalen Resektionen. Es treten also offensichtlich unterschiedliche Verluste in den Lernmaterialien auf, die auf Unterschiede in der Speicherung und im Abruf zurückzuführen sein könnten.

Gruppeneffekte in der verbalen Rekognitionsleistung

Die Ergebnisse offenbaren, dass hippocampusresezierte Patienten besonders schlechte Leistungen im verbalen Rekognitionstest zeigen, während sie sich im freien Abruf nicht von den HC+ Patienten unterscheiden. Freier Abruf und Rekognition verhalten sich also unterschiedlich. Dazu ist zunächst ein Unterschied der Methoden als Ursache in Betracht zu ziehen. Es ist möglich, dass der Rekognitionstest als feinere Methode der Gedächtnistestung die graduellen Unterschiede zwischen HC- und HC+ zum Vorschein bringt, die der Abrufleistung durch die allgemeine Einschränkung auch der HC+ -Patienten verborgen bleiben.

Dass der Hippocampusresektionseffekt ausgerechnet im Rekognitionstest auftritt, erstaunt insofern, als der Prozess der Rekognition in erster Linie mit temporolateralen Strukturen in Verbindung gebracht wird.

Neue Untersuchungen legen aber eine Beteiligung hippocampaler Strukturen auch am Rekognitionsprozess nahe. In einer Untersuchung von Helmstaedter et al. (1997b) ließ sich in den neuropsychologischen Tests nach temporaler Resektion keine klare Zuordnung der Rekognitionsleistung zu lateralen Strukturen nachweisen. Auch die Aufzeichnung von ERPs mit Hilfe von intra-hippocampalen Elektroden zeigte, dass Arbeitsgedächtnis und Rekognition zum Teil mit mesialer Funktion assoziiert sind, wenn auch die entscheidende Beziehung zu lateralen isocortikalen Funktionen besteht.

Es handelt sich demnach um keine strikte Trennung, sondern temporomesiale und temporolaterale Strukturen tragen in unterschiedlichem Maße zu Arbeitsgedächtnis, Abruf und Rekognition bei, wobei sie bestimmte Prädominanzen aufweisen: während mesiale Strukturen (HC) mehr für verzögerten Abruf und Langzeitkonsolidierung verantwortlich sind, sind laterale temporale Strukturen mehr mit Arbeitsgedächtnis und Rekognition assoziiert. Für Arbeitsgedächtnis und Rekognition kann eine dynamische Interaktion zwischen temporomesialen und lateralen Strukturen angenommen werden, mit einer Prädominanz des lateralen/isocortikalen Anteils.

Zum Verständnis der vorliegenden Ergebnisse ist eine differenziertere Betrachtung des Rekognitionsprozesses erforderlich.

Es hat sich die Vorstellung herausgebildet, dass Rekognition in zwei funktionell getrennte Gedächtnisprozesse aufteilbar ist, Rekollektion und Familiarität. Die Rekollektion einer Information ist eng mit dem Kontext der bewussten Erfahrung assoziiert, während Familiarität ein Wiedererkennen aufgrund eines Vertrautheitseindrucks ohne direkte Verbindung zur Erfahrungssituation bezeichnet. Zeitlich verhalten sich diese Prozesse unterschiedlich, Familiarität ist schneller zugänglich und tritt damit zeitlich vor der Rekollektion auf. So entsteht z.B. bei der Wahrnehmung einer Person zuerst ein Vertrautheitseindruck und dann die Erinnerung an die konkrete Situation des Kennenlernens.

Zur Übertragung des dissoziativen Rekognitionsmodells auf neuroanatomische Ebene entwickelte Eichenbaum (1994) eine Zwei-Prozess-Theorie für die Funktionen innerhalb des medialen Temporallappens. Dem Hippocampus kommt dabei die entscheidende Funktion in der Rekollection zu, während Familiarität der parahippocampalen Region zuordnet wird. Brown und Aggleton (2001) erweiterten und präzisierten diese Theorie und machten den perirhinalen Cortex für das Urteil über Neuheit und Vertrautheit verantwortlich. Hippocampus und parahippocampaler Cortex sind demnach beide für episodische Rekollection wichtig, wobei der parahippocampale Cortex insbesondere die Rekollection von Erinnerungen im räumlichen Kontext verarbeitet. Dem zugrunde liegt die Vorstellung, dass neocorticale Verbindungen zwischen Isocortex und Hippocampus über parahippocampale und entorhinale Cortices verlaufen, wobei das parahippocampale System primär für spatiale, das perirhinale System mehr für qualitative Informationen verantwortlich ist. Der Hippocampus, in dem beide Verbindungen zusammenlaufen, vereinigt die Informationen und stellt eine kontextuelle Repräsentation her. Die Rekollectionserfahrung beruht also auf einer Wiederherstellung und Verknüpfung von Kontext und Einzelinformation.

Evidenzen zugunsten dieser Distinktion entstammen sowohl Läsionsstudien und Tiermodellen als auch ERP-Studien und funktioneller Bildgebung.

Patienten mit isolierter Hippocampusläsion bzw. mit Fornixläsion (also einer Unterbrechung der hippocampalen Efferenzen) präsentierten eine reduzierte Rekollection episodischer Erinnerungen bei erhaltener auf Familiarität basierender Rekognition allgemeiner autobiographischer Fakten. Patienten mit einer über das hippocampale System hinausgehenden Schädigung zeigten dagegen auch eine Einschränkung der auf Familiarität beruhenden Rekognitionsfähigkeit und folglich einen Verlust des Abrufs von allgemeinen autobiographischen Informationen (Cipolotti et al., 2006; Eichenbaum et al., 2007; Gilboa et al., 2006).

Auch im Tiermodell ließen sich mit geeigneten Testverfahren Trennungen der beiden Rekognitionsprozesse vornehmen. Es zeigte sich eine Assoziation des Hippocampus mit räumlicher Kontextassoziation, die als rekollektive Komponente des Rekognitionsvorgangs betrachtet werden kann. Während diese Funktion also nach isolierten Hippocampuschädigungen schwer eingeschränkt war, blieb die auf Familiarität beruhende Rekognition von einzelnen Items funktionsfähig (Cassaday et Rawlins, 1995; Fortin et al., 2004).

ERP-Studien liefern ebenfalls Hinweise auf eine zeitliche, räumliche und funktionelle Trennung von Rekollection und Familiarität. So zeigen sie unterschiedliche Repräsentationen der beiden Prozesse in der Oberflächenableitung: Dem Wiedererkennensprozess aufgrund von Familiarität wird ein frontozentral auftretendes, frühes Potential (400ms) zugeordnet. Der Rekollection entspricht ein linksparietales positives Potential nach 500ms (Curran, 2004; Rugg, 1998; Rugg and Yonelinas, 2003).

Zuletzt stimmen auch die Ergebnisse bildgebender Untersuchungen durch fMRI mit der Differenzierung unterschiedlicher Prozesse innerhalb des medialen Temporallappen überein (Daselaar et al., 2006).

In dieses theoretische Modell der Dissoziation von Rekollection und Familiarität lassen sich die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Befunde sinnvoll einfügen. Die bei den hippocampusresezierten Patienten am deutlichsten eingeschränkte Leistung war die verbale Rekognition, die auf der Diskrimination zwischen explizit gelernten Items und den Distraktoren bestand. Man kann argumentieren, dass diese Distraktoren nicht unbekannt waren, sondern bereits im präoperativen Rekognitionstest einmal dargeboten wurden. Demnach hätte es sich nicht um ein Fremd/Vertraut-Urteil gehandelt, sondern um die Zuordnung der richtigen Items zur explizit gelernten Lernliste, also um eine rekollektive Leistung. Die Fehlbeurteilung falscher Distraktoren als richtige Items könnte als Vertrautheitsurteil bei fehlender Zuordnung zur richtigen Liste (Lernliste oder Distraktorenliste) eingestuft werden, das somit auf Familiarität beruhte. Insbesondere die hohe Fehlerzahl nach Hippocampusresektion wies also auf eine Rekollectionsstörung als Ursache des Leistungsabfalls bei erhaltener Familiarität hin. Hirnoperierte Patienten, deren Hippocampus unberührt blieb, wären dagegen weiter zur Rekollection fähig und erreichten deshalb gute Ergebnisse in der Rekognitionsleistung.

In diesem Sinne unterstützt die vorliegende Arbeit die Hypothese einer Distinktion von Rekollection und Familiarität, die dem Hippocampus eine zentrale Rolle im Prozess der Rekollection zuspricht.

Unklar bleibt in diesem Erklärungsmodell, warum der bei der verbalen Rekognition beschriebene Hippocampusresektionseffekt nicht auch beim freien Abruf verbaler Informationen auftritt. Denn wenn durch die Hippocampusresektion insbesondere die Rekollection beeinflusst ist, dann sollte auch der freie Abruf geschädigt sein, da freier Abruf hauptsächlich auf Rekollection beruht.

Hier ist ein weiterer Erklärungsansatz anzugehen, der auf der Annahme beruht, dass der Hippocampus in erster Linie durch eine Neuheitsbeurteilung zum Einspeicherungsprozess beiträgt. Zu diesem Schluss kamen Untersuchungen mit fMRI, ERP und intrakraniellen Elektrodenaufzeichnungen am menschlichen Gehirn, die der Neuheitserkennung bestimmte Potentiale in der hippocampalen Region, insbesondere in der CA1-Region, zuordneten (Grunwald et al., 1998; Grunwald und Kurthen 2006; Kohler et al., 2005). Die Ergebnisse der fMRI-Untersuchungen legen eine dreifache Dissoziation im MTL nahe, die den posterioren Hippocampus mit Rekollection, den parahippocampalen Gyrus mit Familiarität und rhinale Regionen sowie den anterioren Hippocampusanteil mit einer Neuheitsbeurteilung assoziieren (Daselaar et al., 2006).

