

Das akzelerierte Vergessen bei Patienten mit Epilepsie

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

Carina Claudia Glöckner
aus Dernbach

2014

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Christoph Helmstaedter

2. Gutachter: Prof. Dr. Jessen

Tag der Mündlichen Prüfung: 17.01.2014

Klinik und Poliklinik für Epileptologie der Universität Bonn
Direktor: Professor Dr. med. C. E. Elger

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	5
2. Einleitung	6
2.1 Epilepsie	8
2.2 Das Gedächtnis.....	9
2.2.1 Gehirn und Gedächtnis.....	10
2.2.2 Gedächtnisformierung und Konsolidierung.....	13
2.2.2.1 Enkodierung	13
2.2.2.2 Konsolidierung	14
2.3 Akzeleriertes Vergessen	19
2.3.1 Epilepsiepatienten und ihre Gedächtnisleistung.....	21
2.3.2 Bisherige Ergebnisse und Probleme durchgeführter Studien zum Thema AV	22
2.3.2.1 Studien, die das AV bestätigen	26
2.3.2.2 Studien, die das AV nicht bestätigen konnten.....	31
2.3.2.3 Testdesigns	33
2.4 Zielsetzung und Fragestellung der Studie	34
3. Methode	37
3.1 Patienten und Probanden	37
3.1.1 Patienten.....	38
3.1.2 Probanden	41
3.2 Studiendesign	43
3.2.1 Neuropsychologische Standardtestung	43
3.2.1.1 Allgemeine Fragen	44
3.2.1.2 Bestimmung der Handdominanz.....	44
3.2.1.3 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest	44
3.2.1.4 Diagnosticum für Cerebralschäden DCS-R	45
3.2.1.5 EpiTrack	46
3.2.1.6 Motorische Sequenzierung	48
3.2.1.7 Mehrfachwortwahltest Version B.....	48
3.2.2 Testbatterie: Experimentelles Telefoninterview zum AV	49
3.2.3 Problematik.....	50
3.3 Statistische Auswertungen.....	51
4. Ergebnisse	52
4.1 Neuropsychologische Standarduntersuchung.....	53
4.1.1 Eckdaten der neuropsychologischen Untersuchung	53
4.1.2 Ergebnisse des VLMT mit freier Abfrage nach Standardintervall (30 Minuten) und in der Langzeitabfrage	55
4.2 Langzeitgedächtnisergebnisse zum AV	58
4.2.1 Einfluss verschiedener Faktoren auf das AV.....	62
4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse	75

5. Diskussion.....	77
6. Zusammenfassung.....	89
7. Verzeichnis der Tabellen.....	92
8. Verzeichnis der Abbildungen.....	93
9. Anhänge.....	94
10. Literaturverzeichnis.....	97

1. Abkürzungsverzeichnis

AED	Anti-Epileptic Drug/s
AV	Akzeleriertes Vergessen
DCS	Diagnosticum für Cerebralschädigung
dcs15	Gesamtlernleistung, Gesamtanzahl richtiger Reproduktionen Durchgang 1-5
EEG	Elektroenzephalographie
HAWIE	Hamburg Wechsler Intelligenz Test für Erwachsene
HS	Hippocampusklerose-/atrophie
IQ	Intelligenzquotient (Ergebnis des MWT-B)
KZG	Kurzzeitgedächtnis
LZG	Langzeitgedächtnis
M	Mittelwert
Max	Maximum
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl der Teilnehmer
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
ROC	Receiver operating characteristic
SD	Standardabweichung
TEA	Transiente epileptische Amnesie
TLE	Temporallappenepilepsie
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
vs.	versus
WMS	Wechsler Memory Scale

2. Einleitung

Patienten mit Epilepsie zeigen eine erhebliche Spanne an kognitiven Einbußen, die sie in ihrem täglichen Leben beeinflussen. Butler und Zeman (2008) fanden beispielsweise bei der Recherche und Zusammenfassung dieser Einbußen bei Epilepsie Erkrankten heraus, dass dazu auch Gedächtnisprobleme gehören, deren Objektivierbarkeit über die standardisierten Tests nicht immer gelingt. Diese subjektiv wahrgenommenen Defizite, die vor allem das Langzeitgedächtnis betreffen, können, wie andere neurobiologische Ausfälle, das alltägliche berufliche und soziale Leben der Epilepsiepatienten erheblich beeinträchtigen (Blake et al., 2000). Die nur unzureichende Diagnostizierbarkeit dieser Defizite hat für die Patienten zur Folge, dass sie sich womöglich nicht richtig ernst genommen fühlen, wenn sie über ihre Gedächtnisprobleme sprechen.

Eine mögliche Erklärung für die mangelhafte Identifikation dieser Gedächtnisdefizite sehen einige Autoren in den festgelegten Zeitpunkten zur Durchführung dieser Tests. Die letzte Prüfung des Gedächtnisses erfolgt zumeist nach lediglich 30 Minuten Testzeit. Dies könnte für die vollständige Untersuchung des Langzeitgedächtnisses zu kurz sein (Blake et al., 2000, Lezak, 1995). Ein weiterer Erklärungsansatz für eine ungenügende Aufdeckung dieser Defizite ist die nur unzureichende Selbsteinschätzung der Gedächtnisleistungen von Patienten selbst. Dies wurde noch einmal in der Studie von Helmstedter et al. (1998) verdeutlicht, in der die subjektive Bewertung der Gedächtnisleistung nicht mit der objektiv gemessenen übereinstimmte.

Blake et al. (2000) gehen, wie auch andere Autoren von Studien zu dieser Thematik, davon aus, dass diese verzögerte Abfrage nach 30 Minuten Defizite der Merkfähigkeit nicht zwingend zu Tage bringt, da es erst zu einem späteren Zeitpunkt in der Gedächtnisprozessierung zur Unterbrechung der Konsolidierung durch epileptische Foki kommt. Der Prozess der Konsolidierung, bei dem es zu einer Festigung von Gedächtnisinhalten kommt, ist jedoch gerade für die Langzeitgedächtnisabfrage von Bedeutung (Blake et al., 2000). Diese erst später eintretende Gedächtnisverschlechterung wird als akzeleriertes Vergessen (AV) bezeichnet.

Es beschreibt signifikante Gedächtniseinbußen nach einer längeren Zeit; das Gedächtnis ist jedoch über einen kürzeren Zeitraum, wie er in neuropsychologischen Untersuchungen getestet wird, intakt.

In den vergangenen Jahren standen unter anderem Patienten mit Temporallappenepilepsie (TLE) im Fokus von klinischen Studien, die sich mit der genannten Problematik beschäftigten. Es wurde und wird aktuell noch immer davon ausgegangen, dass es bei der TLE zu Beschädigungen gedächtnisassoziierter Areale im Gehirn kommt, die den Gedächtnisprozess beeinträchtigen. Zu den betroffenen Arealen zählen insbesondere der Papez'sche Neuronenkreis mit seiner hippocampalen Formation und der basolaterale limbische Schaltkreis (Brand, 2004). Mameniskiene et al. (2006) setzten sich als Ziel ihrer Studie, die Aufgaben des Temporallappens bei Gedächtnisprozessen und die bei Defekten des Temporallappens zu erwartenden Einbußen der Gedächtnisleistung zu untersuchen.

Diese Doktorarbeit hat sich zum Ziel gesetzt, zu erarbeiten, ob Epilepsiepatienten ein AV von verbalen Gedächtnisinhalten zeigen. Es soll die Gedächtnisleistung über einen längeren als den bisher üblichen Zeitraum untersucht werden, um eine möglicherweise notwendige Zeitverlängerung in neuropsychologischen Analysen des Gedächtnisses von Epilepsiepatienten als Grund für die Gedächtnisprobleme zu identifizieren.

Zur Überprüfung des LZG der Patienten wurde ein Interview eingesetzt, in dem die Patienten zum Inhalt der neuropsychologischen Standarduntersuchung befragt wurden. Die Ergebnisse dieses Interviews wurden mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Untersuchung verglichen.

Im ersten Abschnitt dieser Arbeit wird die Erkrankung Epilepsie detaillierter betrachtet um den Zusammenhang zwischen dieser und der Gedächtnisleistung von den Patienten besser zu verstehen. Im zweiten Abschnitt werden die bekannten Grundlagen zum Gedächtnis und die Theorien der Gedächtnisformierung dargestellt. Anschließend wird die Problematik des AV erläutert und dessen Charakteristika anhand der Fachliteratur erarbeitet. In einem weiteren Kapitel werden die Fragestellungen dieser Arbeit und die methodische Ausführung zur Beantwortung der Fragen vorgestellt.

Die Ergebnisse und deren statistische Auswertungen werden anschließend präsentiert und vor dem Hintergrund bisheriger Veröffentlichungen kritisch betrachtet.

2.1 Epilepsie

Zurzeit sind in Deutschland ca. 500.000 Menschen an Epilepsie erkrankt und befinden sich in ärztlicher Behandlung (Landesverband Epilepsie, 2010). Im Durchschnitt erkranken 30.000 Menschen jährlich an Epilepsie. Epilepsie gehört damit zu einer der häufigsten chronischen Erkrankungen des Gehirns.

Epilepsie ist durch das wiederholte Auftreten von Anfällen charakterisiert. Diese Anfälle werden durch Änderungen in der grauen Substanz des Gehirns ausgelöst. Während eines Anfalls kommt es zu einer paroxysmalen Depolarisation vieler Nervenzellen. Die Reduktion oder das vollständige Fehlen inhibitorischer Neurone kann letztlich zur weiteren pathologischen Ausbreitung der Erregung führen (Schneble, 2003).

Die internationale Einteilung der Epilepsien erfolgt zumeist anhand der Pathogenese (fokal oder generalisiert) und anhand der Ätiologie (symptomatisch, idiopathisch) (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1989).

Idiopathische Epilepsien bleiben ohne erkennbare Ursache und sind mittels Bildgebung nicht eruierbar; es wird eine verstärkte genetische Komponente angenommen.

Hierbei werden meist primär generalisierte Anfälle beobachtet. Symptomatische Epilepsien hingegen sind meist Folge einer strukturellen Hirnschädigung, wie sklerotische Veränderungen im Hippocampus, Schlaganfälle, Schädel-Hirn-Traumen, ungeklärte Raumforderungen, Enzephalitiden, Intoxikationen oder sonstige systemische Erkrankungen. Fokale Epilepsien ohne erkennbare Ursache basieren vermutlich auf einer strukturellen Schädigung; diese werden als kryptogen bezeichnet. Es impliziert ein begrenztes Areal der Läsion, bleibt jedoch ohne erkennbares anatomisches Korrelat.

Anfälle werden hinsichtlich ihres Ursprungs und ihrer Ausbreitung eingeteilt.

Je nach Ursprung werden herdförmige (fokale, lokale, partielle) von generalisierten Anfällen unterschieden. Herdförmige Anfälle sind auf ein bestimmtes Hirnareal begrenzt. Der Anfallsursprung kann bei den fokalen Anfällen im Frontal-, Temporal-, Parietal und Okzipitallappen liegen. Bei einem generalisierten Anfall entspringen die Anfälle hingegen beiden Hemisphären.

Sekundär generalisierte Anfälle werden durch die Ausbreitung eines herdförmigen Anfalls auf die restliche Hirnrinde mit Fortsetzung der Depolarisation ausgelöst. Tritt dieses Ereignis ohne vorhergehenden fokalen Anfall auf, handelt es sich um einen primär generalisierten Anfall.

In der Gruppe der fokalen Anfälle sind einfach-partielle (ohne Bewusstseinsbeeinträchtigung) von komplex-partiellen (mit Bewusstseinsbeeinträchtigung) Anfällen zu unterscheiden.

Die Gruppe der generalisierten Anfällen ist heterogen; dazu zählen Absencen (Anfälle mit kurzer Bewusstseinspause ohne Sturz, früher auch „*Petit-mal*“), myoklonische (mit kurzen und plötzlichen Muskelzuckungen), klonische, tonische und atonische Anfälle.

Davon abzugrenzen ist der tonisch-klonische Anfall – der typische „große“ Anfall („*Grand-mal*“) mit Bewusstseinsverlust, Sturz, Verkrampfung und anschließend rhythmischen Zuckungen beider Arme und Beine (Schmidt D, 2002).

Die hier skizzierten Unterscheidungen der Epilepsieformen und die zugrunde liegenden Strukturstörungen dienen dazu, unterschiedliche Gedächtnisleistungen der Epilepsiepatienten auf einen Zusammenhang mit den verschiedenen Epilepsieformen zu untersuchen und damit die Unterschiede einer möglichen Erklärung zuzuführen.

Im nächsten Abschnitt werden kurz das Gedächtnis und seine Komponenten erläutert, um die theoretische Basis für die vorliegende Studie zu schaffen.

2.2 Das Gedächtnis

In neuropsychologischen Testungen werden verschiedene Gedächtnisfunktionen untersucht. Die Funktionen und Anteile des Gedächtnisses sollen aus diesem Grund hier vorgestellt und kurz erläutert werden.

Zunächst werden die unterschiedlichen Informationsverarbeitungssysteme skizziert. Im Folgenden wird zuerst eine grobe Einteilung des Gedächtnisses hinsichtlich seiner unterschiedlichen Informationsverarbeitungsprozesse vorgenommen. Anschließend wird auf einige Modelle der Konsolidierung eingegangen, da diese im Rahmen der genannten Fragestellung eine entscheidende Rolle spielen.

2.2.1 Gehirn und Gedächtnis

Die Unterscheidungsmöglichkeiten des Gedächtnisses zur fundierten Beschreibung der Funktionen basieren auf der Art und der Zeitspanne der Informationsverarbeitung. Die Bezeichnungen Kurz- und Langzeitgedächtnis umfassen eine einfache Einteilung nach der Zeitspanne; dies wird später in diesem Abschnitt detaillierter ausgeführt.

Anhand der Art der gespeicherten Inhalte wird das Langzeitgedächtnis in das deklarative (explizite) und das nicht-deklarative (prozedurale, implizite) Gedächtnis unterschieden.

Zum deklarativen Gedächtnis zählt die Speicherung von Fakten und Ereignissen, welche bewusst wiedergegeben werden können. Milner et al. (1998) unterteilte das deklarative Gedächtnis in seinem Modell zusätzlich in episodisch und semantisch. Dem episodischen Gedächtnis ordnet er die Erinnerung an Fakten und Erlebnisse, dem semantischen hauptsächlich das Allgemeinwissen einer Person zu.

Diese Form des Gedächtnisses ist auf die Funktionsfähigkeit des Hippocampus angewiesen. Dem deklarativen Gedächtnis sind vor allem mediale Temporallappensysteme mit dem Hippocampus zugehörig. Nicht erst seit dem Fall des Patienten H. M., der nach beidseitiger Hippocampusresektion unter anderem an einer ausgeprägten anterograden Amnesie litt, ist bekannt, dass der Hippocampus und mesiale Strukturen für die Funktion des episodischen Gedächtnisses von erheblicher Bedeutung sind (Carey, 2008, 2010).

Das nicht-deklarative (prozedurale, implizite) Gedächtnis ermöglicht das Erlernen von Fähigkeiten und Verhaltensweisen ohne direkte Beteiligung des Bewusstseins.

Strukturell ist eine Beteiligung der subkortikalen Hirngebiete für die Funktion des impliziten Gedächtnisses wahrscheinlich (siehe hierzu Abbildung 1). Dazu zählen unter anderem die Basalganglien, sowie das Kleinhirn. Das prozedurale Gedächtnis ermöglicht Verhaltensänderungen und beinhaltet die Fähigkeit, durch Üben sowie die Aufnahme und Verarbeitung neuer Informationen bereits Erlerntes zu verändern (Milner et al., 1998).

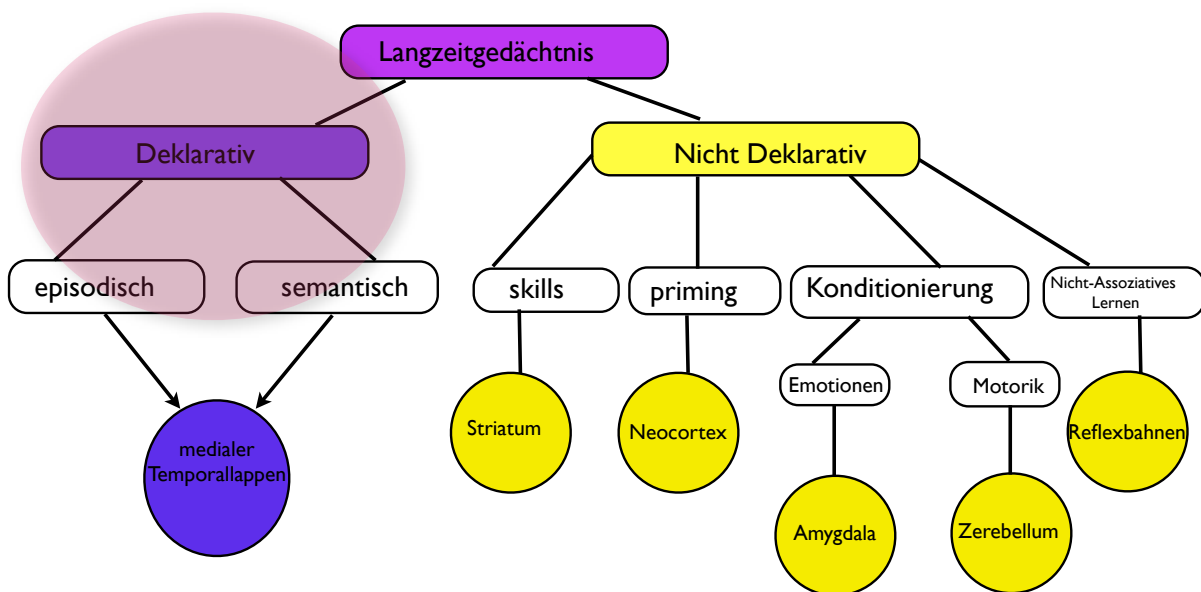


Abbildung 1: Taxonomie der Gedächtnissysteme (Milner et al., 1998) (Die rote Umrandung markiert die besondere Bedeutung dieser Gedächtnisform für die weitere Betrachtung)

Die Unterteilung nach der Zeitspanne der Informationsverarbeitung erfolgt in Ultrakurz- (Sensorisches Gedächtnis), Kurzzeit- und Langzeitspeicher (Atkinson and Shiffrin, 1971). Abbildung 2 zeigt die Einteilung sowie die zugehörigen Zeitspannen.