Auch für die Rekognition gelernter Informationen aus einer Liste unbekannter Distraktoren ist eine Neuheitsbeurteilung und anschließende Ablehnung der Distraktoren im Gegensatz zu den bekannten Items anzunehmen.

Für die vorliegenden Daten könnte dies bedeuten, dass die Rekognitionsleistung, entgegen der obigen Argumentation, auch ein Neuheitsurteil beinhaltet, vorausgesetzt, dass die Distraktoren als unbekannte neue Wörter angesehen werden können. Dies ist plausibel, da die Patienten zum Zeitpunkt der Präsentation der Distraktoren mit dem Abruf der erlernten Items beschäftigt waren und man vermuten kann, dass keine gleichzeitige Neueinspeicherung des Materials stattfand. Eine sichere Aussage hierzu ist jedoch nicht möglich, da nicht im Studienmodell enthalten, so dass beide Möglichkeiten (Distraktorenliste bekannt oder unbekannt) einbezogen werden müssen. Geht man nun davon aus, dass eine Hippocampuschädigung im Besonderen zu einer Einschränkung des Neuheitsurteils führt, die für die Rekognition in diesem Fall notwendig wäre, erklärte dies den gefundenen Hippocampusresektionseffekt in der verbalen Rekognition. Da diese Neuheitsbeurteilung auch Voraussetzung jeder Neueinspeicherung ist, harmonisiert diese Vorstellung gut mit den gefundenen anterograden Gedächtnisstörungen nach Hippocampusresektionen (Gleissner et al., 2004; Helmstaedter et al., 2000; Hermann et al., 1992). Sie postuliert aber keine Abrufstörung bereits gespeicherten Materials per se und lässt sich deshalb auch mit den fehlenden Hippocampusresektionseffekten in den verbalen und figuralen Abrufleistungen vereinbaren.

Es bleibt ungeklärt, weshalb die im verbalen Gedächtnistest auftretende Dissoziation von Abruf und Rekognition nicht gleichermaßen bei Verwendung des figuralen Lernmaterials nachweisbar ist.

Hierzu sind auch Fragen der Methodik zu beachten. Offensichtlich ist es durch das verwendete Musterlernen nicht möglich, signifikante Unterschiede zwischen Bandscheibenpatienten und hirnopierten Patienten freizulegen, so dass die Sensitivität des verwendeten Tests für die gesuchten operationsbedingten Gedächtnisverluste in Zweifel gezogen werden kann.

Es können aber auch materialbedingte Unterschiede in der Gedächtnisprozessierung diskutiert werden. Möglicherweise werden visuell dargebotene und durch Musterlegen reproduzierte Informationen auf andere Weise enkodiert und konsolidiert als vorgelesenes und verbal wiedergegebenes Lernmaterial. Als Hypothese lässt sich ableiten, dass hier in unterschiedlichem Maße der Hippocampus beteiligt ist, nonverbales Gedächtnis also weniger hippocampusabhängig ist.

Lateralisierung der Gedächtnisleistungen

Die statistische Analyse ergibt keinen Lateralisierungseffekt der Gedächtnisverluste nach Hippocampusresektion. Dazu sind zunächst einschränkend die nach Ausschluss der Patienten mit

bilateraler Sprachdominanz sehr kleinen Fallzahlen und Gruppengrößen (nur 4 linksseitig resezierte HC- Patienten) zu beachten. Dennoch erscheinen die Ergebnisse ungewöhnlich, insbesondere wenn man bei genauer Betrachtung der Mittelwerte feststellt, dass rechtsseitig operierte Patienten in einem Teil der verbalen Tests schlechter abschneiden als linksseitig betroffene Patienten. Unter Berufung auf einen materialspezifischen Lateralitätseffekt wäre bei linksseitiger Sprachdominanz aber zu erwarten, dass verbale Lerninhalte bei linksseitigen mehr als bei rechtsseitigen Resektionen reduziert werden.

Es finden sich jedoch einige Hinweise, dass die cerebrale Gedächtnisfunktion nicht in gleichem Maße lateralisiert ist wie die Sprachfunktion und dass auch der Hippocampus an sich weniger spezifisch und lateralisiert ist als angrenzende isocortikale Strukturen.

Insbesondere elektrophysiologische Studien deuten darauf hin, dass die nach temporalen Läsionen oder Resektionen auftretenden Lateralisierungseffekte des verbalen Gedächtnisses weitgehend auf die Lateralisierung der Sprachfunktion zurückgehen. Dazu passt die Beobachtung, dass bei Patienten mit linksseitiger Epilepsie und einem Sprachtransfer nach rechts die verbale Gedächtnisleistung besser erhalten ist als die sprachliche Leistung (Helmstaedter et al., 1997b). Während der Cortex einen hohen Grad an Spezialisierung für Sinnesmodalität und Seitendominanz aufweist, sind die temporomesialen Strukturen, bzw. der Hippocampus, nicht derart modalitätsspezifisch und lateralisiert. Vielmehr hängt die Spezifität von der Anbindung des Hippocampus an das jeweilige neocorticale Areal ab. Die bilaterale Anlage des Hippocampus eröffnet damit die Möglichkeit, linkshippocampale Funktionen durch kontralaterale Strukturen zu kompensieren. Folglich weist das Gedächtnis eine höhere Plastizität auf als andere Funktionen (z.B. die Sprache), die hochspezialisiert und im Isocortex stark unilateral repräsentiert sind. Erst diese herausragende Fähigkeit zur Plastizität ermöglicht die relativ komplikationslose Resektion einer so wichtigen Struktur wie des Hippocampus im Rahmen der Epilepsitherapie.

Hinzu kommt, dass Epilepsiepatienten insgesamt eine hohe Rate an Abweichungen von der kompletten Linksdominanz aufweisen. Dies ergab eine Untersuchung von 167 Epilepsiepatienten durch den Wada-Test. Darin zeigten 24 % der Patienten mit rechtshemisphärischer Epilepsie und 30% der Patienten mit linkshemisphärischer Epilepsie eine bihemisphärische Beteiligung an Sprachfunktionen. Überraschend war besonders die hohe Zahl von bilateraler oder inkomplett linksdominanter Sprachdominanz unter den Patienten mit rechtshemisphärischer Epilepsie. Während die atypische Dominanz bei linksseitigen Epilepsien mit einem frühen Krankheitsbeginn assoziiert war und plausibel als plastizitätsabhängiger Sprachtransfer bei früh auftretender linksseitiger Läsion erklärt werden kann, traten die rechtshemisphärischen Läsionen meist spät auf und würden eine typische, also linksseitige Sprachfunktion auch nicht beeinträch-

tigen. So müssen andere Erklärungen für die atypische Sprachdominanz gefunden werden. Diskutiert wird eine natürliche atypische Rechtsdominanz, die aufgrund der Läsion einen partiellen Transfer zur linken Seite erfahren hat. Da diese natürliche Rechtsseitendominanz in der Gesamtbevölkerung selten ist, ist hier eine mögliche Assoziation zur rechtsseitigen Epilepsie in Betracht zu ziehen, eventuell in Form einer erhöhten Vulnerabilität rechtsdominanter Gehirne für epileptogene Veränderungen (Helmstaedter et al., 1997a).

Auch wenn in der vorliegenden Varianzanalyse für den Gruppenfaktor OP-Seite 4 Patienten mit nachgewiesener bilateraler Sprachdominanz ausgeschlossen wurden, ist es möglich, dass auch unter den restlichen Patienten unerkannte atypische Sprachdominanzen vorkamen. Da die Wada-Untersuchung nicht mehr in allen Fällen zur prächirurgischen Diagnostik eingesetzt wird, liegt insbesondere für die SAH-Patienten nicht immer eine sichere Aussage zur Sprachdominanz vor. Es könnten also auch hier in einem Teil der rechtsseitig betroffenen Fälle inkomplette rechtsseitige oder bilaterale Sprachdominanzen vorliegen, die den Lateralitätseffekt für verbale Gedächtnisleistung abschwächen bzw. verzerren.

Das Fehlen einer signifikanten Lateralisierung der nonverbalen Gedächtnisleistung in der rechten Hemisphäre unterstützt die Auffassung, dass der Einfluss rechtstemporaler Resektionen auf nonverbale Gedächtnisleistungen in den meisten Messmethoden weniger konsistent ist als der Einfluss linkstemporaler Resektionen auf verbales Gedächtnis. Zu diesem Ergebnis kamen mehrere Studien, die sich überwiegend mit anterograden Gedächtnisleistungen nach temporalen Resektionen beschäftigten. Darin konnte ebenfalls kein eindeutiger Zusammenhang zwischen rechtstemporaler Resektion und postoperativer Verschlechterung der nonverbalen Gedächtnisleistung festgestellt werden (Ivnik et al., 1987; Pigott et al., 1993). Dies gilt demnach analog für die in dieser Studie erhobenen retrograden nonverbalen Gedächtnisleistungen. Es lässt sich folgern, dass nonverbale Gedächtnisfunktionen insgesamt weniger lateralisiert sind.