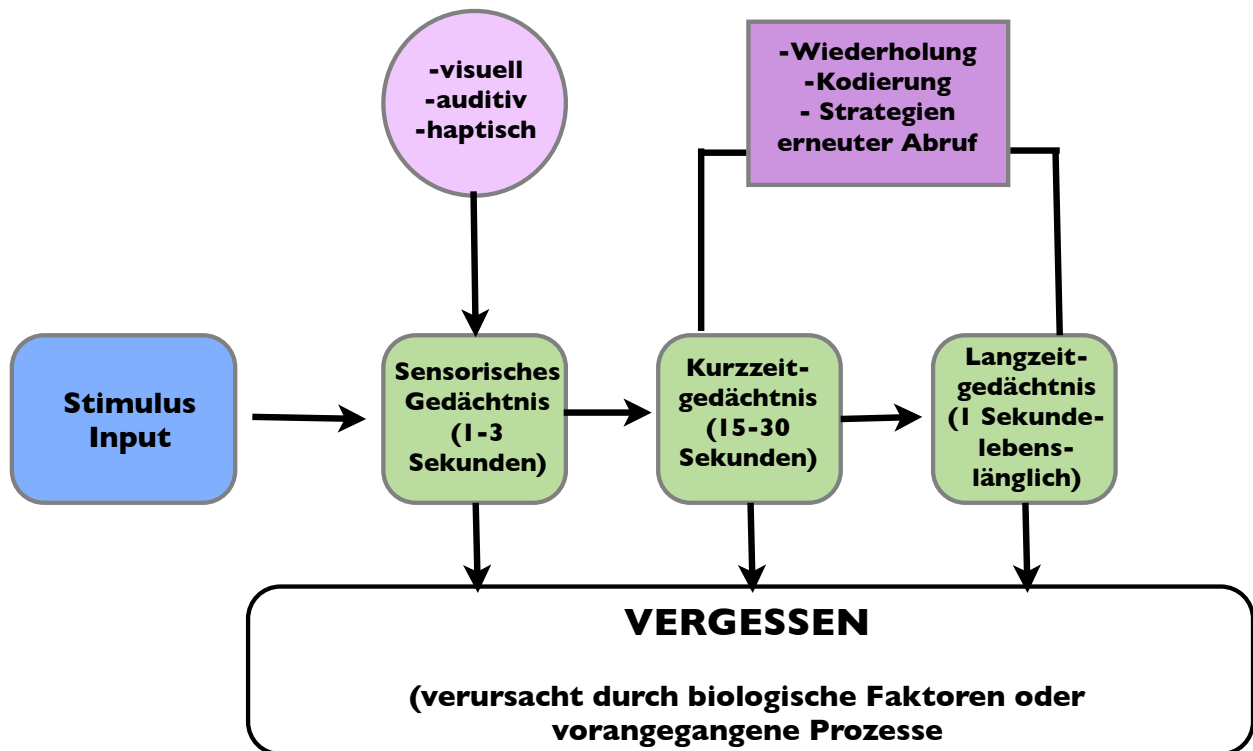


Abbildung 2: Modell zum Informationsfluss durch die verschiedenen Gedächtnisstadien (Atkinson and Shiffrin, 1971)

Im sensorischen Gedächtnis können Informationen aus der Umgebung nur für eine kurze Verweildauer im Bereich von Millisekunden aufgenommen werden. Hier erfolgt eine Selektion nach Relevanz, die durch das Verwerfen irrelevanter oder die Weiterleitung relevanter Informationen in das Kurzzeitgedächtnis (KZG) für eine Filterung aller Informationen aus der Umwelt sorgt. Auch die Kapazität des KZG ist in der Verweildauer der Information (Sekunden bis Minuten) ebenso wie im Umfang beschränkt. Es bedarf einer Wiederholung oder Intensivierung, um eine Weiterleitung der Information aus dem KZG in das Langzeitgedächtnis (LZG) zu erreichen. Es wird angenommen, dass das KZG 7 ± 2 Items aufnehmen kann (Miller, 1994).

Das Langzeitgedächtnis umfasst eine erhebliche Kapazität, dessen Umfang jedoch bislang als nicht genau messbar gilt.

Für die Abspeicherung im LZG ist der Prozess der Konsolidierung notwendig, auf den in dieser Arbeit noch näher eingegangen werden soll.

Defizite im Übergang vom Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis basieren vermutlich auf einem Fehler während der Konsolidierung, sodass der Prozess des Abspeicherns unterbrochen wird (Atkinson and Shiffrin, 1971).

2.2.2 Gedächtnisformierung und Konsolidierung

Dem deklarativen Gedächtnis liegen verschiedene Gedächtnisprozesse zugrunde; dazu zählen die Enkodierung, das Abspeichern, die Konsolidierung und der erneute Abruf (Goldenberg, 2002, Squire, 1999, Wang et al., 2006). Die Enkodierung ist für den weiteren Verlauf der Studie weniger relevant und wird daher nur der Vollständigkeit halber kurz erläutert.

Die Konsolidierung ist hingegen von besonderem Interesse, da sie Gegenstand vieler Studien zur Erklärung von Defiziten im LZG bei Epilepsiepatienten ist.

2.2.2.1 Enkodierung

Der Prozess der Enkodierung findet im KZG statt. Er bezeichnet die Verschlüsselung der eingehenden Information in ein individuelles Konstrukt, welches in das LZG übertragen werden kann. Die Enkodierung bestimmt somit den Behaltenserfolg von gelernten Informationen: Je effizienter und damit tiefer die Verschlüsselung (Enkodierung) erfolgt, desto erfolgreicher kann die Abspeicherung der Information im LZG vorgenommen werden (Lockhart, 2002).

2.2.2.2 Konsolidierung

Unter Konsolidierung wird die vertiefte und dauerhafte Einspeicherung von Informationen im LZG verstanden (Squire, 1987). Diese ist für die vorliegende Studie von besonderem Interesse. Das Konzept der Konsolidierung sollte ursprünglich einen Erklärungsansatz für die nachträgliche Inhibition und Beeinflussung von erlernten Gedächtnisinhalten bieten (Müller, 1900) zitiert in (Lechner et al., 1999). Im Laufe der Jahre wurde der Vorgang der Konsolidierung in Kombination mit einer strukturellen Hirnschädigung als Grund für das Phänomen der retrograden Amnesie angesehen (Alvarez and Squire, 1994). Bei der retrograden Amnesie werden nach Beschädigung des Gyrus dentatus und des Ammonshorn jüngste Gedächtnisinhalte eher vergessen als weiter zurückliegende (Nadel et al., 2000). Das bedeutet, dass Gedächtnisinhalte beim ersten Speichervorgang anfällig für Unterbrechungen und andere Stimuli sind. Durch den Prozess der Konsolidierung werden sie jedoch nach und nach stabiler und weniger anfällig (Helmstaedter, 2002). Die Beobachtung, dass besonders neuere Gedächtnisinhalte von einer Unterbrechung der hippocampalen Strukturen betroffen sind und weiter zurückgelegene Erinnerungen nicht, wurde das erste Mal von Ribot (1886) festgestellt und als Ribot Gradient bezeichnet.

Squire und Alvarez (1995) erklären den Ribot Gradienten damit, dass Informationen zuerst im Hippocampus verarbeitet werden und durch den Prozess der Konsolidierung in den Neocortex gelangen, wodurch sie Unabhängigkeit vom Hippocampus erreichen. Damit ist die hippocampale Beteiligung an der Konsolidierung zeitlich begrenzt; die endgültige Speicherung obliegt dem Neocortex (Marr, 1970, 1971). Auch nach jahrelangen Untersuchungen des Prozesses selbst und der Dauer der Konsolidierung bleibt die Frage nach dem Zeitraum und der Beendigung des Prozesses ungeklärt. Er kann bis zu mehreren Jahren andauern (Murre, 1996).

Der Mechanismus der Konsolidierung basiert auf der Langzeitpotenzierung (Squire and Alvarez, 1995). Er kann als eine Form der synaptischen Plastizität verstanden werden und beschreibt die Reaktion eines Neurons auf einen Reiz nach mehreren Aktionspotenzialen (Neves et al., 2008).

Die molekulare Grundlage der Konsolidierung bildet das Zusammenspiel von Aktivierung und Inhibierung von Rezeptoren und Kinasen, die Synthese neuer Proteine sowie strukturelle Modifikationen von Synapsen. Der NMDA-Rezeptor spielt im Rahmen der Langzeitpotenzierung eine wesentliche Rolle (Wang et al., 2006). Auf diese Mechanismen soll hier jedoch nicht weiter eingegangen werden.

Die verschiedenen Theorien zur Konsolidierung werden immer wieder diskutiert und unterliegen einer stetigen Weiterentwicklung.

Abbildung 3 zeigt eine Theorie der Konsolidierung, die davon ausgeht, dass der Hippocampus in die Konsolidierung involviert bleibt, im Vergleich zu der von Zola-Morgan und Squire (1990) postulierten Theorie, die eine allmähliche Unabhängigkeit vom Hippocampus vorsieht (Meeter and Murre, 2005,2004, Murre, 1996). Die Theorie geht von drei involvierten Systemen in die Konsolidierung aus, die zu verschiedenen Zeitpunkten miteinander verknüpft sind.

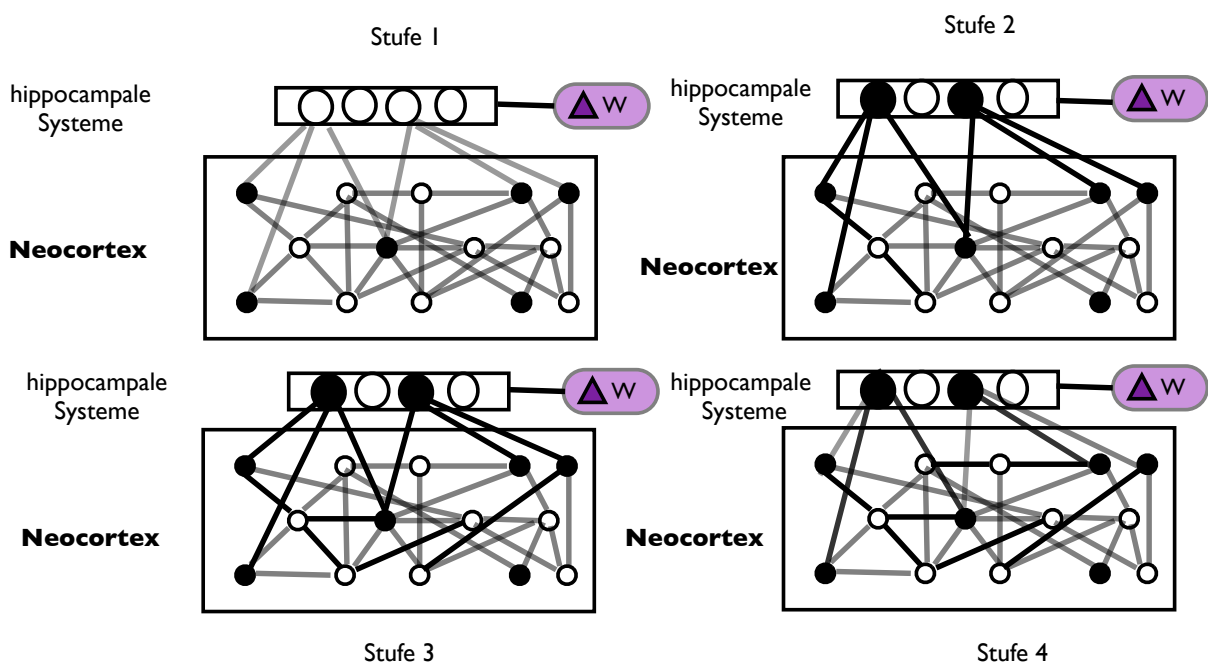


Abbildung 3: Beitrag der Konsolidierung zur Gedächtnisformierung nach einem Modell von Meeter und Murre (1996)

Das dargestellte System besteht aus vier Stufen und aus drei Komponenten (Neocortex, hippocampale Systeme, ΔW): Komponente 1 repräsentiert den Neocortex und wurde von den Autoren als „Trace system“ bezeichnet. Dieser besteht aus einer großen Anzahl von funktionellen Neuronen, die wiederum miteinander verknüpft sind. Die Aufgabe des Neokortexes ist somit, diese verschiedenen Neurone miteinander zu verbinden, wenn neue Informationen eintreffen. Komponente 2, von den Autoren als „Link system“ bezeichnet, stellt eine vorübergehende Speicherung der Information im medialen Temporalappen oder hippocampalen Komplexen dar (Nadel and Moscovitch, 1997). Komponente 3, als „Modulatory system“ bezeichnet („modulatorisches System“; hier dargestellt durch ein „ ΔW “) reguliert Komponente 2 und bedingt eine erhöhte Plastizität des Link-Systems. Strukturen, die zu dem modulatorischen System zählen, sind unter anderem bestimmte basal gelegene Kerne im Frontalhirn, den Hippocampus umgebende Strukturen und Verbindungen zwischen diesen, wie der Fornix. Der Hippocampus ist somit sowohl an Komponente 2, als auch an Komponente 3 beteiligt. Er ist in erster Linie ein „Gerüst“ für neuere Erinnerungen, und in zweiter Linie eine Art „Kontrollzentrum“ im Rahmen der Modulierung von Erinnerungen. Verbindungen im Hippocampus sind direkt von der Plastizität des Gehirns (ΔW) betroffen (gekennzeichnet durch eine direkte Verbindung zwischen den beiden Komponenten).

In Stufe 1 werden durch die sensorische Aufnahme neuer Informationen „Verbindungsspuren“ aktiviert, die über den gesamten Neocortex verteilt sind, jedoch untereinander keine Verbindung haben (schwarz ausgefüllte Kreise).

In Stufe 2 aktivieren die „Verbindungsspuren“ des Neokortex eine Gruppe von Verbindungsknoten. Gleichzeitig wird das regulierende System aktiviert, um relevante Verbindungen zu verdichten (dickere Verbindungen). In Stufe 3 werden Verbindungen im Neocortex durch verstärkte Aktivierung der hippocampalen Komponente zu sukzessiven Neokortex-Formationen. In Stufe 4 haben sich starke Verbindungen im Neocortex gebildet, die durch Abfragen aufrechterhalten werden. Die Verbindungen zwischen Neocortex und Hippocampus sind weitgehend zerfallen oder haben sich neu formiert. Der Neokortex ist an dieser Stelle unabhängig von hippocampalen Strukturen.

Der Prozess der Konsolidierung umfasst die Transformation von Erinnerungen von Stufe 2 in Stufe 4 (Meeter and Murre, 2005, 2004, Murre, 1996).

Kritiker dieser Theorie bemängeln eine fehlende Aussage zur Dauer der involvierten Prozesse in die Konsolidierung. Befürworter dieser Annahme sind vor allem von einer ständigen Involvierung des Hippocampus in der Gedächtnisprozessierung überzeugt.

Abbildung 4 veranschaulicht eine weitere Theorie zur Konsolidierung, welche auf Zola-Morgan und Squire (1990) zurückgeht. Zentrales Anliegen dieser Theorie ist es, zu zeigen, wie Konsolidierung im Gehirn verankert ist. Die Theorie nimmt eine zeitlich limitierte Beteiligung des Hippocampus an der Konsolidierung an.

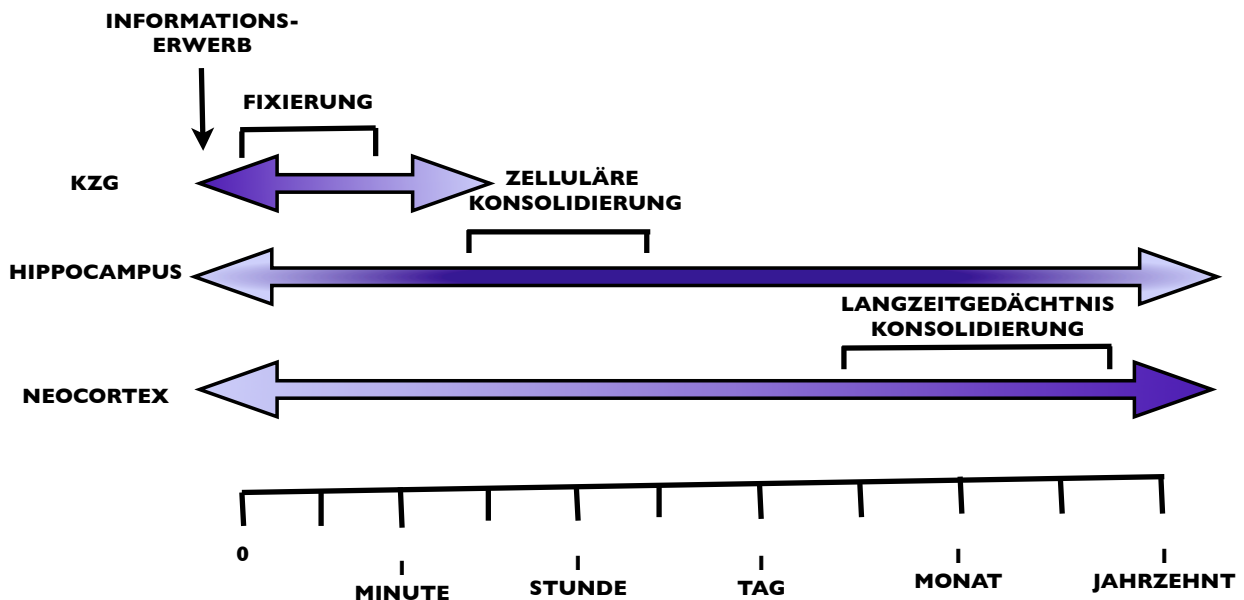


Abbildung 4: Das menschliche Gedächtnis in Anlehnung an eine Zeitachse beginnend beim Zeitpunkt 0 (nach Meeter and Murre, 2004)

Die Konsolidierung ist an eine Zeitachse angelehnt, die sich über mehrere Jahre erstrecken kann. Je dunkler der Balken gezeichnet ist, desto stärker ist das gekennzeichnete Hirnareal in die Gedächtnisleistung involviert. Zuerst werden Erinnerungen im KZG hinterlegt, das durch seine sensorische Komponente auf den Frontallappen zentriert ist.

Innerhalb weniger Minuten werden diese Informationen im LZG abgespeichert (Hippocampus und Neocortex).

Durch zelluläre Vorgänge wird dieser Vorgang gefestigt (zelluläre Konsolidierung).

Anschließend startet die Konsolidierung im Langzeitgedächtnis und geht mit einer Festigung der Informationen im Neokortex einher (Langzeitgedächtnis-Konsolidierung). Gleichzeitig werden die Erinnerungen im Hippocampus schwächer. Ein Abruf der hierbei konsolidierenden Informationen innerhalb des Zeitraumes der Übertragung vom Hippocampus auf den Neokortex erfolgt unter Beteiligung beider Strukturen. Nach Abschluss des Prozesses ist allein der Neocortex für die Abfrage zuständig (Meeter and Murre, 2004).

Diese Theorie basiert auf die Beobachtung, dass Patienten mit retrograder Amnesie bei einer Beschädigung des Hippocampus und seinen umgebenden Strukturen weiter zurückgelegene Erinnerungen nicht mehr abrufen können (Nadel et al., 2000).

Verschiedene Studien zu dieser Theorie zeigen inkonsistente Ergebnisse, welche nach einer gewissen Zeit sowohl eine anhaltende als auch eine begrenzte Hippocampusaktivität belegen. Tierexperimentelle Versuche aus dem Jahre 1990 zeigen bei Affen mit retrograder Amnesie eine limitierte Beteiligung des Hippocampus an der Gedächtnisspeicherung. In dieser Studie nannten die Autoren zwei Gründe für die oben dargestellte limitierte Beteiligung des Hippocampus: zum einen seien die Arten der Erinnerungen, die auf die hippocampalen Formationen angewiesen seien, für gewöhnlich nur kurzlebig. Über die Zeit erfolgt eine „natürliche“ Abnahme von verschiedenen Erinnerungen. Daraus resultiert, dass frischere Erinnerungen immer anfälliger für Schäden am Hippocampus sind, als weiter zurückgelegenen Erinnerungen. Ein weiterer Grund für die zeitlich limitierte Rolle des Hippocampus ist, dass Informationen irgendwann unabhängig vom Hippocampus werden. Während des Lernprozesses kommt es zur Reorganisation und Konsolidierung dieser Erinnerungen, die schließlich in einem stabileren System, wie dem Neocortex abschließend gespeichert werden (Zola-Morgan and Squire, 1990).

Moscovitch und Nadel kritisierten die Auffassungen zur Konsolidierung und formulierten ein „Moscovitch und Nadel's Multiple Trace Model“ (Moscovitch and Nadel, 1999, Nadel and Moscovitch, 1997, Nadel et al., 2000).

Diese "Multiple Trace Theory" besagt, dass der Hippocampus für episodisch-autobiographische Gedächtnisinhalte zu jeder Zeit in die Informationsabfrage aus dem Gedächtnis involviert bleibt. Die Informationen werden im Hippocampus wiederholt und führen zur Replikation derselben.

So beeinträchtigt eine Beschädigung der hippocampalen Strukturen nur "neuere" episodische Informationen mit weniger Kopien, da diese anfälliger für Schäden sind.

Wie diese Vervielfältigung der Information im Neokortex zustande kommt, bleibt jedoch unklar: Bedarf dies der aktive Wiederholung der Informationen oder existiert ein "automatischer" Wiederholungsprozess?

Das semantische Gedächtnis hingegen ist während der Konsolidierung zwar abhängig vom Hippocampus, wird zu einem späteren Zeitpunkt jedoch unabhängig von diesem und bleibt auf diese Weise von hippocampalen Schäden unbeeinflusst (Nadel et al., 2000).

Tierexperimentelle und neurophysiologische Versuche von Remondes und Schumann (2003, 2004) sowie Dvorak-Carbone und Schuman (1999) widmeten sich ebenfalls der Frage, welche Funktion der Hippocampus und seine umgebenden Strukturen im Rahmen der Konsolidierung übernehmen. Durch das Vorliegen einer Epilepsie konnte gezeigt werden, dass die hippocampale Projektion in den Kortex teilweise unterbrochen wird (temporoammonic path=TA). Eine Unterbrechung dieses Weges führt nicht zur Beeinträchtigung des direkten Lernens und der kurzfristigen Behaltensleistung (24 h). Die Funktion des Hippocampus ist für diese Zeiträume von einer TA-Läsion nicht beeinträchtigt. Er ist somit nicht auf eine Verbindung zum TA angewiesen. Jedoch ist die Konsolidierung für die Langzeitgedächtnisformierung von einer TA-Läsion direkt betroffen und somit führt eine Läsion des TA zur Beeinträchtigung des LZG. Dies zeigt den Einfluss dieser Bahn (TA) auf die CA1-Region im Hippocampus für die Etablierung des LZG.

2.3 Akzeleriertes Vergessen

Der Begriff „*akzeleriert*“ hat seinen Ursprung im englischen Wort „*accelerated*“ und bedeutet „beschleunigt“. AV bezeichnet dementsprechend das gegenüber gesunden Kontrollpersonen gesteigerte Vergessen von erlernten Gedächtnisinhalten ohne zwingende Einbußen der direkten Abfrage oder Auffassungsgabe (Fitzgerald et al., 2010).

Wie bereits ausgeführt, korrelieren die Ergebnisse von Epilepsiepatienten in objektiven Gedächtnistests nur ungenügend mit den subjektiven Beschwerden der Patienten.

Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz ist, dass Einbußen in der Gedächtnisleistung von neuropsychologischen Tests nur unzureichend erfasst werden können.

Ursache hierfür ist möglicherweise ein zu geringes Zeitintervall zwischen Enkodierungs- und Abfragebedingung in den Tests, um die Langzeitgedächtnisleistung vollständig zu erfassen. Die verspätete Abfrage in standardisierten Gedächtnistests zur Prüfung des Langzeitgedächtnisses, wie dem Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), eine deutsche Version des Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) und dem Wechsler Memory Scale (WMS; (Wechsler, 1997b), beträgt meist 30 Minuten. Das gewählte Zeitintervall scheint nicht lang genug sein, um Konsolidierungsprobleme aufzudecken.

Im Abschnitt 2.3.2 werden die genannten Tests und ihre Verwendung in den bisher durchgeführten Studien näher beschrieben.

Weiterhin stellt sich die Frage, ob Patienten mit Epilepsie nach der verspäteten Abfrage nach 30 Minuten in diesen Tests das Gelernte besonders schnell wieder vergessen. In der vorliegenden Studie ist das AV in Anlehnung an die Definition nach Fitzgerald als signifikant schlechtere relative Merkfähigkeit im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen definiert (Fitzgerald et al., 2010).

Eine solche Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung wurde in verschiedenen Studien auf Pathologien (Hippocampussklerosen (HS), Enzephalitiden, Traumata u.v.a.), Anfallsprozesse und Lateralisationen der Epilepsie zurückgeführt. Weiterhin wurden unterschiedliche Zeitintervalle zur Überprüfung des LZG gewählt, um das AV zu untersuchen. Einige Studien konnten das AV bestätigen, (Blake et al., 2000, Butler and Zeman, 2008, Manes et al., 2005), andere jedoch nicht (Bell, 2006, Bell et al., 2005).

2.3.1 Epilepsiepatienten und ihre Gedächtnisleistung

Neben der bloßen Feststellung von AV bei Epilepsiepatienten ist es ebenfalls von besonderer Bedeutung, die möglichen Ursachen für ein solches Phänomen herauszufinden und damit nach möglichen auslösenden Faktoren für dieses Geschehen zu suchen.

In verschiedenen Studien wurden hierfür das Anfallsgeschehen, die Anzahl der AED, das Vorliegen einer TLE und die Lateralisation der TLE hinsichtlich des Einflusses auf das Gedächtnis betrachtet.

Jokeit et al. (2001) und Bergin et al. (1995) untersuchten den Einfluss von Anfällen auf die Gedächtnisleistung und stießen dabei auf unterschiedliche Ergebnisse. Jokeit et al. (2001) stellten einen signifikanten Einfluss von Anfällen bei Patienten mit linksseitiger TLE auf die Merkfähigkeit heraus, wohingegen Bergin et al. (1995) diesen Fund nicht bestätigen konnten.

Jokeit et al. (2005) analysierten den Einfluss von AED auf das AV. Die Autoren untersuchten das jeweilige Serum-Level der Medikamente und setzten diese mit den Fällen von AV in Verbindung. Patienten mit höherem Level wiesen in der Studie ein höheres Risiko für AV auf als Patienten mit niedrigerem Level.

Dem Einfluss einer vorliegenden TLE bei Epilepsiepatienten auf die Merkfähigkeit widmeten sich verschiedene Studien (Bell et al. 2005, Butler et al. 2005, Mamiskiene 2006, O'Connor et al. 1997, Martin et al. 1991). Grund dafür ist die bereits erwähnte Involvierung und damit besondere Bedeutung des Temporallappens im Rahmen der Gedächtnisprozessierung. Jedoch betrachteten diese Studien lediglich Patienten mit TLE im Vergleich zu gesunden Kontrollen und konnten somit keine Aussagen im Vergleich zu anderen, der Epilepsie zugrundeliegenden Pathologien, vornehmen.

Auch der Einfluss der Lateralisation der TLE auf das Gedächtnis wurde in diversen Studien untersucht (Martin et al. 1991, Wilkinson et al. 2012). Schon Milner et al. (1971) konnte zeigen, dass der linke Frontal- und Temporallappen bei Männern maßgeblich an verbalen Funktionen beteiligt sind.

Jedoch zeigten sowohl Martin et al. (1991), als auch Wilkinson et al. (2012), dass Patienten mit linksseitiger TLE nicht zwingend stärker von Gedächtnisdefiziten betroffen sind, als Patienten mit rechtsseitiger TLE. Martin et al. (1991) konnten den Zusammenhang zwischen linksseitiger TLE und erhöhtem Gedächtnisverlust nicht bestätigen. Wilkinson et al. (2012) konnten lediglich nach einer Stunde einen solchen signifikanten Unterschied feststellen, nicht jedoch nach 6 Wochen.

Mit Blick auf die zentrale Rolle des Hippocampus bei der Gedächtnisformierung wurde schon bei Miller et al. (1993) untersucht, ob Erkrankungen im Bereich des Hippocampus, wie Hippocampussklerosen- oder Atrophien, einen besonderen Einfluss auf die verbale Gedächtnisleistung haben. Sie konnten ein Defizit in der verbalen Merkfähigkeit bei Patienten mit linksseitiger HS im Vergleich zu gesunden Kontrollen feststellen.

2.3.2 Bisherige Ergebnisse und Probleme durchgeführter Studien zum Thema AV

Gedächtnisprobleme sind als häufiges Phänomen bei Epilepsiepatienten, vor allem mit TLE, bekannt. Jedoch gibt es hinsichtlich der Gedächtnisprobleme bei Patienten mit Epilepsie einen subjektiven Bereich, der sich mittels Tests bislang nicht oder nur schlecht abbilden lässt. Eine kleinere Anzahl an Studien konnte bis jetzt ein beschleunigtes Vergessen von erlernten Inhalten über Tage bis Wochen aufzeigen.

Der Prozess der Konsolidierung und die Verbindungen des Hippocampus zum Neocortex beinhalten Zeitpunkte, an denen das Gedächtnis anfällig für Unterbrechungen ist, bis eine „Unabhängigkeit“ des Neokortex vom Hippocampus erreicht ist. Dies kann Zeiträume von bis zu mehreren Jahren umfassen. Der Zeitpunkt, an dem innerhalb eines bestimmten Prozesses nur noch der Neokortex für das Abspeichern von Langzeitinformationen zuständig ist, bleibt unklar.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die bisher in diesem Bereich veröffentlichten Studienergebnisse.

Tabelle 1: Ergebnisse der bisher veröffentlichten Studien zum Thema des AV

Studie	Teilnehmer	Testbatterie zur Erfassung des LZG	Zeitraum	Ergebnisse
Bell et al., 2005	42 Patienten mit TLE (20 rechtsseitig, 22 linksseitig) und 49 gesunde Kontrollen	Verbale (Wortliste) und nonverbale Testung 12 Wörter 12 geometrische Figuren aus dem Selektiven Reminding Test (SRT)	30 Minuten und 24 Stunden	Zu beiden Testzeitpunkten waren die Patienten mit rechtsseitiger und die mit linksseitiger TLE schlechter in den durchgeführten Tests. Es gab jedoch keinen Unterschied in der Vergessensrate zwischen den beiden Testzeitpunkten.
Bell, 2006	25 Patienten mit TLE und 25 gesunde Kontrollen	Verbale (Geschichte) Testung Logical Memory story subtest –WMS III	30 Minuten und zwei Wochen	Patienten erzielten in allen Messungen schlechtere Ergebnisse als die gesunden Kontrollen. Es gab keinen Hinweis auf AV.
Blake et al., 2000	23 Epilepsiepatienten 19 gesunde Kontrollen	Verbale (Geschichte) Testung Je eine von zwei Geschichten aus der Adult Memory and Information Processing Battery	30 Minuten und acht Wochen	Es gab keinen Unterschied in der direkten und der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten zwischen Patienten und gesunden Kontrollen. Patienten waren bei der Abfrage nach 8 Wochen schlechter als die gesunden Kontrollen, sowohl die linksseitigen TLE als auch den rechtsseitigen TLE.
Butler et al., 2007	50 Patienten mit TEA	Verbale (Wortliste) und nonverbale Testung	30 Minuten,	Patienten zeigten Defizite in

Für die Testung des AV: 24 Patienten ohne kognitive Einbuße oder Defizite in der neuropsychologischen Standarduntersuchung

- 15 Wörter vom Rey Auditory Verbal Learning Test
- 7 Figuren vom Graham-Kendall Memory for Designs Test

eine Woche und drei Wochen

verbalen Gedächtnistests nach 30 Minuten und waren nach einer Woche weiterhin signifikant schlechter als die gesunden Kontrollen. Zwischen einer Woche und drei Wochen veränderte sich die Diskrepanz in der Gedächtnisleistung nur wenig. Bei der nonverbalen Testung waren die Patienten nach einer Woche und nach drei Wochen schlechter als die Kontrollen. Es gab keine Defizite in der Abfrage nach 30 Minuten.

Butler et al., 2009	41 Patienten mit TEA und 20 gesunde Kontrollen Für die Testung des AV: 22 Patienten und 20 gesunde Kontrollen	Verbale (Geschichte und Wortliste) und nonverbale Abfrage <ul style="list-style-type: none"> • 15 Wörter vom Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) • Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT) • 7 Figuren vom Graham-Kendall Memory for Designs Test 	30 Minuten, eine Woche und drei Wochen	Die Ergebnisse der Patienten in den neuropsychologischen Tests waren insgesamt schlechter als die der gesunden Kontrollen. Es konnten keine strukturellen Korrelate, wie das Volumen des medialen Temporalapparates zum AV, verzeichnet werden.
Jokeit et al., 2001	10 Patienten mit TLE	Verbale (Wortliste) Testung	30 Minuten	Patienten mit linksseitiger

Alle 24 Stunden erfolgte für 5-6 Tage ein EEG-überwachter Gedächtnistest mit 12 Wortanordnungen am Computer. Die Abfrage erfolgte 30 Minuten und 24 Stunden später. Nach einem Tag musste eine neue Wortanordnung mit neuen Wörtern gelernt werden.

und ein Tag

TLE zeigten während der Testung einen Gedächtnisverlust, sobald Anfälle auftraten. Ohne Anfälle verschlechterten sich nur 47 % der Patienten. Patienten mit rechtsseitiger TLE zeigten keine Verschlechterung bei Anfällen.

Mameniskiene et al., 2006	70 Patienten mit TLE und 59 gesunde Kontrollen	Verbale (Geschichte und Wortliste) und nonverbale Abfrage <ul style="list-style-type: none"> • Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (Lithuanian equivalent) • Immediate and delayed recall of short verbal logical story (VLS) • Rey-Osterreith Complex Figure Test (ROCFT) 	30 Minuten und nach vier Wochen	Patienten erzielten signifikant schlechtere Ergebnisse in allen Tests zur KZG- und LZG-Messung. Patienten mit ≥ 4 Anfällen während der beiden Testzeitpunkte hatten schlechtere Ergebnisse in der Langzeitabfrage, trotz ähnlicher Ergebnisse in der direkten und der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten.
Wilkinson et al., 2012	27 Patienten mit TLE mit hippocam-	Verbale (Geschichte) und nonverbale Testung	Eine Stunde	In der Abfrage nach einer

paler Schädigung
(15 linksseitig, 12
rechtsseitig) und 22
gesunde Kontrollen

- Kurzgeschichte nach (Isaac
and Mayes, 1999)
- Rey-Osterreith Complex
Figure Test (ROCFT)

und
sechs
Wochen

Stunde zeigten
Patienten mit
linksseitiger
Hippocam-
puspathologie
schlechtere
Ergebnisse in
der verbalen
und nonverba-
len Testung.
Nach 6 Wo-
chen zeigen
alle Patienten
in der verbalen
und nonverba-
len Gedächtnis-
leistung Defizi-
te auf.
Anfälle im Zeit-
raum von 6
Wochen führ-
ten zu Ge-
dächtnisdefizi-
ten.

2.3.2.1 Studien, die das AV bestätigen

Blake et al. (2000) testeten 23 Patienten mit Epilepsie und 19 gesunde Kontrollen. In der neuropsychologischen Standarduntersuchung fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen in der direkten und verzögerten Abfrage zur verbalen Gedächtnisleistung. Die Studienteilnehmer sollten solange eine von zwei Kurzgeschichten aus der Adult Memory and Information Processing Battery lernen (maximal zehn Mal) bis sie 90-100 % korrekt wiedergeben konnten.

Die verzögerte Abfrage fand zum ersten Mal nach 30 Minuten und zum zweiten Mal nach acht Wochen statt. Patienten und Kontrollen benötigten durchschnittlich die gleiche Anzahl an Versuchen, um die Geschichte zu lernen, und erzielten die gleiche Leistung in den ersten drei Durchgängen und in der Abfrage nach 30 Minuten. Beide Gruppen, sowohl die Patienten als auch die gesunden Kontrollen zeigten eine signifikant schlechtere Leistung nach acht Wochen, wobei die Patienten wiederum signifikant schlechter waren als die gesunden Kontrollen ($p=0,014$).

Zusätzlich wurden die Patienten nach Unterschieden in den Testergebnissen zwischen linksseitiger und rechtsseitiger Epilepsie untersucht. Hierbei zeigten die Patienten mit linksseitiger Epilepsie signifikant schlechtere Leistungen als die gesunden Kontrollen und die Patienten mit rechtsseitiger Epilepsie. Es konnte hingegen kein Unterschied zwischen Patienten mit rechtsseitiger Epilepsie und gesunden Kontrollen festgestellt werden. In dieser Studie wurde ein AV für verbale Informationen bei Patienten mit linksseitig lokalisierter Epilepsie bestätigt.

Eine Problematik dieser Studie könnte das Zeitintervall zur Überprüfung des LZG sein. Es wurde ein Intervall von acht Wochen gewählt, um die Teilnehmer erneut zu befragen. Dies erscheint unter dem Aspekt der nicht festgelegten Dauer für den Prozess der Konsolidierung ein sehr langer Zeitraum.

Es bleibt unklar, in welchem Abschnitt dieser Zeitspanne die Gedächtnisinhalte übertragen bzw. nicht übertragen wurden.

Die bislang größte Studie zum AV (Mameniskiene et al., 2006) untersuchte den Zusammenhang zwischen AV und der Anfallshäufigkeit bei Epilepsiepatienten. 70 TLE-Patienten und 59 gesunde Kontrollen nahmen an der Studie teil. Es wurde eine neuropsychologische Testbatterie aus verbalen und nonverbalen Gedächtnistests verwendet. Das LZG wurde durch Anwendung einer Wortliste (in fünf Durchgängen), angelehnt an den Rey Auditory Verbal Learning Task (Schmidt, 1996), sowie einer Geschichte getestet. Die verzögerten Abfragen fanden nach 30 Minuten und vier Wochen statt. Die Gruppe der Epilepsiepatienten zeigte sowohl in der direkten Abfrage als auch in den verzögerten Abfragen (nach 30 Minuten und vier Wochen) verringerte Leistungen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Die Merkfähigkeit der Patienten verringerte sich signifikant bis zu der Abfrage nach vier Wochen.

Eine Analyse der Korrelation zwischen stattgehabten Anfällen und der Merkfähigkeit der Patienten ergab, dass Patienten mit Anfällen signifikant schlechtere Ergebnisse erzielten als Patienten ohne Anfälle in diesem Zeitraum.

Diese Ergebnisse bedürfen der kritischen Betrachtung, da sich in dieser Studie bei den direkten Abfragen bereits Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe ergaben, anders als in der Studie von Blake et al. (2000). Die Definition von AV besagt zudem, dass Gedächtniseinbußen erst nach einer gewissen Zeit auftreten, die direkte Gedächtnisleistung jedoch nicht betroffen ist. Die gruppenspezifischen Ergebnisse nach der direkten Abfrage in der Studie von Mamenisikiene et al. (2006) hingegen weisen eher darauf hin, dass die in die Studie aufgenommenen Epilepsiepatienten ein generelles Gedächtnisdefizit aufwiesen, was nicht zwingend dem AV entspricht.

Eine weitere Problematik ist auch hier das gewählte zeitliche Intervall von vier Wochen. Dieses Problem ergibt sich erneut aus der Unkenntnis des Zeitrahmens von Konsolidierungsprozessen.

Es stellt mit Sicherheit ein besserer Prädiktor für die Vorhersage des LZG dar als die Abfrage nach 30 Minuten wie in der neuropsychologischen Standarduntersuchung. Dennoch bleibt weiterhin unklar, zu welchem Zeitpunkt die Gedächtnisdefizite auftreten: 24 Stunden nach der Standardtestung, eine Woche später, nach vier Wochen oder irgendwann dazwischen?

„We preferred an interval of 4 weeks between visits 1 and 2 assuming that this interval should be long enough for the consolidation process that is essential to the formation of memory within long-term storage.“ (Mamenisikiene et al., 2006) Entsprechend haben die Autoren ein Zeitintervall erwählt, das ihrer Meinung nach eine gewisse Sicherheit bietet, um die Konsolidierung tatsächlich abzuschließen. Dies unterscheidet Mamenisikiene et al. von anderen Autoren, wie beispielsweise Meeter und Murre, die der Ansicht sind: „[...] underlying memory consolidation must also take months or years.“(Meeter and Murre, 2004).

Ein weiterer Mangel ist die fehlende Aufteilung nach der Lateralisation der Epilepsie. Dies war in der Studie aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

Dennoch zeigen verschiedene Studienergebnisse, dass besonders bei Patienten mit linksseitiger TLE signifikante Probleme mit dem verbalen Gedächtnis auftreten (Helmstaedter and Elger, 2000, Hermann et al., 1987, Mayeux et al., 1980).

Butler et al. (2007) untersuchten in ihrer Studie Patienten mit TEA in Zusammenhang mit AV. Es wurden 24 Patienten mit TEA eingeschlossen, die keine Defizite in den neuropsychologischen Standarduntersuchungen zeigten und von denen 12 über subjektive Beschwerden im Sinne von AV klagten, sowie 24 gesunde Kontrollpersonen. In 15 Durchgängen wurde solange eine Wortliste aus dem RAVLT präsentiert, bis 90 % frei wiedergegeben werden konnten. Die verzögerte Abfrage fand nach 30 Minuten, nach einer Woche und nach vier Wochen statt. Die Patienten benötigten die gleiche Anzahl an Lerndurchgängen wie die gesunden Kontrollen, um die geforderte Wiedergabe von 90 % zu erreichen. In der Abfrage nach 30 Minuten zeigten sie jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant schlechtere Merkfähigkeit. Nach einer Woche zeigten die Patienten eine signifikant schlechtere Abrufleistung; nach vier Wochen zeigte die Gedächtnisleistung nur mehr geringe Veränderungen zwischen den Gruppen.