7.2 Ergänzung I: Midazolam-Studie

Für das unmittelbar präoperativ erlernte Material (4 Wörter und Rückwärtszählen) tritt ein deutlicher amnestischer Effekt auf. Von den 20 in der Studienergänzung getesteten Patienten, die größtenteils einer peripheren Operation zugeführt wurden, wiesen 4 Patienten eine deutliche, 9 immerhin eine leichtgradige Amnesie auf. Kein Patient konnte sich an mehr als zwei der vier Wörter erinnern und keiner erinnerte die exakte letztgenannte Zahl. Man kann annehmen, dass es sich bei der auftretenden Amnesie um den nach etwa einer Stunde auftretenden amnestischen Effekt des Midazolam handelt. Dies steht in Einklang mit den bereits zitierten Studien zu

Midazolam, in denen auch die orale Applikation von Midazolam eine anterograde Amnesie bewirkte (Biro et al., 1997; Raybould und Bradshaw, 1987).

Der amnestische Effekt tritt jedoch keineswegs einheitlich auf. Obwohl alle Patienten dieselbe Dosis zur etwa gleichen Zeit erhielten, hatten einige die Erinnerung an die Narkoseinleitung fast vollständig verloren, andere dagegen erinnerten sich lebhaft an die Situation, auch wenn sie die Wörter und Zahlen nicht mehr exakt abrufen konnten. Es gibt also offensichtlich starke interindividuelle Schwankungen in der amnestischen Wirkung von Midazolam. Dasselbe zeigte sich für den Sedierungseffekt. Während ein Teil der Patienten kaum subjektive Beeinträchtigungen spürten, waren manche Patienten schon kurz nach der Applikation des Midazolam sehr schläfrig und berichteten über deutliche Anzeichen einer Sedierung.

Die Korrelationsanalyse lässt folgende Schlüsse zu:

Amnestischer Effekt und Sedierungseffekt traten unabhängig voneinander auf, es ergibt sich kein Zusammenhang zwischen der nach Midazolameinnahme auftretenden Sedierung und den Gedächtnisleistungen.

Die fehlende Korrelation zwischen Arbeitsgedächtnis und Langzeitspeicherung des unmittelbar präoperativ erlernten Materials legen außerdem eine differenzielle Beeinflussung verschiedener Gedächtnissysteme durch Midazolam nahe. Allerdings ist hier anzumerken, dass die Untersuchungen der unterschiedlichen Gedächtnissysteme (Arbeitsgedächtnis und Langzeitgedächtnis) in unterschiedlichen Zeitabständen nach der Applikation des Midazolam erfolgten. Während der *Digit-Span-Test* zur Erfassung des Arbeitsgedächtnisses in der ersten halben Stunde stattfand, bezog sich die Analyse des Langzeitgedächtnisses auf die Daten der unmittelbar präoperativen Phase, also etwa eine Stunde nach Applikation. Man kann lediglich festhalten, dass zu einem Zeitpunkt, da der sedierende Effekt bereits eingetreten ist, noch keine signifikante Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses bestand. Dieser fehlende Effekt stand wiederum in keinem Zusammenhang zu dem später gemessenen amnestischen Effekt des Midazolam.

Das Erinnerungsvermögen an die letztgenannte Zahl lässt sich weiter nach der Richtung der Differenz untersuchen und hinsichtlich der Gedächtnisspeicherung in den letzten Sekunden vor Narkosebeginn interpretieren. So treten neun negative Differenzen auf, das heißt, 9 Patienten erinnern die letzten gesprochenen Zahlen nicht mehr, haben also möglicherweise laut weitergezählt, ohne dabei das Gesagte zu speichern. Nur 3 Patienten weisen dagegen positive Differenzen auf, haben also möglicherweise innerlich weitergezählt, ohne die Zahlen noch laut aussprechen zu können.

Für eine retrograde Wirkung des Midazolam gibt es auch in dieser Studie keinen Anhaltspunkt, das bis einige Minuten vor der Applikation erlernte Material ist, wie bereits ausführlich dargelegt wurde, besser abrufbar als das Material vom Vorabend. Auch ließ sich keine Korrelation zwi-

schen den postoperativen Abruffleistungen des Materials vom Morgen und den Parametern der Midazolamwirkung nachweisen.

7.3 Ergänzung II: Einflüsse verschiedener Aktivitätsniveaus

Schlaf

Die Korrelationsanalyse erbringt keinen Zusammenhang zwischen den Schlafparametern und den Leistungen am Vorabend bzw. dem postoperativen Abruf und Verlust des Vorabendmaterials. Die Betrachtung des Lernzeitpunkts zeigt einen stärkeren Verlust des am Vorabend erlernten Materials im Vergleich zum Material vom Morgen. Das am Vorabend erlernte und über Nacht konsolidierte Lernmaterial wurde also nicht besser über die Operation, sei es Resektion oder periphere Operation, gerettet als eine Stunde präoperativ erworbene Inhalte. Demnach findet sich kein Hinweis darauf, dass die Schlafperiode hier einen bedeutenden konsolidierenden Einfluss hatte.

Verschiedene Studien beschäftigten sich mit schlafabhängiger Gedächtniskonsolidierung deklarativer Lerninhalte und kamen dabei zu unterschiedlichen Ergebnissen. Ein Teil der Arbeiten erbrachte Evidenzen zugunsten einer schlafabhängigen Gedächtnisprozessierung, andere dagegen zeigten diesen Zusammenhang nicht (Meienberg, 1977; Plilah and Born, 1997; Walker and Stickgold 2004). Der Unterschied bestand hauptsächlich in den verwendeten Lernmaterialien, zum Beispiel beim Lernen von Wortpaaren in der Verwendung von inhaltlich verknüpften Informationen im Gegensatz zu unverbundenen Wortpaaren. Die fördernde Rolle des Schlafes tritt demnach insbesondere für semantisch verknüpfte Informationen auf. Außerdem spielen Faktoren wie Schwierigkeitsgrad der Aufgabenstellung und emotionaler Gehalt eine Rolle (Tilley and Empson, 1987; Walker et al., 2001). Dies würde für die vorliegende Studie eine besonders hohe Schlafabhängigkeit für die Speicherung und Konsolidierung der RBMT-Daten nahe legen, die sowohl einen emotionalen Inhalt als auch eine semantische Verknüpfung und eine große Zahl schwieriger Details beinhalten. Tatsächlich weisen die RBMT-Daten, gemittelt über alle Patientengruppen, unter den verbalen Gedächtnistests den geringsten Verlust über die Operation auf (siehe Abb. 13). Betrachtet man nur die Bandscheibenpatienten, die nicht zusätzlich durch eine Hirnoperation beeinflusst werden, zeigen die RBMT-Daten sogar als einzige einen geringeren Verlust für das Material am Vorabend als für das am Morgen erlernte Material. Statistisch kommt dies jedoch nicht zum Tragen und es lässt sich auch keine Korrelation zwischen postoperativem Verlust des Vorabend-Materials und den einzelnen Schlafparametern erbringen.

So sind diese deskriptiven Unterschiede keinesfalls überzubewerten, geben aber doch einen Hinweis in die benannte Richtung.

Stress

Der STAI ist ein standardisierter Test zur Evaluation der Ängstlichkeit als Eigenschaft sowie der Ängstlichkeit/ Aufgeregtheit als akutem Zustand. Offensichtlich ist er auch sensitiv, die im Rahmen der perioperativen Situation auftretende Ängstlichkeit und Aufgeregtheit zu erfassen. So ist ein statistischer Unterschied zwischen den Trait- und den State- Werten nachweisbar.

Die Differenz zwischen den beiden Werten, also die über die allgemeine Ängstlichkeit hinausgehende präoperative Aufgeregtheit, hat keinen statistischen Effekt auf die Testleistungen. Ein Einfluss ist nicht vorraussagbar.

Weiter geht aus der Korrelationsanalyse für das verbale Material ist ein Zusammenhang zwischen hohen Ängstlichkeitswerten und schlechterer Gedächtnisleistung hervor. So erleichtern geringere Aufgeregtheit bzw. größere Ruhe das Lernen und den Abruf verbalen Materials. Dies gilt insbesondere für das kontextgebundene Material in Form der RBMT-Geschichten. Bemerkenswert dabei ist, dass es sich bei den Texten des RBMT um Geschichten von emotionalem Inhalt handelt (Waldbrand, Öltankerhavarie, jeweils Katastrophen mit Rettungsgeschichten), während die Wortlisten neutrale Begriffe enthalten (Pflanzen, Sportarten). Dies kann dahingehend gedeutet werden, dass emotional gefärbte Inhalte mehr Ruhe zur Einspeicherung und Konsolidierung benötigen. Eine starke Ängstlichkeit bzw. Aufgeregtheit führte demnach zu einer reduzierten Merkfähigkeit von ebenfalls angstbesetzten Themen.

Narkose

Bezüglich der Narkose kann diskutiert werden, ob sie eine dem Schlaf ähnliche Konsolidierung bewirken kann, wodurch das morgens erlernte Material ebenso robust konsolidiert wird wie das über Nacht konsolidierte Material vom Vorabend. Es fehlen bisher ausreichende Informationen über die Gedächtnisspeicherung unter Narkose, um dies zu untermauern. Bekannt ist lediglich, dass unter adäquater Narkose keine Neueinspeicherung von Lerninhalten stattfindet.