Die Untersuchung der Epilepsiepatienten mit und ohne subjektive Gedächtnisprobleme ergab keine signifikanten Unterschiede in der Merkleistung, weder kurz- noch langfristig.

2009 führten Butler et al. erneut eine Studie zum AV bei Patienten mit TEA durch (Butler et al., 2009). In diese Studie wurden 22 Patienten mit TEA und 22 gesunde Kontrollen inkludiert. Für die Testung des verbalen Gedächtnisses wurden hier, äquivalent zur vorherigen Studie, 15 Wörter aus dem Rey Auditory Verbal Learning Task gewählt. Es wurden maximal 15 Lerndurchgänge durchgeführt, nach denen die Probanden mindestens 90 % der Wörter korrekt wiedergeben sollten. Weitere Abfragen erfolgten nach 30 Minuten, einer und drei Wochen. Zusätzlich sollten die Patienten eine Kurzgeschichte aus dem Rivermead Behavioural Memory Test lernen. Für das figurale Gedächtnis wurden sieben Figuren verwendet, angelehnt an den Test Graham-Kendall Memory for Designs (Graham and Kendall, 1968). Die verzögerte Abfrage fand erneut nach 30 Minuten, einer und drei Wochen statt. Die Ergebnisse der drei Tests wurden gruppenspezifisch zusammengefasst und hieraus die Merkfähigkeit berechnet. Bei Patienten fand sich ein AV im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

Es konnte jedoch keine Korrelation dieses AV zum hippocampalen Volumen, Anfallsge-schehen oder zu Ergebnissen in der neuropsychologischen Standarduntersuchung eru-iert werden. In der Studie konnte somit nachgewiesen werden, das AV ebenfalls ein Phänomen bei Patienten mit TEA ist.

In einer aktuellen Studie zum AV von Wilkinson et al. (2012) wurde die Langzeitge-dächtnisleistung von 27 präoperativen Patienten mit TLE mit hippocampaler Atrophie und 22 gesunden Kontrollen untersucht. Zur Überprüfung des verbalen Gedächtnisses wurde den Studienteilnehmern eine Kurzgeschichte solange vorgelesen (maximal je-doch fünf Mal), bis 75 % der Geschichte frei wiedergegeben werden konnten. Der ver-zögerte Abruf erfolgte nach einer Stunde und nach sechs Wochen. Patienten erzielten nach sechs Wochen signifikant schlechtere Ergebnisse als die gesunden Kontrollen.

Patienten mit linksseitig hippocampaler Atrophie zeigten nach einer Stunde eine gerin-gere verbale Gedächtnisleistung als jene mit rechtsseitig hippocampaler Atrophie, ähn-lich den Ergebnissen von Miller et al. (1993), die ein verbales Gedächtnisdefizit bei Pati-enten mit linksseitiger HS nach 45 Minuten fanden.

Die Gedächtnisleistung nach sechs Wochen allerdings unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patienten mit links- und rechtsseitiger hippocampaler Atrophie. Diese Er-gebnisse zeigen, dass die Pathologie einen Einfluss auf die Abfrage nach einer kurzen Verzögerung (eine Stunde) hat, aber nicht auf die Abfrage nach sechs Wochen.

Durch die alleinige Rekrutierung von Patienten mit hippocampaler Atrophie ergab sich ein sehr homogenes Patientensample, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit an-deren die Gedächtnisleistung beeinträchtigenden Pathologien des Gehirns erschwert.

Jokeit et al. (2001) untersuchten den Einfluss von Anfällen bei bestehender TLE wäh-rend einer Lernphase. Die Abfragen erfolgten nach 30 Minuten und 24 Stunden. Hierzu mussten jeweils nach 24 Stunden 12 Wörter und ihre Position auf dem Bildschirm (rechts, links, oben und unten) erlernt werden. Alle 24 Stunden erfolgte der Abruf der neu erlernten Wörteranordnung in einem Gesamtzeitraum von fünf bis sechs Tagen. Auf diese Weise wurden insgesamt fünf bis sechs verschiedene Wortanordnungen gelernt.

Die Differenz zwischen der Abfrage nach 30 Minuten und 24 Stunden diene als Basis zur Beurteilung der Gedächtnisleistung.

Die Studie ergab, dass das Auftreten von Anfällen bei linksseitiger TLE innerhalb von 24 Stunden die Merkfähigkeit der betroffenen Patienten verringert. Patienten mit rechtsseitiger TLE zeigten hingegen keine Veränderung gegenüber der Kontrollgruppe. Die Autoren schlussfolgerten in Übereinstimmung zu anderen Studien, dass Patienten mit linksseitiger TLE eher vom AV betroffen sind als Patienten mit rechtsseitiger TLE.

Diese Ergebnisse unterscheiden sich von denen von Bergin et al. (1995), in deren Studie man keine Übereinstimmung zwischen Anfällen und der Gedächtnisleistung fand.

Die Studie zeigte, welchen Einfluss epileptische Anfälle im Zusammenhang mit der Lokalisierung der Schädigung auf das Gedächtnis haben. Dennoch bleibt unklar, welche Aspekte des LZG und inwieweit das LZG in 24 Stunden repräsentiert wird.

Des Weiteren wurden die Probanden aufgefordert, viele verschiedene Wortgruppen zu erlernen, was zur Überlagerung von Informationen führen kann, da die Gedächtnisprozessierung gerade zu Beginn sehr anfällig für Unterbrechungen und Störungen ist. Dies kann bei dem gewählten Zeitraum die Ergebnisse entsprechend beeinflussen.

2.3.2.2 Studien, die das AV nicht bestätigen konnten

2005 führten Bell et al. ihre erste Studie zum AV durch (Bell et al., 2005). Sie untersuchten 42 Patienten mit TLE und 49 gesunde Kontrollen. 12 Wörter und 12 Figuren wurden bis zu sechs Mal gelernt. Der freie verzögerte Abruf wurde nach 30 Minuten und nach 24 Stunden untersucht. In der verbalen Gedächtnisleistung zeigten die Patienten mit linksseitiger TLE in der direkten Abfrage nach sechs Durchgängen, der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten und der Abfrage nach 24 Stunden eine gegenüber den gesunden Kontrollen verringerte Merkfähigkeit. Der prozentuale Anteil der vergessenen Wörter zwischen der Abfrage nach 30 Minuten und der Abfrage nach 24 Stunden (hier als „Vergessensrate“ bezeichnet) im Vergleich von Patienten zu der gesunden Kontrollgruppe, zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Ähnliche Ergebnisse wurden in der nonverbalen Testung gefunden. Diese Studie konnte das Vorliegen eines AV bei Epilepsiepatienten nicht bestätigen.

In einer weiteren Studie untersuchte Bell (2006) das Langzeitgedächtnis über zwei Wochen bei 25 Patienten mit TLE (sechs davon postoperativ nach partieller Hippocampektomie) und 25 gesunden Kontrollen. Bei 56 % der Patienten handelte es sich um Probanden aus der Studie im Jahr 2005 ohne AV innerhalb von 24 Stunden. Den Studienteilnehmern wurden ein Gedächtnistest aus dem WMS-III und zwei Geschichten präsentiert. Der verzögerte Abruf wurde nach 30 Minuten und nach zwei Wochen getestet. Patienten mit TLE zeigten zwar eine verminderte verbale Gedächtnisleistung in der direkten Abfrage, der Abfrage nach 30 Minuten und nach zwei Wochen, jedoch ohne ein beschleunigtes Vergessen nach der direkten Abfrage oder der Abfrage nach einer Woche.

Ein Problem dieser Studie ist, dass bei sechs Patienten bereits ein Teil des Hippocampus entfernt wurde.

Es ist wahrscheinlich, dass diese Patienten ein Gedächtnisdefizit aufweisen, da der Hippocampus ein wesentlicher Bestandteil der Gedächtnisformierung ist. Die Entfernung von Teilen des Hippocampus kann demnach das Ergebnis der Studie nachhaltig beeinflussen.

In beiden Studien von Bell zeigten Patienten und gesunde Kontrollen zudem signifikant unterschiedliche Ergebnisse in der direkten Abfrage.

Dies kann die Auswertung der Vergessenrate beeinträchtigen, da den gesunden Kontrollpersonen eine größere Menge an Informationen zur Verfügung stand, die sie vergessen konnten als den Patienten. Wenn Patienten und gesunde Kontrollen die gleiche Menge an Informationen vergessen, so scheint es, als ob Merkfähigkeit oder Vergessensrate ähnlich seien; tatsächlich jedoch haben die Kontrollpersonen bei einer höheren Ausgangsmenge an Informationen dann mehr vergessen. Dies kann dazu führen, dass die Patienten in ihrer Leistung unterschätzt werden. Daher sollte in Studien zum AV optimalerweise ein äquivalentes Ergebnis in der direkten Abfrage der Gedächtnisleistung bei Patienten und gesunden Kontrollen erzielt werden.

In einigen Studien (zum Beispiel Wilkinson et al., 2012) wurde versucht, das Problem zu umgehen, indem ein Lernkriterium festgelegt wurde, dass sowohl die Patienten als auch die gesunden Kontrollen erreichen mussten. Damit ist jedoch nicht die Merkleistung an sich, sondern lediglich die Menge an Informationen, über die Patienten und Kontrollpersonen verfügen, gleich.

Ist die Merkleistung bei den Patienten jedoch beeinträchtigt, wird dies auch Auswirkungen auf die Ergebnisse der AV-Untersuchung haben, kann jedoch durch die höhere Anstrengung der Patienten zur Aufnahme der gleichen Menge an Informationen kompensiert werden. Dies verschleiert die Testergebnisse, sodass nach Meinung der Autorin der vorliegenden Arbeit ein Rückschluss auf die möglichen zugrunde liegenden Mechanismen erschwert wird.

2.3.2.3 Testdesigns

Die zuvor beschriebenen Studien nutzten zur Überprüfung des LZG unterschiedliche Testbatterien, sodass die unterschiedlichen Testergebnisse in den einzelnen Studien auch dadurch begründet sein können. Die verbale Gedächtnisleistung wurde entweder mit einer Kurzgeschichte oder einer Wortliste überprüft. Den Patienten wurde hierzu zum Beispiel eine Geschichte vorgelesen und sie mussten direkt im Anschluss daran, so viel wie möglich aus dieser Geschichte wiedergeben können. Andere wiederum verwendeten einen konkreten Fragebogen, der sich an der Geschichte orientierte.

Eine Kurzgeschichte wurde in sieben Studien vorgezogen (Bell, 2006, Blake et al., 2000, Butler et al., 2009, Mameniskiene et al., 2006, Manes et al., 2005, Wilkinson et al., 2012). Die Geschichte entstammte meist dem WMS-III, weitere der Adult Memory and Information Processing Battery oder dem Rivermead Behavioural Memory Test.

Unter diesen Studien konnte lediglich die Studie von Bell (2006) ein AV nicht bestätigen. Sie verwendeten eine Geschichte aus der WMS.

Eine Wortliste aus 15 Wörter aus dem Rey Auditory Verbal Learning Task sowie 12 Wörter aus dem Selective Reminding Test wurden in fünf Studien für die Prüfung des verbalen Gedächtnisses genutzt (Bell et al., 2005, Butler et al., 2009, Butler et al., 2007, Mameniskiene et al., 2006).

Außer der Studie von Bell et al. (2005) konnte in jeder Studie das AV bestätigt werden. Dies gibt einen Hinweis darauf, dass sowohl Geschichten als auch Wortlisten für die Prüfung des Langzeitgedächtnisses geeignet sein können.

Die Zeitintervalle zur Testung des LZG variierten in den einzelnen Studien von 24 Stunden bis zu acht Wochen.

Das AV der verbalen Gedächtnisleistung scheint binnen einer Woche aufzutreten, nach diesem Zeitraum sind kaum Veränderungen in der Abrufleistung vorzufinden (Butler et al., 2007).

Patienten mit TEA zeigten durchgängig ein AV; bei Patienten mit TLE konnte dies jedoch nicht in allen Studien bestätigt werden.

2.4 Zielsetzung und Fragestellung der Studie

Ziel dieser Arbeit ist es zu überprüfen, ob Epilepsiepatienten ein AV im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigen oder nicht. Um diese Frage hinreichend zu beantworten, ist es notwendig, die bereits angesprochenen Ausgangsvoraussetzungen zur Erfüllung eines AV, wie die unbeeinträchtigte direkte Abfrage von Wortlisten in neuropsychologischen Untersuchungen, zu untersuchen. Hierzu werden die Testergebnisse der neuropsychologischen Standarduntersuchung von Patienten und gesunden Kontrollen miteinander verglichen und auf signifikante Unterschiede untersucht. Weiterhin ist es von entscheidender Relevanz, den Zeitraum, in dem ein AV von Gedächtnisinhalten auftritt, einzugrenzen.

Sollte sich das Auftreten vom AV bei Epilepsiepatienten bestätigen, ist es zudem notwendig, nach den möglichen auslösenden Faktoren für dieses Geschehen zu suchen.

Zurzeit werden verschiedene neuropsychologische Standarduntersuchungen zur Ermittlung kognitiver, insbesondere gedächtnisbezogener Leistungsschwächen bei Epilepsiepatienten eingesetzt. In den vergangenen Jahren kam die Frage auf, inwiefern diese Tests zum Nachweis von Einbußen im Bereich des LZG geeignet sind.

Die bislang aufgeführten Studien begegneten dieser Problematik bereits, indem Langzeituntersuchungen bis zu acht Wochen nach dem Test vorgenommen wurden. Dies erscheint sinnvoll, da der Zeitraum der Konsolidierung nicht bekannt ist.

In der vorliegenden Studie wurden aus dieser Überlegung heraus der Standarduntersuchung zwei weitere Testzeitpunkte hinzugefügt. Diese erfolgten telefonisch eine Woche und vier Wochen nach dem Test. Um zu eruieren, ob die Abfrage nach einer Woche die Abfrage nach vier Wochen beeinflussen kann, wurden die Probanden in zwei Gruppen eingeteilt:

1. eine Gruppe mit Abfragen zu zwei Testzeitpunkten: verzögerte Abfrage nach 30 Minuten und vier Wochen nach dem Test
2. eine Gruppe mit Abfragen zu drei Testzeitpunkten: verzögerte Abfrage nach 30 Minuten, einer Woche und vier Wochen nach dem Test

Abbildung 5 veranschaulicht das zugrundeliegende Studiendesign.

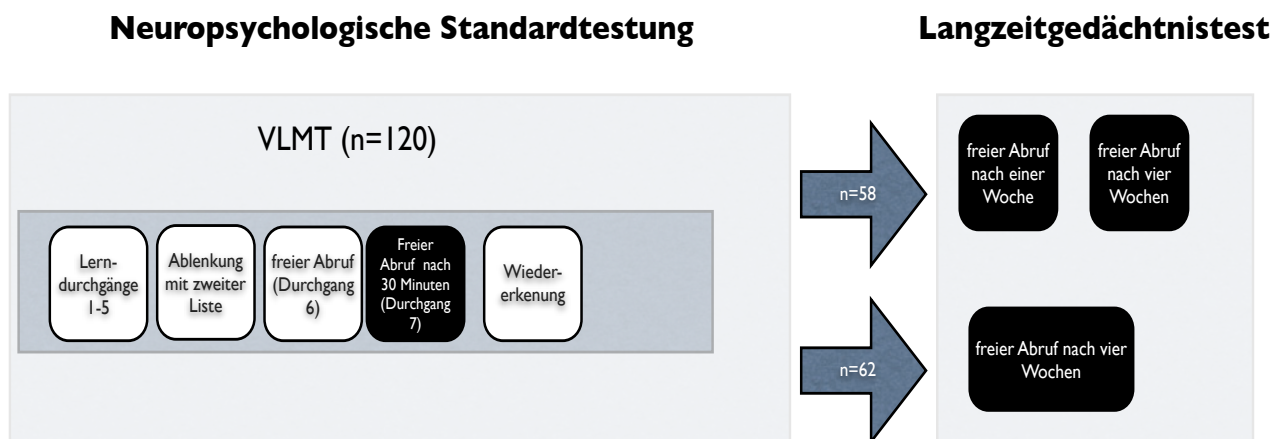


Abbildung 5: Studiendesign für Patienten und Probanden (nach Witt et al., 2012)

Die vorliegende Studie hat zum Ziel, die bereits genannten Probleme vorangegangener Untersuchungen zu minimieren. Die Problematiken seien hier noch einmal kurz zusammengefasst:

1. Die Studien wählten zum Teil sehr lange Intervalle zur Überprüfung des LZG (bis zu acht Wochen). In dieser Studie wurde ein Intervall von nur vier Wochen mit einer zwischenzeitlichen Testung nach einer Woche gewählt.
2. In anderen Arbeiten wurde das AV nur bei Patienten mit TLE untersucht oder nur bei Patienten mit hippocampaler Atrophie. In dieser Arbeit werden alle Epilepsiepatienten eingeschlossen.
3. Einigen Studien mangelt es an der Aufteilung nach der Lateralisation der Epilepsie. Auch dieser Aspekt soll hier berücksichtigt werden.
4. Eines der häufigsten Probleme der zuvor genannten Studien für die Untersuchung des AV ist das festgelegte Lernkriterium, dass für das Ausgangsmaterial erreicht werden muss. Infolgedessen erzielen die Studien inkonsistente Ergebnisse mit einer unklaren Unterteilung von „auffälligen“ und „unauffälligen“ Patienten in neuropsychologischen Standardtests.

Patienten mit außerhalb des Erwartungshorizonts liegenden Testergebnissen werden nachstehend als „auffällig“ und Patienten mit innerhalb der Normspanne liegenden Werten als „unauffällig“ bezeichnet. Diese Auftrennung ist notwendig, um eine Differenzierung nach Patienten mit und ohne AV vornehmen zu können.

Die Studie gliedert sich in zwei Teile. Im ersten Teil wird untersucht, ob signifikante Unterschiede in den neuropsychologischen Tests und der Untersuchung des LZG zwischen Epilepsiepatienten und gesunden Kontrollprobanden bestehen. Dieser erste Teil ist gerade in Hinblick auf die Betrachtung von AV notwendig. Er untersucht, ob die Stichproben von Patienten und gesunden Kontrollen vergleichbar sind und ob in Hinblick auf die Definition von AV die kurzfristige Abfrage unbeeinträchtigt bleibt.

Der zweite Teil beschäftigt sich durch einen Vergleich mit gesunden Probanden mit der Frage, ob AV bei Epilepsiepatienten existiert. Des Weiteren soll überprüft werden, in welchem Zeitrahmen (zwischen 30 Minuten bis einer Woche, einer Woche bis vier Wochen und 30 Minuten bis vier Wochen) und für welche Patientengruppen (unterteilt in „auffällige“ und „unauffällige“ Patienten) AV auftritt.

Die Unterteilung in „auffällige“ und „unauffällige“ „Patienten“ erfolgte anhand von Perzentilen und daraus errechneten Cut-off Werten der gesunden Probanden.

Für diesen zweiten Teil der Studie wurden die Teilnehmer, wie oben beschrieben, in zwei Gruppen aufgeteilt (zweiter Absatz dieses Abschnitts).

Hierbei werden das Anfallsgeschehen, die Anzahl der AED, das Vorliegen einer TLE, die Lateralisation der TLE, das Alter und das Geschlecht hinsichtlich des Einflusses auf das AV berücksichtigt. Durch die Auswahl von zwei verschiedenen Abfragezeitpunkten (nach einer Woche und nach vier Wochen; nur nach vier Wochen) stellt sich die Frage, ob die Abfrage nach einer Woche die Abfrage nach vier Wochen beeinflusst und damit auch die Gedächtnisleistung der zugeteilten Gruppen signifikant unterschiedlich ist. Abschließend bleibt zu überprüfen ob Patienten unabhängig von ihrer Testleistung in der neuropsychologischen Untersuchung, ein AV aufweisen. Die Testleistung wurde hierzu anhand einer Normgruppe in „auffällig“ und „unauffällig“ unterteilt.

3. Methode

3.1 Patienten und Probanden

Im Zeitraum von November 2009 bis Oktober 2010 nahmen insgesamt 120 Personen (90 Patienten, 30 gesunde Kontrollpersonen) an der Studie teil. Alle Teilnehmer unterzogen sich der neuropsychologischen Testung durch die Epileptologie der Universitätsklinik Bonn und einer telefonischen Befragung binnen einem Monat nach dem Test. Aus dem Patientenkollektiv und der gesunden Kontrollgruppe wurden zwei Subgruppen erstellt (siehe dazu Abschnitt 2.4).

3.1.1 Patienten

Es wurden insgesamt 90 Patienten im oben genannten Zeitraum untersucht. Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie waren zum einen, dass die Patienten noch keine für die Studie relevante Gehirnoperation hatten und zum anderen anhand von Anamnese, klinischer Untersuchung, MRT (Magnetresonanztomographie)- und EEG (Elektroenzephalographie)-Befunden die Epilepsie bestätigt vorlag. Bei zehn Patienten konnte bis zum Studienzeitpunkt keine Epilepsie diagnostiziert, jedoch auch nicht ausgeschlossen werden.

Sie wurden, aufgrund der sich darbietenden klinischen Symptomatik in das Patientenkollektiv mit objektivierter Epilepsie inkludiert. Es wurden alle Patienten mit einer Epilepsie, unabhängig von ihrer Lokalisation, zu der Studie gebeten.

Das Kollektiv bestand aus 40 Männern und 50 Frauen im Alter von 17 bis 77 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 39,26 Jahren und einer Standardabweichung (SD) von 14,76. Der IQ, der nach dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R) bestimmt wurde, lag im Durchschnitt bei 109,00 mit einer Standardabweichung von 12,57 mit einem Maximum bei 143 und einem Minimum bei 82.

Die Ursachen der Epilepsie der Patienten wurden wie folgt zusammengefasst: Bei 14 Personen lag eine limbische Enzephalitis zugrunde (15,6 %), 19 litten an einer Hippocampussklerose und/oder -atrophie (im Folgenden vereinfacht als HS bezeichnet) (21,1 %) und 57 zeigten andere Ursachen, wie tumoröse Ereignisse oder sie blieben ohne morphologisches Korrelat (63,3 %).

30 Patienten wurden mit einem Medikament (Monotherapie; 33,3 %) und 49 Patienten mit mehreren Medikamenten (Polytherapie; 54,4 %) therapiert. 11 Patienten wurden nicht medikamentös therapiert (12,2 %).

Die erste Gruppe mit 48 Patienten wurde nur einmal (vier Wochen) nach dem neuropsychologischen Test telefonisch kontaktiert und befragt. Die zweite Gruppe mit 42 Patienten wurde zweimal kontaktiert: Nach einer Woche und nach vier Wochen.

Die Daten über Anfälle während des Testzeitraumes wurden anhand von Anfallstagebüchern und Patientenberichten erhoben und ergaben, dass von den 42 Patienten der ersten Gruppe binnen der ersten Woche 27 anfallsfrei waren (64,3 %) und 15 Patienten Anfälle hatten (35,7 %). In den darauffolgenden drei Wochen berichteten neun Patienten (24 Patienten insgesamt; 57,1 %) von weiteren Anfällen; somit waren nur noch 18 Patienten anfallsfrei (42,9 %).

Von den 48 Patienten der zweiten Gruppe hatten 22 keine Anfälle (45,8 %), 26 Patienten berichteten über Anfälle im genannten Zeitraum (54,2 %). Die Seite der Läsion wurde mittels MRT oder EEG bestimmt.

Wie bereits erwähnt, konnte bei zehn Patienten die Diagnose Epilepsie im Untersuchungszeitraum durch MRT oder EEG nicht bestätigt werden. Sie wurden dennoch zu der Gruppe der Patienten dazu gezählt, durch die gebotenen klinischen Symptome. Weitere Untersuchungen zur Beschwerdesymptomatik nach Abschluss der Datenerhebung für die Studie blieben unbeachtet.

58 der 90 Patienten litten an einer TLE (64,4 %) und 22 weitere an einer Okzipital-, Frontal- oder einer anderen Form der Epilepsie (24,4 %). Bei 28 Patienten wurde keine MR (kurz für MRT)- Läsion gefunden (31,1 %), 55 zeigten ein morphologisches Korrelat im MR (61,1 %) und bei sieben Patienten wurde kein MR-Befund erhoben (7,8 %).

18 der temporalen Herdlokalisationen waren rechtsseitig (31 %), 25 linksseitig (43,1 %), 14 bilateral (24,1 %) und eine wurde nicht näher bezeichnet (1,7 %). Bei den 32 extratemporalen Herdbefunden zeigten sich drei mit rechtsseitiger Ausprägung (9,4 %), fünf mit linksseitiger (15,6 %), drei mit bilateraler (9,4 %) und bei 21 wurde die Lateralisation nicht näher bezeichnet (65,6 %). Das Anfallsmuster, dass aus den Epikrisen der jeweiligen Patienten entnommen wurde, gestaltet sich wie folgt: 54 Patienten litten an komplex partiellen Anfällen (60 %), 14 an primär generalisierten tonisch/klonischer Art (15,6 %), 30 an sekundär generalisierten (33,3 %) und 45 an einfach partiellen Anfällen (50 %), wobei Patienten auch verschiedene Anfallsarten parallel aufwiesen.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die klinischen Daten der Patienten. Tabelle 3 zeigt die entscheidenden demografischen Merkmale der jeweiligen Subgruppe. Die Ergebnisse waren nicht signifikant unterschiedlich.

Tabelle 2: Klinische Daten der Patienten (n: Anzahl der Patienten, SD: Standardabweichung)

Patientenkollektiv (n=90)	
Durchschnittsalter (Jahre)	39,26 (SD 14,76)
IQ	109 (SD 12,57)
Medikamente	
• Polytherapie	49
• Monotherapie	30
• keine	11
Ätiologie der Epilepsie	
• limbische Enzephalitis	14
• HS	19
• andere Ursachen	57
Lokalisation	
1.Temporallappen	58
• linksseitig	25
• rechtsseitig	18
• bilateral	14
• nicht näher bezeichnet	1
2.Andere	22
Anfallsmuster	
• komplex partiell	54
• primär generalisiert	14
• sekundär generalisiert	30
• einfach partiell	45

Tabelle 3: Demografische Merkmale Patienten

Merkmal	2 verzögerte Abfragen (n=48)	3 verzögerte Abfragen (n=42)
Geschlecht	weiblich:männlich 28:20	weiblich:männlich 22:20
Alter Mittelwert (SD)	40,81 (15,48) MIN: 18 MAX: 74	37,48 (13,86) MIN:17 MAX: 77
IQ Mittelwert (SD)	108,73 (12,57)	109,21 (12,72)
Ausbildungsdauer*	29 < 10 Jahre 17>10 Jahre	21 <10 Jahre 18> 10 Jahre

*fehlende Angaben

3.1.2 Probanden

Die Kontrollgruppe bestand aus 30 Probanden, die zum gegebenen Testzeitpunkt weder an Epilepsie noch an einer anderen neurologischen Erkrankung litten. Das Kollektiv wurde aus dem Freundes- und Verwandtenkreis der Autorin rekrutiert. Die objektive neuropsychologische Testung erfolgte wie bei den Patienten unter standardisierten Bedingungen. 19 männliche und 11 weibliche Personen gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und zur anonymisierten Darstellung ihrer Ergebnisse. Die Altersspanne betrug 21-79 Jahre mit einem Mittelwert von 34,9 und einer Standardabweichung von 15,80. Der IQ berechnete sich wie bei den Patienten aus dem HAWIE-R und zeigte einen Mittelwert von 118,23 bei einer Standardabweichung von 11,614 mit einem Maximum bei 145 und einem Minimum bei 100. Tabelle 4 zeigt die demografischen Merkmale der gesunden Kontrollgruppe für die jeweilige Subgruppe. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Tabelle 5 fasst noch einmal relevante Merkmale für die Patienten und die gesunden Kontrollen zusammen. Hinsichtlich der Ausbildungsdauer zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$), wobei ein höherer Anteil der Gesunden eine länger Ausbildung aufwies als die Patienten.

Weiterhin ist der IQ der Patienten signifikant schlechter ($p=0,001$) als der IQ der gesunden Kontrollen. Die Händigkeit ist ebenfalls signifikant unterschiedlich ($p=0,033$).

Tabelle 4: Demografische Merkmale Probanden

Merkmal	2 verzögerte Abfragen (n=14)	3 verzögerte Abfragen (n=16)
Geschlecht	weiblich:männlich 7:7	weiblich:männlich 12:4
Alter Mittelwert (SD)	36,57 (18,54) MIN: 21 MAX: 79	33,44 (13,42) MIN:21 MAX: 56
IQ Mittelwert (SD)	120,36 (11,68)	116,38 (11,60)
Ausbildungsdauer	4 < 10 Jahre 10>10 Jahre	3 <10 Jahre 13> 10 Jahre

Tabelle 5: Persönliche Angaben zu Patienten und gesunden Kontrollen

Patienten/gesunde Kontrollen		Alter	Ausbildung > 10 Jahre*	IQ	Geschlecht Häufigkeiten	Händigkeit**
Patienten	Mittelwert	39,26	0,41	109	40:50 90	rechts 75 (84,27 %)
	N	90	85**	86**		links 1 (1,12 %)
	SD	14,76	0,50	12,53		ambi 13 (14,61 %)
Gesunde Kontrollen	Mittelwert	34,90	0,77	118,23	19:11 30	rechts 27 (90 %)
	N	30	30	30		links 3 (10 %)
	SD	15,80	0,43	11,61		ambi 0
Insgesamt	Mittelwert	38,17	0,50	111,36	51:69 120	rechts 102
	N	120	115**	116**		links 4
	SD	15,08	0,50	12,94		ambi 13
Signifikanz		0,172	<0,001	0,001	0,46	0,033

*definiert: 0=<10 Jahre, 1=> 10 Jahre

**fehlende Angaben

3.2 Studiendesign

Alle Teilnehmer wurden gleichermaßen der neuropsychologischen Standarduntersuchung unterzogen. Diese Untersuchung wurde von den Mitarbeitern der Epileptologie der Universitätsklinik Bonn und der Studienleiterin selbst anhand einer zuvor festgelegten Standardisierung durchgeführt. Die Untersuchung besteht neben verbalen und nonverbalen Gedächtnistests aus der Testung von Aufmerksamkeit, Motorik, Sprache und Intelligenz. Im Verlauf wurden die Teilnehmer in einem Abstand von einer Woche und vier Wochen oder nur vier Wochen telefonisch kontaktiert. Die Zuordnung zu einer der beiden Gruppen (siehe Abschnitt 2.4) erfolgte randomisiert. Für die Testung des LZG wurde ein Fragebogen (siehe Anhang) erstellt. Die Normierung der Rohwerte wurde mittels Access 2003 vorgenommen. Die relevanten Teilnehmerdaten sowie die Ergebnisse der Telefoninterviewstudie wurden in einer Datenbank verwaltet.

3.2.1 Neuropsychologische Standardtestung

Als Bestandteil der prächirurgischen Epilepsiediagnostik und Epilepsiechirurgie in der Epileptologie der Universitätsklinik Bonn wird in der neuropsychologischen Diagnostik eine umfangreiche Testbatterie genutzt, die dem internationalen Standard entspricht und zugleich die Forderungen der Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsieherapie in Deutschland erfüllt (Silz, 2003).

Sie ist darauf ausgerichtet, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen, sowie verbal- und visuell-kognitive Verarbeitungs- bzw. Intelligenzfunktionen zu objektivieren.

Außerdem werden vorhandene Defizite und Reserven quantifiziert und anhand des kognitiven Leistungsprofils im individuellen Fall Lateralisations- bzw. Lokalisationshinweise bezüglich des epileptogenen Fokus abgeleitet.

Die Standardtestung der neuropsychologischen Abteilung der Epileptologie der Universitätsklinik Bonn wird bei jedem Patienten, der vor einer möglichen Operation steht oder zur genaueren Abklärung der bestehenden Beschwerdesymptomatik angewendet. Die Daten wurden retrospektiv so weit als möglich ergänzt.

Bei einigen Patienten konnten bestimmte Untersuchungen aufgrund von körperlichen Einschränkungen, wie beispielsweise eine geminderte Sehkraft und damit das Nichtvermögen zum Erkennen des Labyrinths oder der Figuren, nicht durchgeführt werden, oder es führten plötzlich eintretende klinische Verschlechterungen, wie zum Beispiel subjektives Unwohlsein, zum Abbruch der Testung. Dies war bei vier Patienten der Fall.

Im nächsten Abschnitt werden die einzelnen Testbestandteile näher erläutert. Besonderes Augenmerk wird auf die Testbestandteile gelegt, die für die vorliegende Studie von hoher Bedeutung waren. Die Reihenfolge der Darstellung repräsentiert die Testabfolge.

3.2.1.1 Allgemeine Fragen

Zu Beginn der Testung wurde jeder Teilnehmer unabhängig von seinem Gesundheitszustand nach aktuellen Beschwerden bezüglich der Gedächtnisleistung befragt. Weiterhin wurden Angaben zu schulischem Werdegang, aktuellem Beruf, familiären Vorgeschichte und aktuellen Medikation erfragt.

3.2.1.2 Bestimmung der Handdominanz (Oldfield, 1971)

Jeder Proband wurde anhand eines Fragebogens (siehe Anhang) zur Händigkeit befragt. Anhand der getroffenen Aussage wurde ein Lateralitätsindex berechnet der in der Neuropsychologie dazu dient, Teilleistungsstörungen einer Hemisphärendominanz zuzuordnen zu können.

3.2.1.3 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), Form A nach Helmstaedter et al. (1999) (Lux et al., 1999)

Dieser Test ist eine deutsche Version des Rey Auditory Verbal Learning Test und wurde für die vorliegende Studie wie nachstehend beschrieben durchgeführt.

Der Testleiter las dem Probanden jeweils 15 Substantive vor. Dieser Vorgang wurde fünfmal wiederholt.

Nach jeder Präsentation wurde der Proband aufgefordert, so viele Substantive wie möglich aus dieser Reihe zu wiederholen. Die Reihenfolge, in der der Proband die Wörter wiedergab, war dabei unerheblich. Mehrfachnennungen wurden als Perseverationen notiert. Diese ersten fünf Durchgänge dienten der Ermittlung der Lernkurve der Probanden. Nach dem fünften Durchgang wurde dem Teilnehmer eine weitere Liste mit neuen 15 Wörtern präsentiert (Interferenzliste). Er wurde aufgefordert, sich diese zu merken und direkt im Anschluss an eine nur einmalige Präsentation zu wiederholen. Anschließend sollte er die Substantive der ersten Wortliste, ohne diese noch einmal vorgelesen zu bekommen, erneut nennen. In den folgenden 30 Minuten wurde die neuropsychologische Testung mit weiteren Bestandteilen fortgesetzt.

Am Ende der Testung (dies entspricht in etwa 30 Minuten) wurde der Teilnehmer aufgefordert, die 15 Wörter der ersten Wortliste, ohne sie noch einmal gehört zu haben, erneut wiederzugeben. Abschließend wurde dem Teilnehmer eine Liste aus insgesamt 50 Wörtern präsentiert, aus denen die 15 Wörter der ersten Wortliste wiedererkannt werden sollten. Neben den 15 Wörtern der ersten Wortliste besteht die Liste aus den 15 Wörtern der zweiten Liste sowie Wörtern mit semantischer und phonematischer Ähnlichkeit zu beiden Listen.

3.2.1.4 Diagnosticum für Cerebralschäden DCS-R modifiziert nach Weidlich und Lamberti (Weidlich and Hillers, 1972)

Das figurale, non-verbale Gedächtnis wurde mit einer überarbeiteten Version des Diagnosticums für Cerebralschädigung (DCS, (Weidlich and Hillers, 1972), dem DCS-R (Helmstaedter et al., 1991) getestet. Der DCS testet verschiedene Funktionen. Dazu gehören die selektive Aufmerksamkeit, die figurale Wahrnehmung, die Gestaltsspeicherung, bzw. Merkfähigkeit, die Gestaltreproduktion und die Übertragung auf die motorische Ebene (Haug, 2007).

In diesem Testabschnitt muss der Proband mit fünf Holzstäbchen Figuren nachlegen. Insgesamt gibt es neun Figuren auf neun Karten, die dem Probanden hintereinander für jeweils zwei Sekunden gezeigt werden.

Die Figuren bestehen aus je fünf schwarzen Linien. Nachdem der Proband alle neun Figuren einmal gesehen hat, wurde er aufgefordert, so viele Figuren mit den Stäbchen nachzulegen wie möglich.

Falsche Figuren und Wiederholungen wurden ebenfalls notiert. Die Reihenfolge der Reproduktion der Figuren durch den Probanden spielte keine Rolle. Besonders wichtig war es, dem Probanden zu erklären, dass er in jedem Durchlauf alle Figuren, an die er sich noch erinnern kann, reproduzieren soll, auch die, die er im vorherigen Durchgang schon gelegt hatte. Insgesamt wurde dieser Vorgang fünfmal wiederholt. War der Proband in der Lage, bereits nach drei Durchgängen alle neun Figuren richtig nachzulegen, wurde der Test nach diesen drei Durchgängen beendet. Nach 30 Minuten wurden dem Probanden 30 verschiedene Figuren gezeigt.

Die Aufgabe bestand darin, die neun richtigen Figuren aus dem vorherigen Durchgang zu identifizieren. Der Testleiter notierte sich die gelegten Figuren auf einem Protokollbogen. Im DCS kommen verschiedene Fehler zum Tragen, die berechnet werden können. Hierzu zählen die falsche Reproduktion nach Form und Platzierung, sowie Perservationen (Wiederholung einer bereits reproduzierten Figur), die räumliche Drehung und Klappung der Figur sowie Erfindungszeichen.

3.2.1.5 EpiTrack (Lutz and Helmstaedter, 2005)

Der EpiTrack besteht aus sechs Untertests. Er dient dazu, kognitive Defizite durch die antiepileptische Medikation herauszufinden. Hier werden Aufmerksamkeitsdefizite und Konzentrationsprobleme geprüft, die mit daraus resultierender eingeschränkter exekutiver Funktion einhergehen. Dysfunktionen in den genannten Bereichen zeigen oft eine Verschlechterung in anderen kognitiven Bereichen. So beeinträchtigen Defizite in diesen Bereichen vor allem den Alltag bei der Erfüllung zeitlimitierter und komplexer Aufgaben. Die Untertests sind Versionen von bereits veröffentlichten Tests aus verschiedenen neuropsychologischen Testungen. Der Test dauert 12-15 Minuten bei gesunden Probanden und kann, je nach Beeinträchtigung der kognitiven Leistungen, auch länger dauern. Nachstehend werden kurz die einzelnen Subtests erläutert.

Den ersten Teil der Untersuchung bildet ein Interferenztest. Der Teilnehmer wird aufgefordert, die Zahlen eins und zwei in jeweils drei Reihen umgekehrt vorzulesen (112122 als 221211). Entscheidend ist die Zeit, die der Proband braucht, um die drei Reihen in dieser Weise korrekt vorzulesen.

Bei dem zweiten Test muss der Proband in Form A die Zahlen von 1 bis 25 ohne den Stift abzusetzen, nacheinander in aufsteigender Reihenfolge mit einem Stift verbinden. Es wird die Zeit, die der Teilnehmer dafür benötigt, gemessen. In einer zweiten Form B (dritter Test), wechseln sich Zahlen und Buchstaben ab (1-A-2-B-3-C usw.). Auch hier wird die Zeit ermittelt, die der Proband benötigt, um die Aufgabe zu erfüllen. Die Vorgehensweise ist analog der in Teil A. Der Test ermittelt psychomotorische Geschwindigkeit, Kurzzeitgedächtnis und kognitive Flexibilität (Lutz and Helmstaedter, 2005).

Der vierte Test zeigt eine labyrinthartige Struktur auf Papier. Die Aufgabe besteht darin, mit einem Stift aus der Mitte des Labyrinths so schnell wie möglich herauszufinden. Stoßen die Probanden auf eine „Sackgasse“, muss der „falsch“ gegangene Weg mit dem Stift zurückgegangen und der „richtige“ Weg erneut gesucht werden. Dieser Test ermittelt Geschwindigkeit und räumlich-zeitliche Antizipation und Planung.