Aus dieser Arbeit lassen sich Interpretationen zum Narkoseeffekt auf retrograde Gedächtnisleistungen ableiten. Auf der einen Seite steht die genannte konsolidierungsfördernde Wirkung der Narkose auf zuvor erlernte Inhalte. Dem ist anzufügen, dass die Narkose, wie der Schlaf, auch als Zeit fehlender Interferenz betrachtet werden kann, so dass hier nicht unbedingt eine aktive Konsolidierungsfunktion unterstellt werden muss, sondern die Konsolidierungsförderung allein dadurch entstehen kann, dass der Verlust durch Interferenz entfällt. Auf der anderen Seite kann über eine retrograde amnestische Wirkung der Narkose nachgedacht werden, die sich aus der

Beobachtung des von 20 Patienten unmittelbar präoperativ erlernten Materials ergibt (Studien-ergänzung). Die für dieses Material auftretende Amnesie ist, wie bereits argumentiert, am ehesten auf die Wirkung des Midazolam zurückzuführen.

Es könnte aber darüber hinaus ein retrograder Effekt der Narkose als Ursache für den Verlust des Materials erwogen werden. Dies würde wiederum im Widerspruch zu der oben genannten Vermutung stehen, dass die Narkose eine dem Schlaf ähnliche Konsolidierungsfördernde Wirkung besitzt, die in der vorliegenden Studie zu einer robusten Speicherung des morgens erworbenen Lernmaterials ähnlich der des über Nacht konsolidierten Materials geführt hat. Letztendlich ist aus dem gewählten Studiendesign keine klare Antwort hierzu erhältlich, in Anbetracht der insgesamt spärlichen Datenlage zu dieser Frage wären hier weiterführende Untersuchungen der retrograden mnestischen Effekte einer Vollnarkose von Interesse.

7.4 Methodenkritik

Wie bereits dargelegt, bieten die fokale Epilepsie und ihre chirurgische Therapie gute Studienmodelle zur Untersuchung neuropsychologischer Fragestellungen zur Gedächtnisbildung.

Hier sollte insbesondere der Effekt einer unilateralen Hippocampusresektion auf die Konsolidierung von zu unterschiedlichen Zeitpunkten erworbenen Materials geprüft werden. Angenommen wurde eine retrograde Minderung der Behaltensleistung für kurz vor der Operation erworbenes Material. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einer selektiven Amygdalahippocampektomie, einem standardisierten Verfahren, bei dem Hippocampus, Teile der Amygdala, der Parahippocampus und der enthorhinale Cortex isoliert entfernt werden unter Schonung der lateralen und polaren Strukturen des Temporallappens. Zum Vergleich diente eine inhomogene Gruppe von hirnopierten Patienten, denen gemeinsam war, dass ihr Hippocampus unberührt blieb. Zum Teil wurden bei diesen Patienten nicht einmal Hirngeweberesektionen vorgenommen, sondern nach der Kraniotomie lediglich Elektroden auf den Kortex aufgelegt.

Zur zusätzlichen Kontrolle von Narkose und emotionaler Belastung in der perioperativen Situation wurden zudem Bandscheibenpatienten eingeschlossen, die einer Vollnarkose und einer großen neurochirurgischen Operation, jedoch keiner Manipulation oder Resektion am Gehirn unterzogen wurden. Die Bandscheibenpatienten als Kontrollgruppe sind insofern problematisch, als sie sich nicht nur im Op-Typ selbst unterscheiden, sondern auch hinsichtlich neurologischer Vorerkrankung, kognitivem Leistungsniveau, Durchschnittsalter und längerer Rekonvaleszenzzeit. So sind alle Gruppenunterschiede konfundiert mit diesen Faktoren. Doch dieses Problem ist nicht lösbar, da weder Scheinoperationen noch Hirnopoperationen an neurologisch gesunden Pa-

tienten als reine Kontrollen möglich sind. So ist eine Reduktion auf den wesentlichen Effekt (die Resektion) nur annähernd möglich. Zumindest die Gruppenunterschiede im kognitiven Leistungsniveau kamen in den präoperativen Lernleistungen nicht zum Tragen, was die Vergleichbarkeit zwischen Bandscheibenpatienten und Epilepsiepatienten hinsichtlich der postoperativen Parameter erleichterte.

Die hohe Zahl an Einflussfaktoren im perioperativen Rahmen erfordert die sorgfältige Einbeziehung verschiedenster Einflussfaktoren als Kovariaten. Dazu gehören neben den oben genannten gruppeninhärenten Faktoren auch Einflüsse durch Schlafmitteleinnahme, Antiepileptika, Aufregungszustände oder postoperative Komplikationen.

Auf der anderen Seite ermöglichen diese verschiedenen Einflussfaktoren auch eigene, weiterführende Fragestellungen und eröffneten in der vorliegenden Studie weitere Perspektiven auf die Zusammenhänge von Aktivitätsniveaus und Gedächtnis, die bei einer reinen Betrachtung der Resektionseffekte verschlossen geblieben wären.

Alle verwendeten Tests leiteten sich von standardisierten Tests ab, jedoch erforderte die Integration in den perioperativen Ablauf zum Teil Verkürzungen und Vereinfachungen der Prozeduren. Es handelte sich demnach um experimentelle, nicht normierte Verfahren.

Die einzelnen Tests des Studiendesigns waren insgesamt gut realisierbar und wurden von den Patienten ohne Schwierigkeiten gelernt und erinnert. Das im figuralen Gedächtnistest verwendete Musterlegen mit Holzstäbchen, das auf den dcs zurückgeht, war auch bei der teilweise auf der Intensivstation unter erschwerten Bedingungen stattfindenden postoperativen Testung durchführbar. Zum Teil tauchte das Problem auf, dass einige Muster, obwohl abstrakt, doch von den Patienten verbalisiert werden konnten und so nicht mehr als rein figurale Gedächtnisleistung gelten dürften. Der bewährte STAI stellte sich in einigen Fällen als schwierig heraus, da die Form der Fragestellung offensichtlich viele Patienten zu Ja/Nein- Antworten verleitete. Als Hilfestellung wurde eine Schablone mit den vier Antwortmöglichkeiten eingesetzt, die den Patienten zur Auswahl vorgelegt wurde.

Alle Lerntests wurden in zwei Reihenfolgen präsentiert, die Zuordnung erfolgte randomisiert. Trotz der Entwicklung zweier gleichwertiger Testfassungen offenbarten sich in einigen Tests Unterschiede im Schwierigkeitsgrad. Um im statistischen Modell einen Ausgleich der material-spezifischen Bewertung zu schaffen, wurde die Z-Standardisierung aller Leistungsparameter, getrennt nach der Reihenfolge, eingeführt.

Organisatorisch bot das Studienmodell einige Herausforderungen. Einerseits war der perioperative Rahmen epilepsiechirurgischer Eingriffe gut geeignet, da die Operationen elektiv durchgeführt wurden und daher auch präoperative Lern- und Testphasen gut planbar waren.

Auf der anderen Seite barg das Modell jedoch auch organisatorische Schwierigkeiten, bedingt durch die unterschiedlichsten Einflussfaktoren im perioperativen Umfeld. Es bestanden Probleme in der Rekrutierung eines ausreichend großen Patientenkollektivs, insbesondere in der Gruppe der extrem selten stattfindenden extratemporalen Eingriffe. In einigen Fällen war die Teilnahmebereitschaft der Patienten problematisch, die sich einer schweren, häufig als riskant empfundenen Hirnoperation unterziehen mussten und sich schnell mit zu komplizierten Fragestellungen überfordert fühlten. Das verwendete Studiendesign trug diesen Schwierigkeiten Rechnung, indem die Aufgabenstellungen möglichst einfach gestaltet und alle Testungen in den bestehenden Stations- und Operationsverlauf eingefügt wurden.

7.5 Abschließende Diskussion und Ausblick

Abschließend ist noch einmal zu diskutieren, wie die hier verwendete perioperative Messung von antero- und retrograden Gedächtnisleistungen als methodischer Ansatz zu bewerten ist, wo seine Stärken und Schwächen liegen.

Die Stärken dieses Ansatzes liegen in der Möglichkeit, Gedächtnisspuren präoperativ anzulegen und ihre Veränderung und Beeinflussung durch die operativen Bedingungen direkt zu untersuchen. Dies bietet hinsichtlich der retrograden Gedächtnisleistungen Vorteile gegenüber der Messung alter autobiographischer oder semantischer Informationen, die sich auf einen viel längeren Zeitraum beziehen und keine Kontrolle der Lernsituation oder des genauen präoperativen Ausgangswerts erlauben. Der Verlust über die Operation lässt sich unter diesen Aspekten durch das vorliegende Modell wesentlich genauer darstellen.

Außerdem lässt der Ansatz eine bessere Vergleichbarkeit mit Tierstudien zu, die ähnlich aufgebaut werden können.

Ein Nachteil des Modells liegt in der großen Zahl von Einflussfaktoren im perioperativen Umfeld. So kann der Einfluss eines allgemeinen kognitiven Durchgangssyndroms in der vorliegenden Studie nicht ausgeschlossen werden, auch wenn er sicherlich nicht alle Effekte erklärt.