Der fünfte Test dient der Überprüfung der Wortflüssigkeit. Der Proband wird aufgefordert, zu drei ihm vorgegebenen Buchstaben (L, P und S oder F, R und K) in jeweils 60 Sekunden so viele Wörter aufzuschreiben, wie ihm einfallen. Die Rechtschreibung wird hierbei nicht gewertet, auch die Art der Wörter (Nomen, Verben, Adjektive, Städte, Namen) spielt keine Rolle. Doppelt genannte Wörter zählen nur einfach. Für den Ergebnisteil wird die Summe der Wörter berechnet und mit „phonematischer Wortflüssigkeit“ kodiert.

Im letzten Test soll der Proband eine vorgegebene Zahlenspanne rückwärts wiedergeben. Nach jeder erfolgreich wiedergegebenen Zahlenspanne erhöht sich diese um eine weitere Zahl bis zu einem Maximum von acht Ziffern, dann ist der Test beendet. Auf jedem Level hat der Teilnehmer zwei Versuche mit zwei verschiedenen Zahlenreihen, jedoch mit der gleichen Anzahl an Ziffern. Notiert wird die vom Proband maximal richtig rückwärts wiedergegebene Zahlenspanne. Der Test gibt Auskunft über die verbale Gedächtnisspanne.

Die hier präsentierten Tests dienen als Prädiktor für eine globale kognitive Beeinträchtigung und sind im neuropsychologischen Klinikalltag gut und schnell umzusetzen. Wichtig ist zu beachten, dass die Interpretation der Ergebnisse gewissen Einschränkungen unterliegt.

In einer Studie von Lutz und Helmstaedter (Lutz and Helmstaedter, 2005) konnte eine positive Korrelation zwischen Depressionen und dem EpiTrack-Score gefunden werden. Dies muss kritisch betrachtet werden, da Epilepsiepatienten häufig an Depressionen leiden, die jedoch nur in einem Viertel der Fälle diagnostiziert werden (Ettinger et al., 2005).

3.2.1.6 *Motorische Sequenzierung*

In diesem Testabschnitt wurde der Teilnehmer dazu aufgefordert, dargebotene Handtätigkeiten (die flache Hand und Faust abwechselnd auf den Tisch, mit beiden Händen winken) uni- und/oder bimanuell zu wiederholen.

Das Ergebnis wurde vom Testleiter als „unauffällig“, „diskret“, „auffällig“ und „stark auffällig“ eingestuft. Dieser Test dient der Überprüfung der Koordination.

3.2.1.7 *Mehrfachwortwahltest Version B*

Der Mehrfachwortwahltest Version B (MWT-B) ist eine Version des Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztests nach Lehrl (Lehrl and Fischer, 1985). Er besteht aus 37 Zeilen mit jeweils fünf Wörtern. Nur eines der fünf Wörter jeder Zeile existiert im deutschsprachigen Raum. Alle anderen sind Wortgebilde, die einem tatsächlich existierenden Wort ähneln. Die Schwierigkeit der Wörter steigt mit jeder Zeile. Der MWT-B ist damit ein Screeningverfahren für die bildungsabhängige intellektuelle Leistungsfähigkeit und dient als Maß für die Allgemeinbildung und des Sprachverständnisses. Er kann auch zur Abschätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus bei leichten bis mittelschweren hirnor- ganisch bedingten Schädigungen eingesetzt werden.

Die Aufgabe des Probanden war es, das richtige Wort herauszufinden und durch Unterstreichen kenntlich zu machen. Sofern der Proband keines der Wörter aus einer Zeile kannte, sollte er raten. In jeder Zeile musste ein Wort markiert werden.

3.2.2 Testbatterie: Experimentelles Telefoninterview zum AV

Die Studie basierte auf einem eigens entworfenen Fragebogen. Dieser bestand aus Fragen zum Anfallsgeschehen, dem in der Klinik behandelnden Arzt, Geschlecht und Namen des Untersuchers der objektiven neuropsychologischen Testung. Des Weiteren wurden die oben beschriebenen Testinhalte und die dazugehörig getesteten Domänen ermittelt. Der Proband musste zusätzlich die während der Testung verwendeten Gegenstände bzw. Materialien aufsagen. Zum Abschluss wurde er aufgefordert, so viele Wörter aus der ersten Wortliste zu reproduzieren wie möglich. Die Leistungen in diesem freien Abruf wurden verwendet, um das AV von verbalen Gedächtnisinhalten zu untersuchen.

Anschließend wurden die 50 Wörter der Rekognitionsliste vorgelesen und der Teilnehmer musste erneut die Wörter der ersten Wortliste identifizieren. Ein randomisiertes Auswahlverfahren sortierte die Probanden in die beiden Gruppen: Die erste Gruppe wurde nach einer Woche und einem Monat telefonisch erneut befragt, die Personen der zweiten Gruppe nur nach einem Monat. Den Probanden wurden keine Ergebnisse am Telefon mitgeteilt, auf ein mögliches zweites Telefonat wurde ebenfalls nicht hingewiesen. So sollte erreicht werden, dass der Patient keine Möglichkeit hat, sich der Testsituation und ihren Inhalten noch einmal bewusst zu werden. Durch das randomisierte Auswahlverfahren der Personen ergab sich folgende Gruppenkonstellation: 42 Patienten wurden nach dem obigen Schema zweimal kontaktiert, 48 Patienten nur einmal. Die Ungleichverteilung bei den Patienten war durch Probleme bei der Erreichbarkeit der Patienten bedingt, auf die noch näher eingegangen werden soll. Ein analoges Verfahren wurde bei den gesunden Probanden angewendet. Hier wurden 16 Personen zweimal angerufen und 14 Personen einmal.

Die von den Teilnehmern getroffenen Aussagen wurden handschriftlich in einen dafür vorgesehenen Fragebogen eingetragen. Aufgrund unterschiedlicher Aussagen (z.B. bezeichneten einige die Domäne „Gedächtnis“ als „Merkfähigkeit“) musste der ausgefüllte Fragebogen in einer Access-Datenbank normiert werden.

Hierzu wurde von der Studienleiterin zuvor festgelegt, welche Aussagen als „richtig“ gewertet werden. (z.B. Materialnennung: korrekt waren beispielsweise die Bezeichnungen Stift = Kugelschreiber = Schreibgerät).

3.2.3 Problematik

Die Kontaktierung der Patienten erwies sich als schwierig. Das erste Telefonat nach einer Woche musste oft um weitere drei bis fünf Tage erweitert werden. Gründe hierfür waren eine schlechte Erreichbarkeit oder eine subjektive Allgemeinzustandsverschlechterung der Patienten. Einige Teilnehmer hatten am Telefon keine Zeit und erbaten ein Telefonat zu einem späteren Zeitpunkt.

Es wurde zudem von nur wenigen Patienten Anfallstagebücher geführt; die Angaben über das Anfallsgeschehen während des Untersuchungszeitraumes waren entsprechend in vielen Fällen eher ungenau. Eine weitere Schwierigkeit ergab sich in der Zuordnung des Anrufes zur richtigen Untersuchung in der Klinik: Da die Patienten während ihres Klinikaufenthaltes an verschiedenen Untersuchungen teilnahmen (computergestützte Testverfahren, MRT, EEG usw.), mussten am Telefon Hinweise auf die neuropsychologische Standarduntersuchung gegeben werden. Hierzu diente die Aussage: „Sie mussten sich jede Menge verschiedene Wörter merken“. Bei den meisten Patienten reichte diese Hilfestellung aus und sie konnten weitere Fragen zum Test adäquat beantworten. Einige konnten sich dennoch nicht an die Testung erinnern. Andere bezeichneten den Test als „lächerlich“ und die Ernsthaftigkeit bezüglich des Tests musste in Frage gestellt werden. Dies scheint ein weiteres Problem der Studie zu sein. Einige Patienten waren sich der Bedeutung des durchgeführten neuropsychologischen Tests nicht bewusst. Dies lag an der ihrer Meinung nach ungenügenden Aufklärung über die Verwendung und Bedeutung des Tests.

Teilnehmer, die nach einer Woche nicht zu erreichen waren, fielen automatisch in die Gruppe derer, die nur einmal nach vier Wochen angerufen werden. Somit musste keine Patienteneinwilligung verworfen werden. Nicht erreichbare Teilnehmer wurden aus der Studie ausgeschlossen. Andere erinnerten sich nicht an die unterschriebene Einverständniserklärung zu der Studie und hatten kein Interesse an der weiteren Teilnahme. Auch diese Patienten wurden exkludiert.

Die genannten Faktoren führten zu der Gruppendifferenz von 48 zu 42 Patienten. Einige der Teilnehmer, die zweimal kontaktiert wurden, erweckten den Eindruck, dass sich das Erinnerungsvermögen verbesserte, sobald die Patienten sich beim zweiten Anruf in einer für sie komfortableren Situation befanden. Dies waren jedoch Einzelfälle, die auf einer subjektiven Einschätzung des Anrufers basieren; sie fanden keine weitere Berücksichtigung und sind hier lediglich der Vollständigkeit halber aufgeführt. In der Komplettierung der Patientendatenbank erwiesen sich mangelnde Daten als Problem. Diese wurden ergänzt, jedoch nahmen einige Patienten aus den oben genannten Gründen nur unvollständig an der neuropsychologischen Testung teil. Insgesamt waren drei Patienten von dieser Problematik betroffen. Dies zeigte sich in fehlenden „EpiTrack-Scores“.

Die Rekrutierung der gesunden Probanden war unproblematisch. In Zusammenarbeit mit Verwandten, Bekannten und Freunden der Patienten ließ sich eine akzeptable Anzahl von gesunden Probanden ($n=30$) für die Teilnahme an der Studie finden. Die Erreichbarkeit und das Erinnern an die Testung waren nahezu komplikationslos, da die Probanden lediglich zur Teilnahme an der Studie kontaktiert wurden und vorab keine weiteren Untersuchungen durchliefen, sodass sie keine Probleme mit der Zuordnung des Tests zeigten.

3.3 Statistische Auswertungen

Die Verarbeitung und Analyse der ermittelten Testdaten wurde mittels des Programms PAWS Statistic 18.0 (ehemals SPSS) für Windows/Mac durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde bei $\alpha=0,05$ festgelegt. Der Vergleich neuropsychologischer Ergebnisdaten von Patienten und Probanden erfolgte anhand des t-Tests für unabhängige Stichproben.

Hieran schloss sich eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) an, um alle Mittelwerte der durchgeführten Tests in den Untergruppen (Patient/Proband) auf signifikante Unterschiede zu prüfen. Für die Überprüfung von Korrelationen wurde der Pearson Korrelationskoeffizient verwendet. Für den zweiten Untersuchungsabschnitt dieser Studie wurden neben den oben genannten Tests auch allgemeine lineare Modelle mit Testwiederholungen verwendet, um die unterschiedlichen Testzeitpunkte genauer zu betrachten. Um den Einfluss verschiedener Faktoren, wie Alter, Geschlecht oder Pathologien, auf das AV zu untersuchen, wurden Kreuztabellen verwendet.

4. Ergebnisse

Im ersten Teil der Ergebnisdarstellung werden die Daten der neuropsychologischen Standarduntersuchung präsentiert. Sie beinhalten die Ergebnisse im VLMT, dem DCS und dem EpiTrack von Patienten und gesunden Probanden. Ebenso werden Korrelationen der einzelnen Testergebnisse untereinander dargestellt.

In einem weiteren Teil erfolgt die Ergebnisdarstellung des VLMT für Kurz- und Langzeitergebnisse und die Präsentation der Unterschiede zwischen Patienten und Probanden. Anschließend wird die Berechnung des AV mittels VLMT anhand der verbalen Gedächtnisleistung präsentiert. Hierfür wird ein Gruppensplitting anhand der Testzeitpunkte vorgenommen. Dies diente dazu, den Einfluss der zusätzlichen Abfrage nach einer Woche auf das verbale Gedächtnis zu überprüfen.

4.1 Neuropsychologische Standarduntersuchung

4.1.1 Eckdaten der neuropsychologischen Untersuchung

Tabelle 6: Eckdaten der Neuropsychologischen Untersuchung

Patienten/gesunde Kontrollen		Lernkapazität [VLMT]	Verzögerte Abfrage (30 Minuten) [VLMT]	Aufmerksamkeits-/Exekutivfunktion EpiTrack	Figurale Gedächtnisleistung dcs15*
Patient	Mittelwert	12,39	10,68	29,0	19,07
	N	90	90	88	75
	SD	2,32	3,65	5,22	7,38
Gesunde Kontrollen	Mittelwert	12,67	11,67	32,20	29,13
	N	30	30	30	30
	SD	2,19	2,93	4,21	10,98
Insgesamt	Mittelwert	12,46	10,92	29,81	21,94
	N	120	120	118	105
	SD	2,28	3,50	5,16	9,66
	Signifikanz	0,555	0,138	0,003	<0,001

*Summe aus Durchgang 1-5 im DCS

Tabelle 6 präsentiert wichtige Ergebnisse der neuropsychologischen Standarduntersuchung. Im Bereich des Verbalgedächtnisses zeigten sich weder in der Lernkapazität (Dg1-5) noch in der verspäteten Abfrage nach 30 Minuten (Dg 7) signifikante Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollen. Dies ist eine wichtige Voraussetzung zur Prüfung des AV. Lediglich im figuralen Gedächtnis (Lernleistung: dcs Dg1-5) und in den Aufmerksamkeits-/ Exekutivfunktionen (EpiTrack) ließen sich signifikante Unterschiede eruieren. Patienten zeigten im EpiTrack und in der Prüfung des figuralen Gedächtnis (dcs15) verringerte Leistungen gegenüber den gesunden Kontrollen.

Die Nullhypothese N_0 : „Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und gesunden Probanden“ kann in den genannten Bereichen jeweils auf einem Signifikanzniveau von $p=0,003$ und $p<0,001$ abgelehnt werden.

Tabelle 7: Interkorrelationen zwischen den neuropsychologischen Maßen

		Korrelationen				
					Lernkapazität [VLMT]	Verzögerte Abfrage (30 Minuten) [VLMT]
IQ	Korrelation nach Pearson	1	0,349**	0,430**	0,283**	0,233*
	Signifikanz (2-seitig)		<0,001	<0,001	0,002	0,012
	N	116	102	115	116	116
dcs15	Korrelation nach Pearson	0,349**	1	0,528**	0,505**	0,520**
	Signifikanz (2-seitig)	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001
	N	102	105	103	105	105
EpiTrack	Korrelation nach Pearson	0,430**	0,528**	1	0,437**	0,348**
	Signifikanz (2-seitig)	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001
	N	115	103	118	118	118
Lernkapazität [VLMT]	Korrelation nach Pearson	0,283**	0,505**	0,437**	1	0,790**
	Signifikanz (2-seitig)	0,002	<0,001	<0,001		<0,001
	N	116	105	118	120	120
Verzögerte Abfrage (30 Minuten) [VLMT]	Korrelation nach Pearson	0,233*	0,520**	0,348**	0,790**	1
	Signifikanz (2-seitig)	0,012	<0,001	<0,001	<0,001	
	N	116	105	118	120	120

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 7 zeigt die Korrelationen zwischen dem Intelligenzquotienten nach dem MWT-B (IQ), dem figuralen Gedächtnis (Lernleistung: dcs Dg1-5), der Testung von Konzentration, Aufmerksamkeit, Schnelligkeit und Auffassungsvermögen (EpiTrack) und dem verbalen Gedächtnis (Lernkapazität und „Verzögerte Abfrage“ nach 30 Minuten; VLMT) für Patienten und gesunde Probanden.

In allen Bereichen konnte für Patienten und Probanden ein signifikanter Zusammenhang zwischen den oben genannten Parametern verzeichnet werden: Schlechte bzw. gute Ergebnisse in einem der Tests korrelieren stark positiv mit einem schlechten bzw. guten Ergebnis in einem der anderen Tests. Die geringste Korrelation (0,233 nach Pearson) zeigte sich zwischen dem geschätzten IQ und der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten.

4.1.2 Ergebnisse des VLMT mit freier Abfrage nach Standardintervall (30 Minuten) und in der Langzeitabfrage

Tabelle 8: Ergebnisse im VLMT in der neuropsychologischen Standarduntersuchung und in der Telefoninterviewabfrage

Patienten/gesunde Kontrollen		Lernkapazität [VLMT]	Verzögerte Abfrage (30 Minuten) [VLMT]	Verzögerte Abfrage (eine Woche) [VLMT]	Verzögerte Abfrage (vier Wochen) [VLMT]
Patienten	Mittelwert	12,39	10,68	5,42	3,72
	N	90	90	42	90
	SD	2,32	3,65	3,54	3,61
Gesunde Kontrollen	Mittelwert	12,67	11,67	7,25	6,53
	N	30	30	16	30
	SD	2,19	2,93	3,61	3,98
Insgesamt	Mittelwert	12,46	10,92	5,79	4,43
	N	120	120	58	120
	SD	2,28	3,50	3,64	3,89
	Signifikanz	0,555	0,138	0,067	<0,001

In Tabelle 8 sind die Mittelwerte von Patienten und gesunden Probanden zum verbalen KZG und LZG dargestellt. Die Ermittlung von signifikanten Unterschieden zu den jeweiligen Testzeitpunkten erfolgte durch eine einfaktorielles Varianzanalyse (ANOVA). Zur Überprüfung des LZG wurde die verbale Gedächtnisleistung mittels der Ergebnisse des freien Abrufes im VLMT ermittelt.

Der erste direkte und der zweite verzögerte Abruf nach 30 Minuten fanden während der neuropsychologischen Untersuchung statt. Die Lernkapazität spiegelt die Anzahl der wiedergegebenen Wörter nach dem fünften Lerndurchgang wieder. Der verzögerte Abruf nach 30 Minuten ist Durchgang sieben im VLMT.

Die verzögerte Abfrage nach vier Wochen war der freie Abruf der Wörter aus dem VLMT im Telefoninterview.

Es wurde lediglich in der Abfrage nach vier Wochen ein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen zwischen Patienten und gesunden Probanden ermittelt ($p < 0,001$). Ob dieser Unterschied auch als AV im Sinne einer gesteigerten Vergessensrate zu werten ist, oder ob lediglich die absolute Anzahl der wiedergegebenen Wörter unterschiedlich war, wird im zweiten Teil dieser Arbeit untersucht.

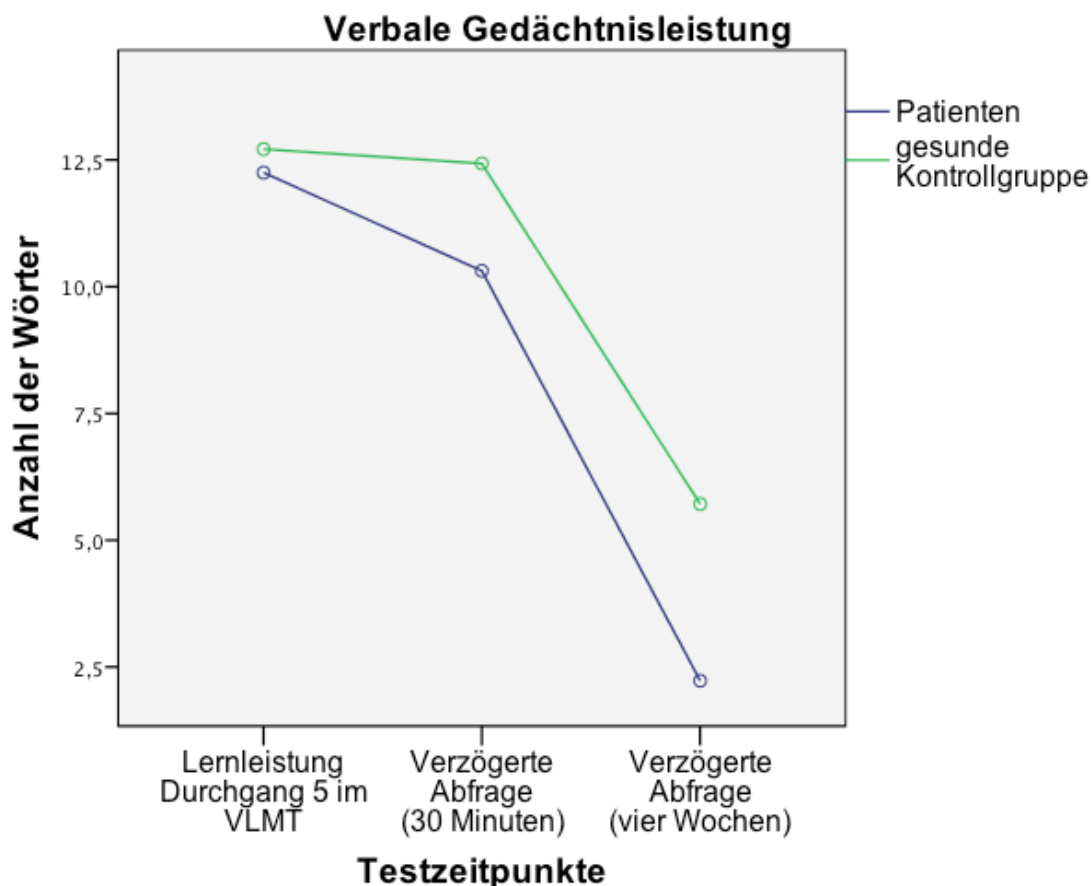


Abbildung 6: Verbale Gedächtnisleistung der Subgruppe mit zwei verzögerten Testzeitpunkten

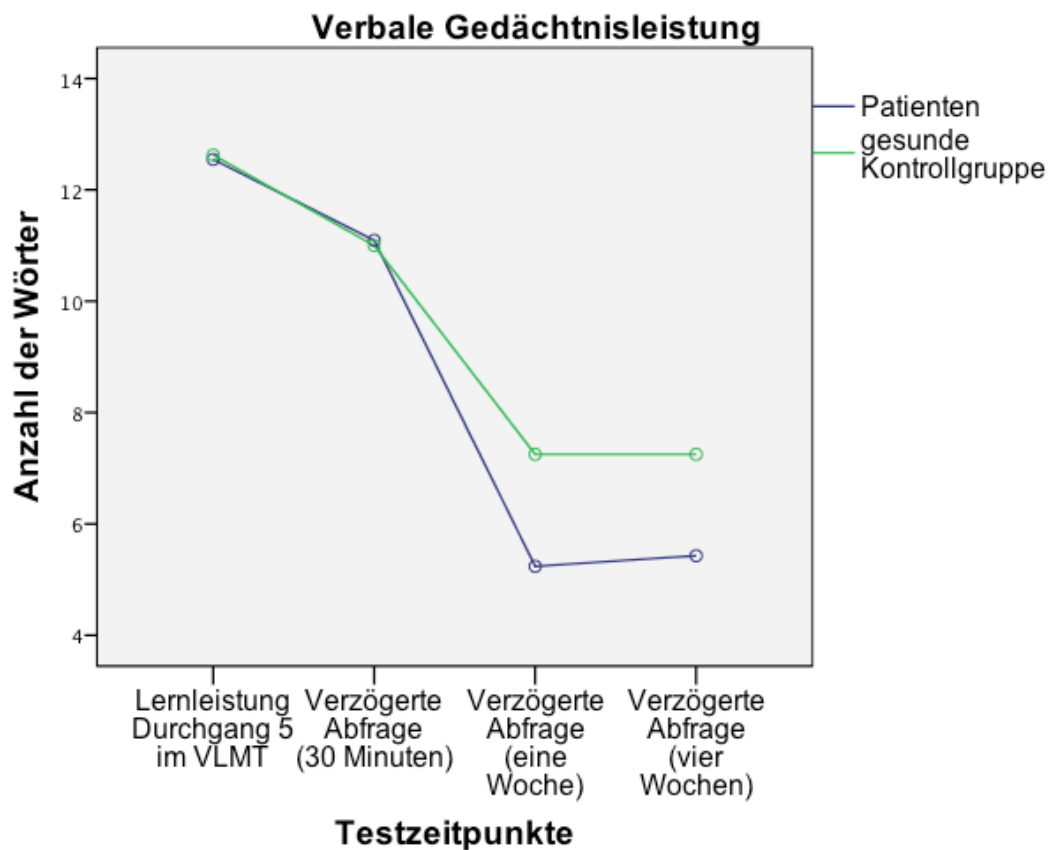


Abbildung 7: Verbale Gedächtnisleistung der Subgruppe mit drei verzögerten Testzeitpunkten

Die Abbildungen 6 und 7 verdeutlichen die Ergebnisse aus Tabelle 8. Die Epilepsiepatienten konnten sich nach einer Woche an durchschnittlich 5,42, die gesunden Kontrollen an durchschnittlich 7,25 Wörter der Wortliste erinnern. Diese Differenz erreichte kein Signifikanzniveau ($p=0,067$). Nach vier Wochen konnten die Patienten noch 3,72 Wörter wiedergeben, die gesunden Kontrollen konnten sich an 6,53 Wörter erinnern. Diese Differenz war signifikant ($p<0,001$).

4.2 Langzeitgedächtnisergebnisse zum AV

In diesem Abschnitt wurde überprüft, welche Patienten mit Epilepsie AV zeigen, welche klinischen Parameter, wie Anfälle oder Medikamente, und welche anderen Faktoren, wie Alter, Ausbildung und Geschlecht, das AV beeinflussen. Als Referenzwerte zur Ermittlung des AV wurden die entsprechenden Werte der gesunden Kontrollgruppe eingesetzt. Hierzu dienten die Anzahl der korrekt wiedergegebenen Wörter in der Telefonabfrage (nach einer Woche und nach einem Monat) in Bezug auf die Anzahl der korrekt wiedergegebenen Wörter nach Standardintervall (30 Minuten) im VLMT. Die Wörter, die in der Telefonabfrage wiedergegeben wurden, mussten aus der VLMT-Liste A stammen. Die Variable VLMT30-1 steht für die prozentual richtig wiedergegebenen Wörter nach einer Woche in Bezug auf die Abfrage nach 30 Minuten. Die Variable VLMT30-4 steht analog für den prozentualen Anteil der richtig wiedergegebenen Wörter nach vier Wochen in Bezug auf die Abfrage nach 30 Minuten und wurde für die Subgruppe mit vier Testzeitpunkten berechnet. Die Berechnung bezieht sich immer auf die Abfrage nach 30 Minuten, da nach der Definition des AV erst danach Beeinträchtigungen der Gedächtnisleistungen auftreten (Fitzgerald et al. 2010).

$$VLMT\ 30-1: \frac{\text{Verzögerte Abfrage nach 1 Woche}}{\text{Verzögerte Abfrage nach 30 Minuten}} \times 100$$

$$VLMT\ 30-4: \frac{\text{Verzögerte Abfrage nach 4 Wochen}}{\text{Verzögerte Abfrage nach 30 Minuten}} \times 100$$

Zur Berechnung des AV bei den Patienten wurde das 7. Perzentil der gesunden Vergleichsgruppe gewählt. Dies bedeutet, dass 93% der Vergleichsgruppe in Bezug auf das AV ein besseres Ergebnis erzielt haben. Das 7. Perzentil entspricht dem Mittelwert abzüglich einer 1,5-fachen Standardabweichung.

Hieraus ergaben sich für die jeweiligen Untergruppen mit zwei oder drei Testzeitpunkten die folgenden Cut-Off-Werte.

Tabelle 9: Cut-Off Werte für AV anhand Daten der gesunden Kontrollgruppe mit zwei Testzeitpunkten

		Verzögerte Abfrage nach 30	
		Minuten[VLMT]	VLMT 30-4
N		14	14
Perzentile	7	8,00	12,5

Es ergibt sich für die Patienten ein Cut-Off-Wert von 12,5 %, wonach ein Verlust an gemerkten Wörtern von mehr als 87,5 % als AV nach vier Wochen gewertet wurde.

Demnach zeigten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen 23 Patienten (47,9 %) mit 2 Testzeitpunkten ein AV und 25 Patienten (52,1 %) nicht.

Tabelle 10: Mittelwert und Standardabweichung der gesunden Kontrollen und die daraus folgende Berechnung des AV für Patienten mit zwei Testzeitpunkten

Patienten mit 2 Testzeitpunkten	
VLMT 30-4 m(SD) der Kontrollgruppe	43,27 (24,48)
Prozentualer Verlust → AV	>87,5 %
AV nach vier Wochen	23 (47,9 %)
Kein AV	25 (52,1 %)

Tabelle 10 zeigt den Mittelwert und die dazugehörige Standardabweichung der gesunden Kontrollgruppe mit zwei Testzeitpunkten als Referenzwerte zur Berechnung der daraus resultierenden prozentualen Verluste.

Tabelle 11: Cut-Off Werte für AV anhand Daten der gesunden Kontrollgruppe mit 3 Testzeitpunkten

		Verzögerte Abfrage nach 30		
		Minuten [VLMT]	VLMT30-1	VLMT 30-4
N		16	16	16
Perzentile	7	5,38	33,3	17,91

Es ergibt sich für die Patientengruppe mit zwei Testzeitpunkten ein Cut-Off-Wert von 33,3 %, wonach ein Verlust an gemerkten Wörtern von mehr als 66,7 % als AV nach einer Woche gewertet wurde. Für die Abfrage nach vier Wochen ergibt sich ein Cut-Off-Wert von 17,91 %, wonach ein Verlust von mehr als 82,09 % als AV in dieser Gruppe gewertet wurde.

Von den Patienten mit drei Testzeitpunkten zeigten sieben Patienten (16,7 %) im Vergleich zu den gesunden Kontrollen ein AV und 35 Patienten (83,3 %) kein AV nach einer Woche.

Nach vier Wochen zeigten ebenfalls sieben Patienten (16,7 %) im Vergleich zu den gesunden Kontrollen ein AV und 35 Patienten (83,3 %) kein AV.

Tabelle 12: Mittelwert und Standardabweichung der gesunden Kontrollen und die daraus folgende Berechnung des AV für Patienten mit zwei Testzeitpunkten

Patienten mit 3 Testzeitpunkten	
VLMT 30-4	61,76 (23,46)
m(SD) der Kontrollgruppe (%)	
Prozentualer Verlust → AV	>82,09 %
AV nach vier Wochen	7 (16,7 %)
Kein AV nach vier Wochen	35 (83,3 %)
<hr/>	
VLMT 30-1	65,32 (21,05)
m (SD) der Kontrollgruppe (%)	
Prozentualer Verlust → AV	> 66,7 %
AV nach einer Woche	7 (16,7 %)
Kein AV nach einer Woche	35 (83,3 %)

In Tabelle 12 sind der Mittelwert und die Standardabweichung der gesunden Kontrollen mit drei Testzeitpunkten für die Variable VLMT30-4 und VLMT30-1 zur Berechnung des AV für die Patienten mit drei Testzeitpunkten angegeben.

Das AV wurde für diese Subgruppe mit der zusätzlichen Abfrage nach einer Woche getrennt untersucht, da gezeigt werden konnte, dass die zusätzliche Abfrage nach einer Woche einen signifikanten Einfluss auf die Abfrage nach vier Wochen hatte: Patienten mit einer zusätzlichen Abfrage nach einer Woche profitierten von dieser Abfrage. Sie erzielten in der Abfrage nach vier Wochen ein signifikant besseres Ergebnis als die Subgruppe mit nur zwei Testzeitpunkten. Sowohl die absolute Anzahl der wiedergegebenen Wörter als auch die prozentuale Merkfähigkeit zeigten sich signifikant besser bei den Patienten mit drei Testzeitpunkten, als die bei den Patienten mit nur zwei Testzeitpunkten ($p < 0,001$, $p < 0,001$). Die Gruppen wurden bei den folgenden Betrachtungen getrennt berechnet, da die Ergebnisse der Gruppe mit drei verzögerten Abfragen signifikant gegenüber der Gruppe mit nur zwei verzögerten Abfragen erhöht waren.

Tabelle 13 zeigt die signifikant bessere Leistung der Patienten mit drei Testzeitpunkten in der verzögerten Abfrage nach vier Wochen im Vergleich zu den Patienten mit zwei Testzeitpunkten.

Tabelle 13: VLMT Ergebnisse für die Patienten mit zwei und mit drei Testzeitpunkten

VLMT	Alle (n=90)	2 Testzeitpunkte (n=48)	3 Testzeitpunkte (n=42)	Signifikanz
Lernkapazität [VLMT]	12,39	12,25 (2,4)	12,55 (2,23)	0,544
Mittelwert (SD)	(2,32)			
Verzögerte Abfrage (30 Minuten) [VLMT]	10,68	10,31 (3,73)	11,1 (3,55)	0,311
Mittelwert (SD)	(3,65)			
Verzögerte Abfrage (vier Wochen) [VLMT]	3,02 (3,16)	2,23 (2,49)	5,43 (3,96)	<0,001
Mittelwert (SD)				
VLMT 0-30	84,45	82,64 (23,17)	86,53 (22,29)	0,420
Mittelwert (SD)	(22,72)			
VLMT 30-4	31,89	21,38 (23,99)	43,9 (26,21)	<0,001
Mittelwert (SD)	(27,35)			

4.2.1 Einfluss verschiedener Faktoren auf das AV

In den folgenden Kreuztabellen sind jeweils die Berechnung für die Patienten mit drei Testzeitpunkten nach einer Woche sowie die Berechnungen für beide Subgruppen nach vier Wochen dargestellt. Die jeweiligen Cut-off-Werte für die Abfrage nach vier Wochen wurden für beide Subgruppen separat berechnet.

Tabelle 14: Ausbildung und AV

		AV nach einer Woche (3 Testzeitpunkte)			AV nach vier Wochen (2 und 3 Testzeitpunkte)			
		nein	ja	Gesamt	nein	ja	Gesamt	
Ausbildung	< 10 Jahre	Anzahl	17	4	21	28	22	50
		Anteil	81,00 %	19,00 %	100,00 %	56,00 %	44,00 %	100,0 %
	> 10 Jahre	Anzahl	15	3	18	28	7	35
		Anteil	83,00 %	16,70 %	100,00 %	80,00 %	20,00 %	100 %
Gesamt		Anzahl	32	7	39	56	29	85**
		Anteil	82,00%	17,90%	100,00 %	65,90 %	34,10 %	100 %
Signifikanz		einseitig	0,591		einseitig	0,018		

* < 10 Jahre: Hauptschule oder Realschule, >10 Jahre: Abitur

**fehlende Angaben

Im Zusammenhang mit der Dauer der Ausbildung eines Teilnehmers lässt sich in der Gruppe mit drei Testzeitpunkten keine Signifikanz für das Auftreten eines AV nach einer Woche zeigen. Die Analyse des AV ergab in beiden Gruppen nach vier Wochen einen einseitig signifikanten Unterschied. Patienten mit weniger als 10 Jahren Schulausbildung zeigten häufiger ein AV als jene mit einer länger andauernden Ausbildung (44,00 % vs. 20,00 %; $p=0,018$).

Tabelle 15: TLE und AV

		AV nach einer Woche (3 Testzeitpunkte)			AV nach vier Wochen (2 und 3 Testzeitpunkte)			
		nein	ja	Gesamt	nein	ja	Gesamt	
TLE	nein	Anzahl	16	3	19	24	8	32
		Anteil	84,20 %	15,80 %	100,00 %	75,00 %	25,00 %	100,00 %
	ja	Anzahl	19	4	23	36	22	58
		Anteil	82,60 %	17,40 %	100,00 %	62,10 %	37,90 %	100,00 %
Gesamt		Anzahl	35	7	42	60	30	90
		Anteil	83,30 %	16,70 %	100,00 %	66,70 %	33,30 %	100,00 %
Signifikanz	einseitig		0,612		einseitig	0,156		

Das Vorliegen einer TLE zeigte in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 16: TLE linksseitig vs. rechtsseitig und AV

		AV nach einer Wo- che (3 Testzeitpunkte)			AV nach vier Wo- chen (2 und 3 Testzeit- punkte)			
		nein	ja	Gesamt	nein	ja	Gesamt	
TLE	ja	Anzahl	5	1	6	13	12	25
		Anteil	83,30 %	16,70 %	100,00 %	52,00 %	48,00 %	100,00 %
	nein	Anzahl	30	6	36	47	18	65
		Anteil	83,30 %	16,70 %	100,00 %	72,30 %	27,70 %	100,00 %
Gesamt		Anzahl	35	7	42	60	30	90
		Anteil	83,30 %	16,70 %	100,00 %	66,70 %	33,30 %	100,00 %
Signifikanz	einseitig		0,691		einseitig	0,058		

Das Vorliegen einer linksseitigen TLE hat in diesen Gruppen keine signifikante Relevanz für das AV.

Tabelle 17: Anfälle und AV

		AV nach einer Woche (3 Testzeitpunkte)			AV nach vier Wochen (2 und 3 Testzeitpunkte)			
		nein	ja	Gesamt	nein	ja	Gesamt	
Anfälle	nein	Anzahl	13	5	18	25	15	40
		Anteil	72,20 %	27,80 %	100,00 %	62,50 %	37,50 %	100,00 %
	ja	Anzahl	22	2	24	35	15	50
		Anteil	91,70 %	8,30 %	100,00 %	70,00 %	30,00 %	100,00 %
Gesamt	Anzahl	35	7	42	60	30	90	
	Anteil	83,30 %	16,70 %	100,00 %	66,70 %	33,30 %	100,00 %	
Signifikanz	einseitig	0,105			einseitig	0,299		

Das Auftreten von Anfällen änderte die Ergebnisse der Langzeitgedächtnisuntersuchung in den Gruppen nicht signifikant.

Tabelle 18: Polytherapie vs. Monotherapie und AV

		AV nach einer Woche (3 Testzeitpunkte)			AV nach vier Wochen (2 und 3 Testzeitpunkte)			
		nein	ja	Gesamt	nein	ja	Gesamt	
Medikamentöse Therapie	Monotherapie	Anzahl	14	4	18	19	11	30
		Anteil	77,80 %	22,20 %	100,00 %	63,30 %	36,70 %	100,00 %
	Polytherapie	Anzahl	18	3	21	32	17	49
		Anteil	85,70 %	14,30 %	100,00 %	65,30 %	34,70 %	100,00 %
Gesamt		Anzahl	32	7	39	51	28	79*
		Anteil	82,10 %	17,90 %	100,00 %	64,60 %	35,40 %	100,00 %
Signifikanz		einseitig	0,409			einseitig	0,523	

* fehlende Angaben

Die Einnahme eines oder mehrerer Medikamente beeinflusste die Ergebnisse nicht signifikant.

Tabelle 19: Geschlecht und AV

			AV nach einer Woche (3 Testzeitpunkte)		Gesamt	AV nach vier Wochen (2 und 3 Testzeitpunkte)		Gesamt
			nein	ja		nein	ja	
Geschlecht weiblich	Anzahl		19	3	22	37	13	50
	Anteil		86,40 %	13,60 %	100,00 %	74,00 %	26,00 %	100,00 %
männlich	Anzahl		16	4	20	23	17	40
	Anteil		80,00 %	20,00 %	100,00 %	57,50 %	42,50 %	100,00 %
Gesamt	Anzahl		35	7	42	60	30	90
	Anteil		83,30 %	16,70 %	100,00 %	66,70 %	33,30 %	100,00 %
Signifikanz	einseitig		0,444			einseitig 0,077		

Die Zugehörigkeit zu einem bestimmten Geschlecht beeinflusste das Vorhandensein eines AV nicht signifikant.

Tabelle 20: HS und AV

		AV nach einer Woche (3 Testzeitpunkte)			AV nach vier Wochen (2 und 3 Testzeitpunkte)			
		nein	ja	Gesamt	nein	ja	Gesamt	
HS	nein	Anzahl	28	5	33	49	22	71
		Anteil	84,80 %	15,20 %	100,00 %	69,00 %	31,00 %	100,00 %
	ja	Anzahl	7	2	9	11	8	19
		Anteil	77,80 %	22,20 %	100,00 %	57,90 %	42,10 %	100,00 %
Gesamt	Anzahl	35	7	42	60	30	90	
	Anteil	83,30 %	16,70 %	100,00 %	66,70 %	33,30 %	100,00 %	
Signifikanz	einseitig	0,472			einseitig 0,258			

Das Vorliegen einer HS zeigte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu anderen Pathologien.