Grundsätzlich ist der postoperative neuropsychologische Status von drei Faktoren abhängig:

Der Schädigung bzw. Resektion von an der Gedächtnisbildung beteiligtem Hirngewebe, der Reservekapazität bzw. Plastizität des Gehirns und schließlich der Entlastung von sekundär beeinträchtigten Funktionen durch die erfolgreiche Anfallskontrolle (Helmstaedter und Kurthen, 2001).

Die Frage, inwieweit die unmittelbar präoperativen Gedächtnisverluste persistieren und wie viel Gedächtnisleistung im Laufe der Rekonvaleszenz wiedererlangt werden kann, ist bisher unbekannt.

Studien haben gezeigt, dass die in den üblicherweise nach drei Monaten postoperativ stattfindenden Verlaufsmessungen nachgewiesenen Gedächtnisdefizite sich auch im 10-Jahresverlauf kaum verändern und offensichtlich nur noch wenig beeinflussbar sind (Gleissner et al., 2004; Helmstaedter et al., 2000). Es wäre sicher interessant, diese Frage auf den kurzfristigen postoperativen Zeitraum zu übertragen und einen Vergleich der unmittelbar postoperativ gemessenen Gedächtnisleistung mit der 3-Monatsmessung anzustellen.

Dadurch wären eventuell auch mehr Informationen über die Möglichkeiten der Wiederherstellung von kognitiven Funktionen erhältlich. Es kann zum Beispiel die Vermutung angestellt werden, dass eine operativ gestörte Gedächtnisfunktion sich im Rahmen der Rekonvaleszenz auch wieder verbessern kann.

Aufgrund der genannten Störfaktoren ist die unmittelbar postoperative Gedächtnistestung eher nicht geeignet, die zur klinischen Verlaufsbeobachtung durchgeführte 3-Monatstestung zu ersetzen. Dennoch ist eine weitere Erforschung des perioperativen Zeitraums und eine genauere Analyse der Gedächtnisbildung von Interesse. Unter wissenschaftlichen Aspekten lassen sich Effekte feststellen, die der Betrachtung langfristiger Gedächtnisprozesse verborgen bleiben. Außerdem wäre es sinnvoll, die Veränderungen der Gedächtnisfunktion in den ersten postoperativen Wochen näher zu betrachten und somit die Informationslücke zwischen Operationszeitpunkt und 3-Monatsmessung zu füllen. Dies könnte weiteren Aufschluss liefern über die Wirksamkeit der cerebralen Plastizität und die Möglichkeiten einer therapeutischen Einflussnahme auf die Wiederherstellung von Gedächtnisfunktionen nach epilepsiechirurgischen Hirnoperationen.

8 Zusammenfassung

Die vorgelegte Arbeit beschäftigte sich mit der Beeinflussung von Gedächtnisspuren in der frühen Konsolidierungsphase durch epilepsiechirurgische Operationen am Gehirn. Das Hauptinteresse galt dabei dem Hippocampus und der Bedeutung seiner Resektion für retrograde Gedächtnisleistungen. Um die Effekte der Hippocampusresektion zu isolieren, wurden drei Gruppen von Patienten getestet: Patienten mit temporaler Epilepsie, die sich einer Resektion des Hippocampus und umgebender Strukturen unterzogen, Epilepsiepatienten mit unterschiedlichen Hirnoperationen, bei denen der Hippocampus erhalten blieb und als Kontrollgruppe Bandscheibenpatienten ohne Operationen am Gehirn. Es wurde eine neuropsychologische Analyse der postoperativen Erinnerungsfähigkeit in Bezug auf präoperativ erlerntes verbales und nonverbales Lernmaterial durchgeführt, wobei das Material in zwei zeitlich versetzten Lernphasen, am Vorabend und am Morgen der Operation, erworben wurde. Damit zielte man auf die Darstellung eines möglichen zeitlichen Gradienten des Gedächtnisverlusts, der eine höhere Hippocampusabhängigkeit frischerer Gedächtnisinhalte belegen könnte. Weitere Fragen galten möglichen Lateralisationsphänomenen und Materialunterschieden sowie den Einflüssen der verschiedenen Aktivitätsniveaus wie Schlaf, Narkose, Sedierung und Stress auf die erhobenen Testleistungen. Die statistische Auswertung ergab, dass in den verbalen Abruf-Tests zwar Gruppenunterschiede auftreten, doch bestanden diese zwischen Bandscheibenpatienten auf der einen Seite und beiden Gruppen der hirnopierten Epilepsiepatienten auf der anderen Seite. Das figurale Material zeigte nur im freien Abruf einen Unterschied im Trend zwischen Bandscheibenpatienten und Hirnopierten Patienten mit erhaltenem Hippocampus, in der nonverbalen Rekognition traten keine Unterschiede über die OP-Typen auf. Ein signifikanter Effekt der Hippocampusresektion im Vergleich mit den anderen Op-Typen fand sich nur im verbalen Rekognitionstest. In den anderen Tests zeigten sich keine graduellen Effekte der Hippocampusresektion, die den Effekt der Hirnoperation überstiegen. In keinem der Tests bestanden Interaktionen zwischen den Faktoren Lernzeitpunkt und OP-Typ. Alle Verluste betrafen die am Vorabend erworbenen Gedächtnisinhalte stärker als das am Morgen erlernte Material, was die normale Vergessenskurve widerspiegelt. Ein materialspezifischer Lateralitätseffekt innerhalb der hippocampusresezierten Patienten trat nicht auf.

Diskutiert wird die Bedeutung des Hippocampus für Konsolidierung und Abruf kürzlich gespeicherter Inhalte vor dem Hintergrund der fehlenden Hippocampusresektionseffekte auf die retrograden Gedächtnisleistungen. Die Ergebnisse legen die Beteiligung extrahippocampaler Strukturen am Konsolidierungsprozess nahe. Dadurch führen sie von der Idee fort, dass der Hippocampus (bzw. die Hippocampusformation) die entscheidende Rolle in Konsolidierung und Abruf

spielt. Stattdessen wird der Blick auf isocortikale Strukturen gelenkt, die möglicherweise in stärkerem Maße als bisher angenommen in frühe Gedächtnisprozesse involviert sind. Der in der verbalen Rekognition auftretende Hippocampusresektionseffekt wird unter dem Gesichtspunkt einer Differenzierung innerhalb des Rekognitionsprozesses in Rekollektion und Familiarität genauer beleuchtet.

Schließlich werden noch die Einflüsse der verschiedenen Aktivitätsniveaus wie Schlaf, Narkose, Sedierung und Stress auf die erhobenen Testleistungen diskutiert, deren statistische Auswirkung insgesamt gering war.

9 Anhang – Lernmaterialien

Geschichte A = "Waldbrand" (RBMT B)

Die Feuerwehr / und freiwillige Helfer / waren gestern / den ganzen Tag / damit beschäftigt [zu löschen] / einen Waldbrand / 6 km / südlich / von Eschbach / im Schwarzwald (zu löschen). / Die Löschfahrzeuge / konnten nicht zum Brandgebiet vordringen, / sodass die Löschausrüstung / mit Hubschraubern / dorthin transportiert werden musste. / Als dichte, weiße / Rauchwolken / einen nahe gelegenen Bauernhof / einnebelten, / mussten alle Tiere / evakuiert werden.

Geschichte B = "Tankerunglück" (RBMT D)

Gestern Nacht / sank / 10 km / vor der deutschen Nordseeküste / ein holländischer / Öltanker. Die Besatzung wurde / von einem Seenotrettungskreuzer / aufgenommen. / Seitdem bildet sich / ein Ölteppich, / und Umweltschützer / befürchten / schlimme Auswirkungen / auf die Natur. / Einige engagierte Küstenbewohner / riefen eine Initiative / zur Rettung / gestrandeter / Seevögel / ins Leben.

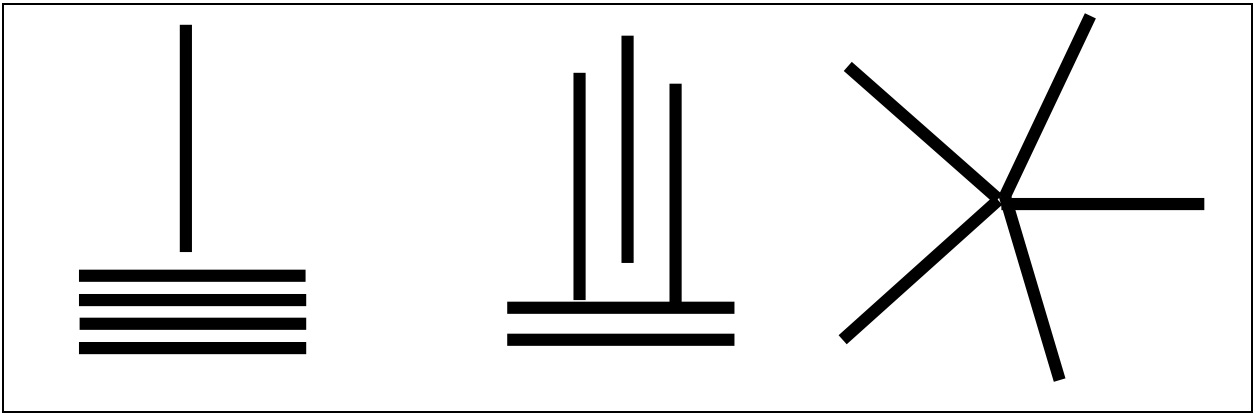
Wortliste A / Pflanzen

Tulpe	Rose	Narzisse	Palme	Kamelie	Flieder	Lilie	Kaktus
-------	------	----------	-------	---------	---------	-------	--------

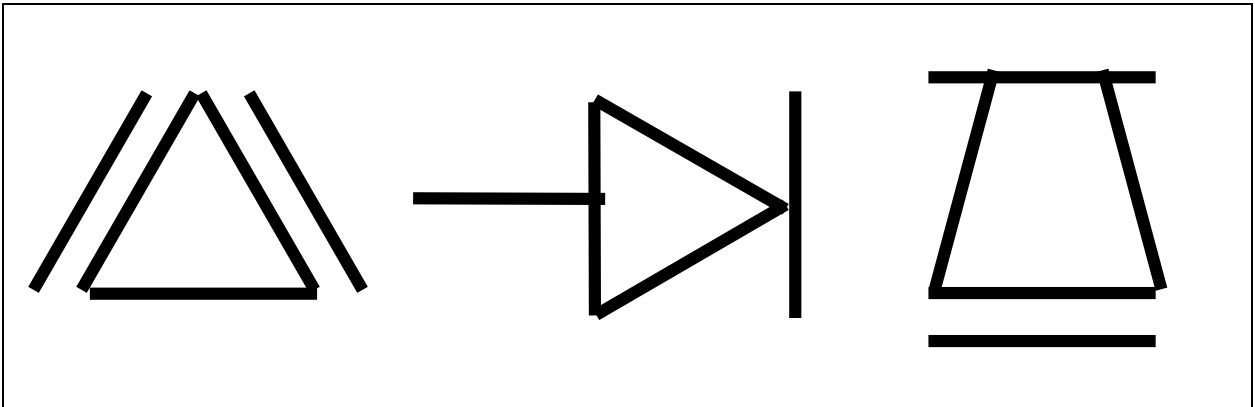
Wortliste B / Sportarten

Tennis	Rudern	Marathon	Polo	Karate	Fußball	Billard	Golf
--------	--------	----------	------	--------	---------	---------	------

Muster A



Muster B



10 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tab 1	Messwerte und Testverfahren
Tab 2	Zeitliche Umstände
Tab 3	Soziodemographische Faktoren
Tab 4	Klinische Merkmale
Tab 5	Basisleistung
Tab 6	Operationstypen
Tab 7	Anterograde Gedächtnisleistungen am Vorabend (Z-Werte)
Tab 8	Anterograde Gedächtnisleistungen am Morgen (Z-Werte)
Tab 9	Allgemeine postoperative Ergebnisse
Tab 10	Postoperative Abrufleistungen des Vorabendmaterials
Tab 11	Postoperative Abrufleistungen des Morgenmaterials
Tab 12	Rohwerte der verbalen Testleistungen (Material Wortliste)
Tab 13	Seitenverteilung der Hirnläsionen
Tab 14	Ergebnisse in der Übersicht
Tab 15	Schlafparameter
Tab 16	Korrelationen des Faktors Schlafdauer mit den Testleistungen
Tab 17	Korrelationen des Faktors Schlafqualität mit den Testleistungen
Tab 18	Studienergänzung: Gedächtnis unter Midazolam
Tab 19	Testergebnisse des STAI
Tab 20	Korrelationen des STAI- Trait- Werts mit den Gedächtnisleistungen
Tab 21	Korrelationen des STAI- State- Werts mit den Gedächtnisleistungen
Tab 22	Korrelationen des STAI-State-Werts mit den Gedächtnisleistungen
Abb 1	Schematische Darstellung des modalen Gedächtnismodells
Abb 2	Medialer Temporallappen
Abb 3	Hippocampus
Abb 4	Verbindungen des Hippocampus (Schematische Darstellung)
Abb 5	Selektive Amygdalahippocampektomie
Abb 6	Testablauf
Abb 7	Ergebnisse: RBMT-Testdaten
Abb 8	Ergebnisse: Material Wortliste/ freier Abruf
Abb 9	Ergebnisse: Material Wortliste/ Rekognition
Abb 10	Ergebnisse: Material Muster/ freier Abruf
Abb 11	Ergebnisse: Material Muster/ Rekognition
Abb 12	Lateralisierungseffekte bei HC+ Patienten
Abb 13	Materialeffekte

11 Literaturverzeichnis

- Aggleton JP, Brown MW. Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. *Trends Cogn Sci* 2006; 10: 455-463.
- Akert K. Limbisches System. In Drenckhahn D, Zenker W, Hrsg. Benninghoff Anatomie. München - Wien - Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1994: S. 603-627.
- Alvarez P, Squire LR. Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1994; 91: 7041-7045.
- Anderson AK, Wais PE, Gabrieli JD. Emotion enhances remembrance of neutral events past. *PNAS* 2006; 103: 1599-1604.
- Baddeley AD. Working memory. Oxford: Clarendon, 1986.
- Barr WB, Goldberg E, Wasserstein J, Novelly RA. Retrograde amnesia following unilateral temporal lobectomy. *Neuropsychologia* 1990; 28: 243-255.
- Besser R. Rationale Therapie mit Antikonvulsiva. In Besser R und Gross-Selbeck, Hrsg. Epilepsiesyndrome-Therapiestrategien. Stuttgart-New York: Thieme Verlag 2003: 28-45.
- Bien CG, Kurthen M, Baron K, Lux S, Helmstaedter C, Schramm J, Elger CE. Longterm seizure outcome and epileptic drug treatment in surgically treated temporal lobe epilepsy patients: a controlled study. *Epilepsia* 2001; 42: 1415-1421.
- Biro P, Weidmann G, Pietzsch S, Alon E, Brugger P. Dosisabhängige Effekte der oralen Prämedikation mit Midazolam. *Anaesthesiol Intensivmed Ntofallmed Schmerzther.* 1997; 32: 672-677.
- Bright P, Buckman J, Fradera A, Yoshimasu H, Colchester A, Kopelman MD. Retrograde amnesia in patients with hippocampal, medial temporal, temporal lobe or frontal pathology. *Learning and memory* 2006; 13:545-557.
- Broadbent NJ, Squire LR, Clark RE. Reversible hippocampal lesions disrupt water maze performance during both recent and remote memory tests. *Learn Mem.* 2006; 13: 187-191.
- Brown HW, Aggleton JP. Recognition memory. What are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 51-61.
- Buchner A, Brandt M. Gedächtniskonzeptionen und Wissensrepräsentationen. In Müsseler J, Prinz W, Hrsg. Allgemeine Psychologie. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag 2002: 493-543.
- Bulach R, Myles PS, Russnak M. Double-blind randomized controlled trial to determine extent of amnesia with midazolam given immediately before general anaesthesia. *Br J Anaesth.*2005; 94: 300-305.
- Burchiel KJ, Christiano JA. Review of selective Amygdalahippocampectomy techniques. In Miller JW, Silbergeld DL, eds. *Epilepsy Surgery* New York: Taylor and Francis Group, 2006: 451-465.

- Cassady HJ, Rawlins JNP. Fornix-fimbria section and working memory deficits in rats: stimulus complexity and stimulus size. *Behav Neurosci* 1995; 109: 594-606.
- Cipolotti L, Bird C, Good T, Macmanus D, Rudge P, Shallice T. Recollection and familiarity in dense hippocampal amnesia: a case study. *Neuropsychologia* 2006; 44: 489-506.
- Clark RE, Broadbent NJ, Squire LR. *Hippocampus* 2005; 15: 260-272.
- Clusmann H, Kral T, Fackeldey E, Blümcke I, Helmstaedter C, Oertzen J, Urbach H, Schramm J. Lesional mesial temporal lobe epilepsy and limited resections: prognostic factors and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1589-1596.
- Corkin S. Lasting consequences of bilateral medial temporal lobectomy: Clinical course and experimental findings in H.M. *Seminars in Neurology* 1984; 4: 249-259.
- Corkin S, Amaral DG, Gonzales RG, Johnson KA, Hyman BT. H.M.'s medial temporal lobe lesion: findings from magnetic resonance imaging. *J neurosci* 1997; 17: 3964-3979.
- Curran T. Effects of attention and confidence on the hypothesized ERP correlates of recollection and familiarity. *Neuropsychologia* 2004; 42: 1088-1106.
- Darselaar SM, Fleck MS, Cabeza R. Triple dissociation in the medial temporal lobes: recollection, familiarity and novelty. *J Neurophysiol* 2006; 96: 1902-1911.
- Eichenbaum H, Otto T, Cohen NJ. Two functional components of the hippocampal memory system. *Behav Brain Sci* 1994; 17: 449-517.
- Eichenbaum H. A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nature rev neurosci* 2000; 1: 41-50.
- Eichenbaum H. Hippocampus: cognitive processes and neural processes that underlie declarative memory. *Neuron* 2004; 44: 109-120.
- Eichenbaum H, Yonelinas AR, Ranganath C. The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu rev Neurosci* 2007;
- Elger CE, Schramm J. The surgical treatment of epilepsy. *Radiologe* 1993; 33: 165-171.
- Elger CE, Grunwald T, Lehnertz K, Kutas M, Helmstaedter C, Brockhaus A, Roost Dirk, Heinze HJ. Human temporal lobe potentials in verbal learning and memory processes. *Neuropsychologia* 1997; 35: 657-667.
- Ellenbogen JM, Hulbert JC, Stickgold R, Dinges DF, Thompson-Schill SL. Interfering with theories of sleep and memory: sleep, declarative memory and associative interference. - *Current Biology* 2006; 16: 1290-1294.
- Fenn K, Nusbaum H, Margoliash D. Consolidation during sleep of perceptual learning of spoken language. *Nature* 2003; 425: 614-616.
- Fernández G, Hufnagel A, Van Roost D, Helmstaedter C, Wolf HK, Zentner J, Schramm J, Elger CE. Safety of intrahippocampal depth electrodes for presurgical evaluation of patients with intractable epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38:922-929.

- Fortin NJ, Wright SP, Eichenbaum H. Recollection-like memory retrieval is dependant on the hippocampus. *Nature* 2004; 431: 188-191.
- Frisk V, Milner B. The role of left hippocampal region in the acquisition and retention of story content. *Neuropsychologia* 1990; 28: 349-359.
- Gaskin S, Tremblay A, Mumby DG. Retrograde and anterograde object recognition in rats with hippocampal lesions. *Hippocampus* 2003; 13: 962-969.
- Geller EB, Devinsky O. Outcomes of extratemporal epilepsy surgery. In Miller JW, Silbergeld DL, eds. *Epilepsy Surgery*. New York: Taylor and Francis Group, 2006: 705-720.
- Gleissner U, Helmstaedter C, Kurthen M, Elger CE. Evidence of very fast memory consolidation: an intracarotid amytal study. *NeuroReport* 1997; 8: 2893-2896.
- Gleissner U, Helmstaedter C, Elger CE. Right hippocampal contribution to visual memory: a pre-surgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 665-669.
- Gleissner U, Helmstaedter C, Schramm J, Elger CE. Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy in patients with temporal lobe epilepsy: one year follow-up. *Epilepsia* 2004; 45: 960-962.
- Ghoneim MM, Block R. Learning and Memory during General Anesthesia: An Update. *Anesthesiology* 1997; 87:387-410.
- Gilboa A, Winocur G, Rosenbaum RS, Poreh A, Gao F, Black SE, Westmacott R, Moscovitch M. Hippocampal contributions to recollection in retrograde and anterograde amnesia. *Hippocampus* 2006; 16: 966-80.
- Grunwald T, Lehnertz K, Heinze HJ, Helmstaedter C, Elger CE. Verbal novelty detection within the human hippocampus proper. *Proc Natl Acad USA* 1998; 95: 3193-3197.
- Grunwald T, Beck H, Lehnertz K, Blümcke I, Pezer N, Kurthen M, Fernandez G, Van Roost D, Heinze HJ, Kutas M, Elger CE. Evidence relating human verbal memory to hippocampal N-methyl-D-aspartate receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Oct 12;96:12085-12089.
- Grunwald T, Kurthen M. Novelty detection and encoding for declarative memory within the human hippocampus. *Clin EEG Neurosci*. 2006; 37: 309-314.
- Hamann S. Cognitive and neural mechanisms of emotional memory. *Trends Cogn Sci* 2001; 5: 394-400.
- Hartje W, Sturm W. Amnesie. In Hartje W, Poeck K, Hrsg. *Klinische Neuropsychologie*. Stuttgart-New York: Thieme Verlag; 2002: 248-295.
- Hebb DO. *The organization of behavior. A neuropsychological theory*. New York: Wiley, 1949.
- Helmstaedter C, Kemper B, Elger CE. Neuropsychological aspects of frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 1996; 34: 399-406.

- Helmstaedter C, Kurthen M, Linke DB, Elger CE. Patterns of language dominance in focal left and right hemisphere epilepsies: relation to MRI Findings, EEG, sex and age of onset of epilepsy. *Brain and cognition* 1997a; 33: 135-150.
- Helmstaedter C, Grunwald TH, Lehnertz K, Gleissner U, Elger CE. Differential involvement of left temporolateral and temporomesial structures in verbal declarative learning and memory: evidence from temporal lobe epilepsy. *Brain and Cognition* 1997b; 35: 110-131.
- Helmstaedter C, Gleissner U, Zentner J und Elger CE. Neuropsychological consequences of epilepsy surgery in frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 1998; 36: 333-341.
- Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, Johanson K, Quiske, Schramm J, Elger CE. Temporallap-penepilepsie. Längsschnittliche klinische, neuropsychologische und psychosoziale Entwicklung operativ und konservativ behandelter Patienten. *Nervenarzt* 2000; 71: 629-642.
- Helmstaedter C and Kurthen M. Memory and epilepsy: characteristics, course and influence of drugs and surgery. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 1-6.
- Helmstaedter C. Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy and Behavior* 2004a; 5:45-44.
- Helmstaedter C, Van Roost D, Clusmann H, Urbach H, Elger CE, Schramm J. Collateral brain damage, a potential source of cognitive impairment after slective surgery for control of mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004b; 75: 323-326.
- Hermann BP, Wyler AR, Bush AJ, Tabatabai FR. Differential effects of left and right anterior temporal lobectomy on verbal learning and memory performance. *Epilepsia* 1992; 33: 289-297.
- Hermann BP, Gold J, Pusakulich R, Wyler AR, Randolph C, Rankin G, Hoy W. Wechsler Adult Intelligence scale- revised in the evaluation of anterior temporal lobectomy candidates. *Epilepsia* 1995; 36: 480- 487.
- Hinrichs JV, Gohnheim MM, Mewaldt SP. Diazepam and memory: retrograde facilitation produced by interference reduction. *Psychopharmacology* 1984; 84: 158-162.
- Iselin-Chavez IA, Willems SJ, Jermann FC, Forster A, Adam SR, Linden M. Investigation of implicit memory during isoflurane anaesthesia for elective surgery using the process dissociation procedure. *Anesthesiology* 2005; 103: 925-933.
- Invik RJ, Sharbrough FW, Laws ER. Effects of anterior temporal lobectomy on cognitive function. *J Clin Psychol* 1987; 43: 128-137.
- Johnsrude I, Milner B. The effect of presentation rate. *Neuropsychologia* 1994; 32: 77-84.
- Jones-Gotman M. Right hippocampal excision impairs learning and recall of a list of abstract designs. *Neuropsychologia* 1986; 24: 659-670.
- Kendall PC, Finch AJ, Auerbach SM, Hooke JF, Mikulka PJ. The State-Trait Anxiety Inventory: A systematic evaluation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1976: 44, 406-412.

- Kohler S, Danckert S, Gati JS, Menon RS. Novelty responses to relational and non-relational information in the hippocampus and the parahippocampal region: a comparison based on event-related fMRI. *Hippocampus* 2005; 15: 763-774.
- Lah S, Grayson S, Lee T, Miller L. Memory for the past after temporal lobectomy: impact of epilepsy and cognitive variables. *Neuropsychologia* 2004; 42: 1666-1679.
- Lah S, Lee T, Grayson S, Miller L. Effects of temporal lobe epilepsy on retrograde memory. *Epilepsia* 2006; 47: 615-625.
- Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD. Das State-Trait-Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisung. Weinheim: Beltz Test GmbH, 1981.
- Lee TM, Yip JT, Jones-Gotman M. Memory deficits after resection from left or right anterior temporal lobe in humans: a meta-analytic review. *Epilepsy* 2002; 43: 283-291.
- Lehrl S. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest : MWT-B. Balingen : Spitta, 1987.
- Leutgeb JK, Leutgeb S, Moser M, Moser EI. Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. *Science* 2007; 315: 961-966.
- Lucassen PJ, Heine VM, Muller MB, van der Beek EM, Wiegant VM, De Kloet ER, Joels M, Fuchs E, Swaab D, Czeh B. Stress, Depression and Hippocampal Apoptosis. *CNS & Neurological disorders-Drug Targets*, 2006; 5: 531-546.
- Lutz MT, Clusmann H, Elger CE, Schramm J, Helmstaedter C. Neuropsychological outcome after selective amygdalahippocampectomy with transsylvian versus transcortical approach: a randomized prospective clinical trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 809-816.
- Malhotra AK, Pinals DA, Weingartner H, Sirocco K, Missar CD, Pickar D, Breier A. NMDA receptor function and human cognition: the effects of ketamine in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 301-307.
- Markowitsch HJ. Neuropsychologie des menschlichen Gedächtnisses. *Spektrum der Wissenschaft* 1996: 52-61.
- Martin R, Kuzniecky R, Ho S, Hetherington H, Pan J, Sinclair K, Gilliam F, Faught E. Cognitive effects of topiramate, gabapentin and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999; 52: 321-327.
- Meienberg P. The tonic aspect of human REM sleep during long-term intensive verbal learning. *Physiol. Psychol.* 1977; 5: 250-256.
- Moscovitch M, Rosenbaum RS, Gilboa A, Addis DR, Westmacott R, Grady C, McAndrews MP, Levine B, Black S, Winocur G, Nadel L. Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *J Anat* 2005; 207: 35-66.
- Nadel L, Samsonovich A, Ryan L, Moscovitch M. Multiple trace theory of human memory: computational, neuroimaging and neuropsychological results. *Hippocampus* 2000; 10: 352-368.

- Nadel L, Bohbot V. Consolidation of memory. *Hippocampus* 2001; 11: 56-60.
- Nieuwenhuys R, Voogd J, Huijzen C van. *Das Zentralnervensystem des Menschen: ein Atlas mit Begleittext*. Berlin u.a.: Springer Verlag, 1991: 305-379.
- Ochsner KN. Are affective events richly recollected or simply familiar? The experience and process of recognizing feelings past. *J Exp Psychol Gen* 2000; 129: 242-261.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness; the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97-113.
- Ojemann GA, Schoenfield-McNeill J. Activity of neurons in human temporal cortex during identification and memory for names and words. *Journal of neuroscience* 1999; 19:5674-5682.
- Ojemann GA. The neurobiology of language and verbal memory: observations from awake neurosurgery. *Int J psychophysiol* 2003; 48: 141-146.
- Ojemann LM, Jung ME. Outcomes of temporal lobe epilepsy surgery. In Miller JW, Silbergeld DL, eds. *Epilepsy Surgery*. New York: Taylor and Francis Group, 2006: 661-689.
- Olivier A. Transcortical selective amygdalohippocampectomy in temporal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci* 2000; suppl1 : 68-76.
- Pigott S, Milner B. Memory for different aspect of complex visual scenes after unilateral temporal or frontal-lobe resection. *Neuropsychologia* 1993; 13: 1-15.
- Plihal W, Born J. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci* 1997; 9: 543-547.
- Plourde G, Picton TW. Long-latency auditory evoked potentials during general anesthesia: N1 and P3 components. *Anesth Anal* 1991; 72: 342-350.
- Poeck K. Epilepsie. In Poeck K und Hacke W, Hrsg. *Neurologie*. Berlin-New York: Springer-Verlag 2001: 377-409.
- Rausch R. Effects of surgery on cognitive function. In Sackellares JC, Berent S, eds. *Psychological disturbances in epilepsy*. Boston: Butterworth-Heinemann 1996: 245-258.
- Rausch R, Kraemer S, Pietras CJ, Le M, Vickrey BG, Passaro EA. Early and late cognitive changes following temporal lobe surgery for epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 951-959.
- Raybould D, Bradshaw EG. Premedication for day case surgery. A study of oral midazolam. *Anaesthesia* 1987; 42: 591-595.
- Reminger SL, Kaszniak AW, Labiner DM, Littrell LD, David BT, Ryan L, Herring AM, Kaemingk KL. Bilateral hippocampal volume predicts verbal memory function in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 2004; 5: 687-695.
- Ribot T. *Disease of memory*. New York: D. Appleton & Co., 1882.

- Rugg, MD. Functional neuroimaging in cognitive neuroscience. In Brown CM, Hagoort P, eds. *The Neurocognition of Language*. Oxford: Oxford University Press, 1998: 15-36.
- Rugg MD, Yonelinas AP. Human recognition memory: a cognitive neuroscience perspective. *Trends Cogn Sci* 2003; 7: 313-319.
- Ryan L, Nadel L, Keil K, Putnam K, Schnyer D, Trouard T, Moscovitch M. Hippocampal complex and retrieval of recent and very remote autobiographical memories: evidence from functional magnetic resonance imaging in neurologically intact people. *Hippocampus* 2001; 11:707-714.
- Rosenbaum RS, Winocur G, Moscovitch M. New views on old memories: re-evaluating the role of the hippocampal complex. *Behavioural Brain Research* 2001; 127: 183-197.
- Sanderson DJ, Pearce JM, Kyd RJ, Aggleton JP. The importance of the rat hippocampus for learning the structure of visual arrays. *Eur J Neurosci* 2006; 24: 1781-1788.
- Sass KJ, Spencer DD, Kim JH, Westerveld M, Novelly RA, Lenncz T. Verbal memory impairment correlates with hippocampal pyramidal cell density. *Neurology* 1990; 40: 1694-1697.
- Sass KJ, Sass A, Westerveld TL, Novelly RA, Kim JH, Spencer DD. Specificity in the correlation of verbal memory and hippocampal neuron loss: dissociation of memory, language and verbal intellectual ability. *J Clin Exp Neuropsychol* 1992; 14: 662-672.
- Savage GR, Saling MM, Davis CV, Berkovic SF. Direct and indirect measures of verbal relational memory following ant. temporal lobectomy. *Neuropsychologia* 2002; 40: 302-316.
- Schacter DL, Wagner AD. Medial temporal lobe activations in fMRI and PET studies of episodic encoding and retrieval. *Hippocampus* 1999; 9: 7-24.
- Schmidt D, Elger CE. *Praktische Epilepsiebehandlung*. Stuttgart- New York: Thieme, 2005.
- Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20: 11-21.
- Sommer W, Komoss E, Schweinberger SR. Differential localisation of brain systems subserving memory for names and faces in normal subjects with event-related potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol* 1997; 102:192-199.
- Spielberger, C. D. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Squire LR. *Memory and brain*. New York: Oxford University Press, 1987.
- Squire LR, Clark RE, Knowlton BJ. Retrograde amnesia. *Hippocampus* 2001; 11: 50-55.
- Squire LR, Stark CE, Clark RE. The medial temporal lobe. *Ann rev Neurosci* 2004; 27: 279-306.
- Strauss E, Loring D, Chelune G, Hunter M, Hermann B, Perrine K, Westerveld M, Trenerry M, Barr W. Predicting cognitive impairment in epilepsy: findings from the Bozeman epilepsy consortium. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995; 17: 909-917.

- Sutherland RJ, Lehmann H, Spanswick SC, Sparks FT, Melvin NR. Growth points in research on memory and hippocampus. *Can J of exp psychol* 2006; 60: 166-174.
- Tilley AJ, Empson JA. REM sleep and memory consolidation. *Biol. Psychol* 1978; 6: 283-300.
- Trepel M. Großhirn (Teleencephalon). In Trepel M, Hrsg. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*, 2. Aufl. München (u.a.): Urban und Fischer, 1999: 181-201.
- Tse D, Langston RF, Kakeyama M, Bethus I, Spooner PA, Wood E, Witter MP, Morris RG. Schemas and memory consolidation. *Science* 2007; 316: 76-82
- Tulving E. Episodic and semantic memory. In Tulving E, Donaldson W, eds. *Organization of memory*. New York: Academic Press, 1972; 381-403.
- Twersky RS, Hartung J, Berger BJ, McClain J, Beaton C. Midazolam enhances anterograde but not retrograde amnesia in pediatric patients. *Anesthesiology* 1993; 78: 51-55.
- Veselis RA. Memory function during anaesthesia. *Anesthesiology* 1999; 90: 648-650.
- Veselis RA, Reinsel RA, Feshchenko VA. Drug-induced amnesia is a separate phenomenon from sedation. *Anesthesiology* 2001; 95: 896-907.
- Viscontas IV, McAndrews MP, Moscovitch M. Remote episodic memory deficits in patients with unilateral temporal lobe epilepsy and excisions. *J Neurosci* 2000; 20: 5853-5857.
- Viscontas IV, Knowlton BJ, Steinmetz PN, Fried I. Differences in mnemonic processing by neurons in the human hippocampus and parahippocampal regions. *J Cogn Neurosci* 2006; 18: 1654-1662.
- Wada J, Rasmussen T. Intracarotid Injection of Sodium Amytal for the Lateralization of Cerebral Speech Dominance. *Experimental and Clinical Observations*. *J Neurosurgery* 1960; 266-282.
- Wagner U, Gais S, Born J. Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn. Mem* 2001; 8: 112-119.
- Walker MP, Brakefield T, Hobson A, Stickgold R. Consolidation stages of human memory. *Nature* 2003; 425: 616-619.
- Walker MP, Stickgold R. Sleep-dependant learning and mory consolidation. *Neuron* 2004; 44: 121-133.
- Weidlich S, Lamberti G. *DCS Diagnosticum für Cerebralschädigung nach F. Hillers*, Bern: Huber, 2001.
- Wilding EL, Sharpe H. Episodic memory encoding and retrieval: recent insights from event-related potentials. In Zani A, Proverbio AM, eds. *The cognitive electrophysiology of mind and brain*. San Diego-London: Academic Press, Elsevier Science 2003.
- Wilson, B., Cockburn, J., Baddeley, A. *Der Rivermead Behavioural Memory Test*. Suffolk, GB: Thames Valley Test Company, 1991.

Winocur G, Mc Donald RM, Moscovitch M. Anterograde and retrograde amnesia in rats with large hippocampal lesions. *Hippocampus* 2001; 11:18-26.

Yagarsil MG, Teddy PJ, Roth P. Selective amygdalo-hippocampectomy: operative anatomy and surgical technique. In Symon L, Brihaye J, Guidetti B, eds. *Advances and technical standards in neurosurgery*, Vol 12. Wien: Springer Verlag, 1985: 93-123.

12 Danksagung

In erster Linie bedanke ich mich bei den Patienten der neurochirurgischen Klinik, die trotz der Belastungen durch ihre bevorstehende Operation bereit waren, an meiner Studie teilzunehmen.

Herrn Prof. Dr. Helmstaedter danke ich für die Bereitstellung des Promotionsthemas, das mir einen Einblick in das interessante Fachgebiet der Neuropsychologie ermöglicht hat.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Christian Hoppe für die freundliche und engagierte Betreuung während des gesamten Promotionsvorhabens, für seine guten Ideen und Ratschläge.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. Schaller aus der neurochirurgischen Klinik Bonn für die freundliche Unterstützung und Hilfe bei der Rekrutierung der teilnehmenden Patienten.

Meinen Eltern danke ich für die ideelle und materielle Förderung meiner Promotionsarbeit und meines gesamten bisherigen Lebenswegs.

Schließlich danke ich meinem Lebensgefährten Alexander Jahnke für seine Geduld und Unterstützung.