Abbildung 8 zeigt die Anzahl der gemerkten Wörter, aufgelistet nach Krankheitsbild. Bei den Patienten mit HS waren sowohl die Lernkapazität als auch die Abfragen nach 30 Minuten und nach vier Wochen signifikant schlechter als die der gesunden Kontrollen. Patienten mit HS konnten sich nach vier Wochen noch an 1,4 Wörter erinnern - im Vergleich: 5,79 Wörter erinnerten der gesunden Kontrollen ($p=0,001$).

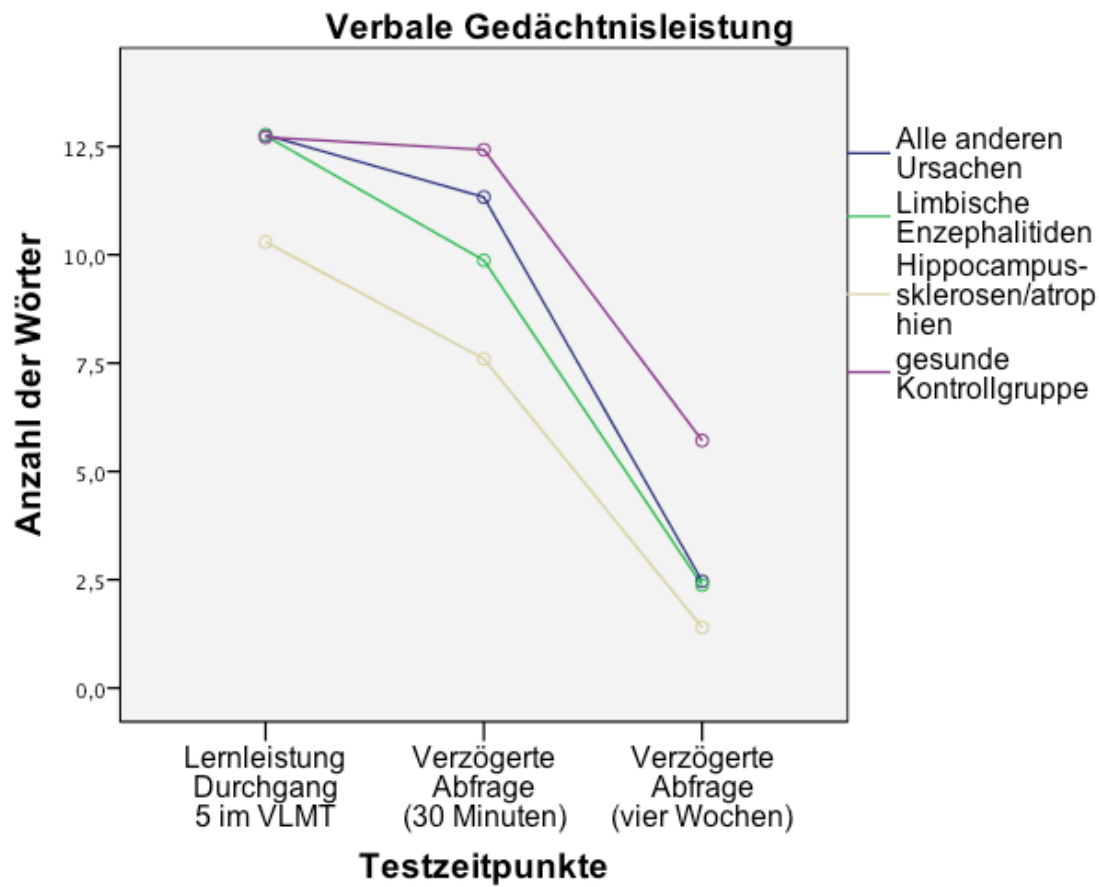


Abbildung 8: Verbale Gedächtnisleistung der einzelnen Ätiologien

Patienten mit HS konnten sich nach einer Woche noch an 2,89 vs. 7,25 Wörter erinnern ($p=0,004$) und nach vier Wochen an 3,11 vs. 7,25 Wörter ($p=0,014$).

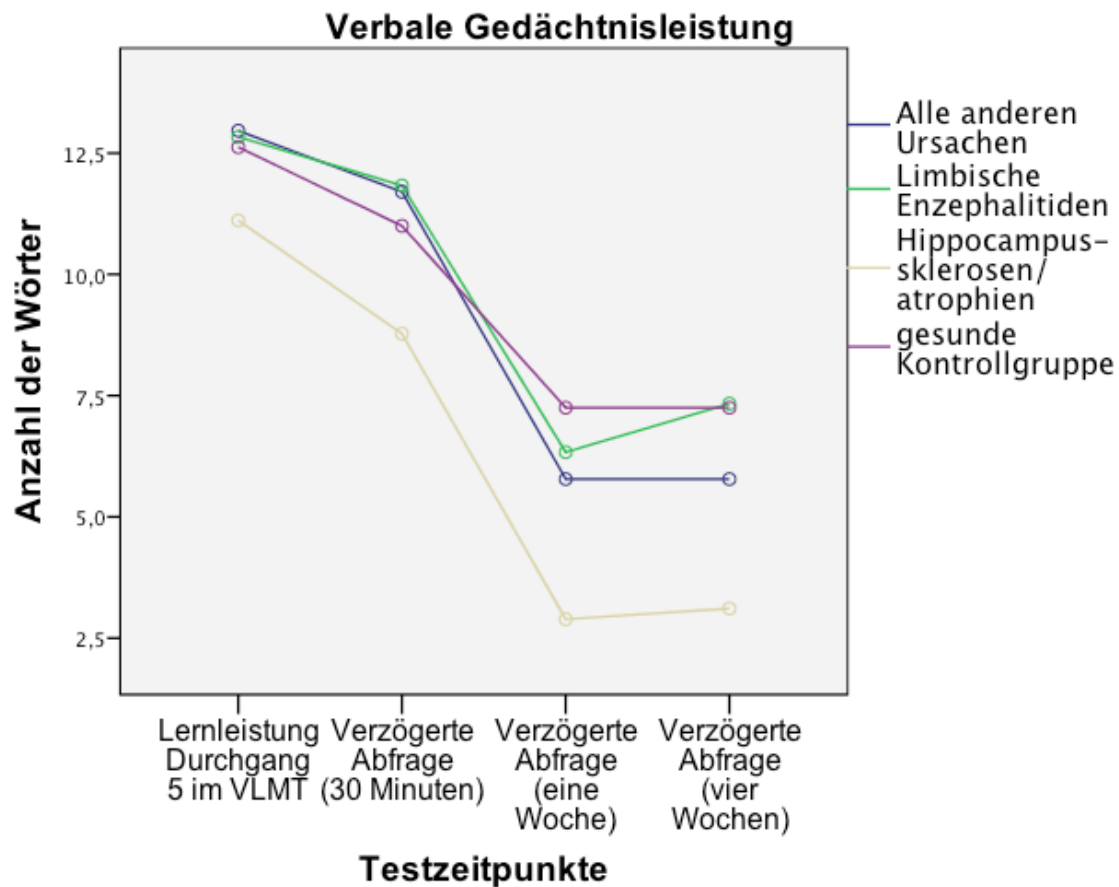


Abbildung 9: Verbale Gedächtnisleistung der einzelnen Ätiologien

Der Einfluss des Alters auf das Langzeitgedächtnis wurde mit den Ergebnissen des Zeitpunkts nach vier Wochen ermittelt, um eine ausreichende Stichprobenanzahl in den jeweiligen Alterskategorien zu gewährleisten. Analog wurde für die danach folgende Betrachtung von "auffälligen" und "unauffälligen" Patienten in der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten verfahren.

Tabelle 21: Alter und AV

			AV		Gesamt
			nein	ja	
Alterskategorien	17-30	Anzahl	24	9	33
		Anteil	72,7 %	27,3 %	100,0 %
	31-40	Anzahl	12	5	17
		Anteil	70,6 %	29,4 %	100,0 %
	41-50	Anzahl	18	5	23
		Anteil	78,3 %	21,7 %	100,0 %
	51-60	Anzahl	2	6	8
		Anteil	25,0 %	75,0 %	100,0 %
	61-70	Anzahl	3	2	5
		Anteil	60,0 %	40,0 %	100,0 %
	71-77	Anzahl	1	3	4
		Anteil	25,0 %	75,0 %	100,0 %
Gesamt		Anzahl	60	30	90
		Anteil	66,7 %	33,3 %	100,0 %
Signifikanz		einseitig	0,042		

Die Betrachtung von verschiedenen Alterskategorien zeigt einen signifikanten Unterschied in der Langzeitgedächtnisabfrage ($p=0,042$). Die nachstehende Grafik verdeutlicht das Ergebnis.

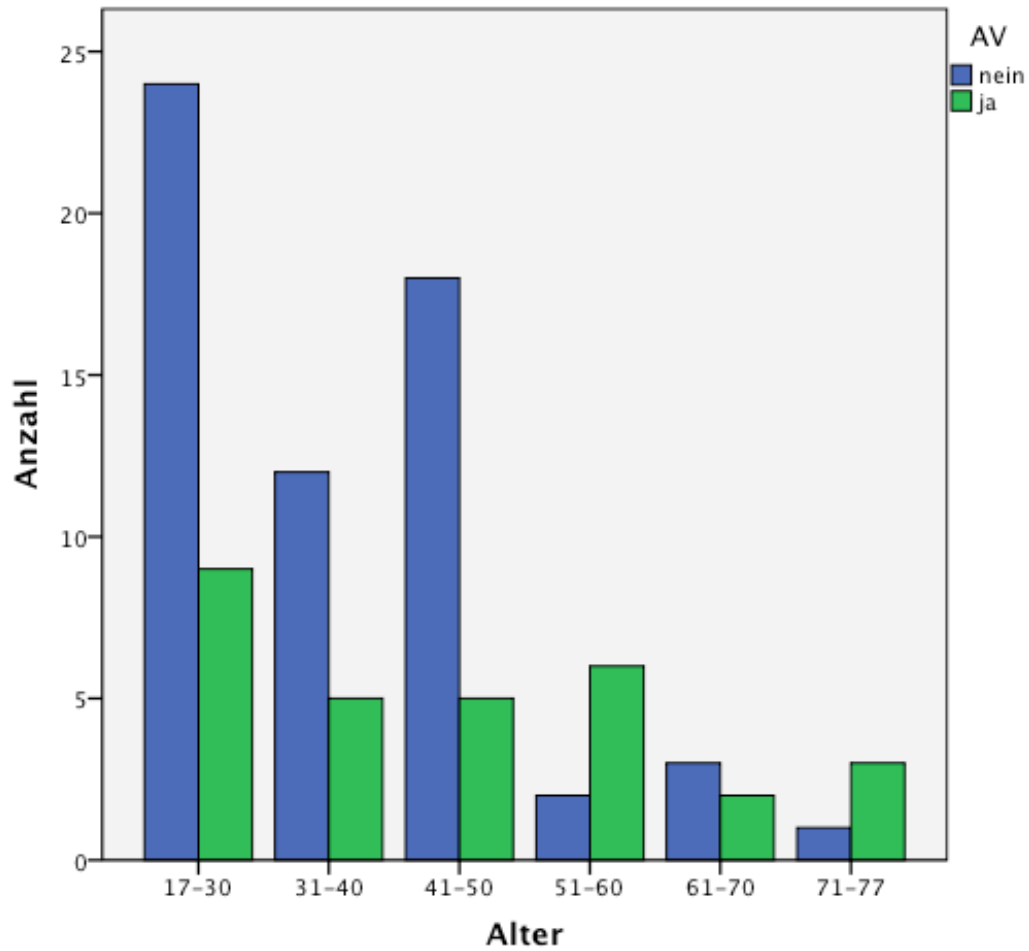


Abbildung 10: Alterskategorien und AV

In den Altersgruppen von 51-60 und 71-77 Jahren wies die Mehrheit der Patienten ein AV auf.

Die folgende Tabelle 22 zeigt eine Zusammenfassung aller Ergebnisse. Lediglich die Ausbildungsdauer und das Alter zeigten in dieser Studie einen signifikanten Einfluss auf das AV.

Tabelle 22: Zusammenfassung der Ergebnisse zum AV

	AV nach einer Woche	AV nach vier Wochen
Ausbildung (</>10 Jahre)	19 vs. 17 % n.s.	44 vs. 20 % (p=0,018)
TLE	16 vs. 17 % n.s.	25 vs. 38 % n.s.
TLE links vs. Rechts	17 vs. 17 % n.s.	48 vs. 28 % n.s.
Anfälle	8 vs. 28 % n.s.	38 vs. 30 % n.s.
Therapie(poly vs. Mono)	22 vs. 14 % n.s.	37 vs. 35 % n.s.
Geschlecht	14 vs. 20 % n.s.	26 vs. 43 % n.s.
HS	15 vs. 22 % n.s.	31 vs. 42 % n.s.
Alter	-----	p=0,042

Die folgende Analyse zeigt, ob Patienten, die in der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten ein „auffälliges“ beziehungsweise ein „unauffälliges“ Testergebnis im Vergleich zu den gesunden Kontrollen erreichten, ein AV nach einer Woche oder nach vier Wochen zeigten. Für diese Untersuchung wurde die 7 % Perzentile gewählt. Hieraus ergab sich der folgende Cut-Off-Wert.

Tabelle 23: Cut-Off Wert für die Patienten anhand der gesunde Kontrollen mit 2 Testzeitpunkten

		VLMT0-30
N		14
Perzentile	7	67,8

Demnach wurden alle Patienten, die nach 30 Minuten einen prozentualen Verlust an gemerkten Wörtern von mehr als 32,2 % hatten, als „auffällig“ gewertet.

Hieraus ergibt sich, dass 37 Patienten ein „unauffälliges“ (77,1 %) und 11 Patienten ein „auffälliges“ Testergebnis in der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten (22,9 %) erzielten.

Anhand der gesunden Probanden mit drei Testzeitpunkten ergab sich der folgende Cut-off-Wert.

Tabelle 24: Cut-Off Wert für die Patienten anhand der gesunde Kontrollen mit 3 Testzeitpunkten

VLMT0-30		
N		16
Perzentile	7	55,86

Es wurden alle Patienten, die in der Abfrage nach 30 Minuten einen prozentualen Verlust an gemerkten Wörtern von mehr als 44,14 % hatten, als „auffällig“ eingestuft.

In der Gruppe mit drei Testzeitpunkten waren 37 Patienten in der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten „unauffällig“ (88,1 %) und fünf Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe „auffällig“ (11,9 %).

Tabelle 25: „Auffällig“ vs. „unauffällig“ und AV

			AV		
			nein	ja	Gesamt
„Auffällig“	nein	Anzahl	53	21	74
		Anteil	71,6 %	28,4 %	100,0 %
	ja	Anzahl	7	9	16
		Anteil	43,8 %	56,3 %	100,0 %
Gesamt	Anzahl	60	30	90	
	Anteil	66,7 %	33,3 %	100,0 %	
Signifikanz	einseitig		0,034		

Die Analyse mittels einer Kreuztabelle wies nach, dass mehr Patienten mit „auffälligen“ Testergebnissen in der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten ein AV zeigten als Patienten, die nach 30 Minuten ein „unauffälliges“ Testergebnis im Vergleich zu den gesunden Kontrollen erreichten (p=0,034).

Dennoch zeigten auch Patienten mit „unauffälligen“ Ergebnissen in der Abfrage nach 30 Minuten ein AV (28,4 %).

Zur Bestimmung der Sensitivität und der Spezifität des VLMT nach 30 Minuten für das AV wurde Tabelle 25 herangezogen. Die Sensitivität wurde aus dem Quotienten aus der Anzahl der Patienten mit „auffälligem“ Testergebnis in der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten bei gleichzeitigem Vorliegen von AV und der Gesamtzahl der Patienten mit „auffälligem“ Testergebnis ermittelt. Die errechnete Sensitivität betrug 56,25 %, d.h. neun von 30 Patienten mit „auffälligem“ Ergebnis nach 30 Minuten zeigten ein AV. Analog wurde die Spezifität aus dem Quotienten Anzahl der Patienten mit „unauffälligem“ Testergebnis in der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten ohne Vorliegen von AV und der Gesamtzahl der Patienten mit „unauffälligem“ Testergebnis berechnet. Die hieraus errechnete Spezifität betrug 88,33 %, d.h. 53 von 60 Patienten mit „unauffälligem“ Testergebnis zeigten kein AV.

4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

1. In der neuropsychologischen Standarduntersuchung zeigten die Patienten eine gegenüber der gesunden Kontrollgruppe signifikant verringerte Leistung in den Ergebnissen des EpiTrack, dem dcs15 und dem IQ. Weiterhin korrelierten der IQ, der dcs15, der EpiTrack, die Lernkapazität im VLMT und die verzögerte Abfrage der verbalen Gedächtnisleistung nach 30 Minuten.
2. Die zusätzliche Abfrage nach einer Woche übte einen erheblichen Einfluss auf die Abfrage nach vier Wochen bei der Subgruppe mit drei Testzeitpunkten aus.
3. Die Dauer der Ausbildung korrelierte signifikant mit der Langzeitgedächtnisleistung: Je länger die Schulausbildung dauerte, desto geringer war die Wahrscheinlichkeit eines AV.
4. Bei der Mehrheit der Patienten zwischen 51 und 60 Jahren und 71 und 77 Jahren trat ein AV auf.

5. Faktoren, wie das Vorliegen einer TLE oder einer HS, korrelierten in dieser Studie mit einem tendenziell gehäuften AV-Vorkommen.
6. Sowohl „auffällige“ Patienten, als auch „unauffällige“ Patienten zeigen ein AV in der Testung nach 30 Minuten.

5. Diskussion

Akzeleriertes Vergessen ist ein bislang nur unzureichend verstandenes Phänomen. Dies zeigt sich nicht nur an der geringen Anzahl der vorliegenden Arbeiten, sondern auch an den divergierenden Ergebnissen in den veröffentlichten Studien zu diesem Thema. Die Zusammenfassung von Butler und Zeman (2008) bestätigt dies. Gedächtnisdefizite werden insbesondere von Epilepsiepatienten häufig beklagt und schränken deren Alltag erheblich ein. Durch die Anatomie der morphologischen Korrelate des Gedächtnisses und ihrer zugrunde liegenden Physiologie scheinen Patienten mit TLE davon häufiger betroffen zu sein als Patienten mit Extratemporalepilepsie (Hermann et al., 1997). Das Aufdecken der Gedächtnisdefizite, vor allem im Langzeitbereich, ist schwierig; die einschlägigen Daten werden im deutschsprachigen Raum zumeist auf Grundlage der Ergebnisse im VLMT eruiert. Es ist daher von großer Bedeutung herauszufinden, ob durch den VLMT generell Gedächtnisdefizite übersehen werden können, die erst mit längeren Retentionsintervallen deutlich werden. Ist dies der Fall, so sollte der nächste Schritt eine Optimierung des Gedächtnistests im Rahmen der Aufdeckung des genauen Konsolidierungsprozesses des LZG sein. Bislang wurden zur Ermittlung der Langzeitkonsolidierung im LZG verschiedene Zeiträume gewählt und erbrachten unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Dauer der Konsolidierung (Butler and Zeman, 2008). Es kann somit nicht ausreichend geklärt werden, ob das Phänomen des AV existiert und durch welche pathologischen Mechanismen es verursacht wird.

In der vorliegenden Arbeit wurden zur Beantwortung der Frage, ob Patienten mit Epilepsie ein AV zeigen oder nicht, 90 Patienten und 30 gesunde Probanden daraufhin untersucht, inwieweit AV bei Epilepsiepatienten existiert und welche Faktoren, wie zum Beispiel das Alter, Pathologien oder auch das Geschlecht, mit dem AV im Zusammenhang stehen. Als wegweisendes diagnostisches Mittel wurde hierfür der VLMT verwendet.

Weiterhin wurde ein Fragebogen entworfen, der die Patienten nach einer und vier Wochen mit den Wörtern aus dem VLMT erneut konfrontierte. Die verbale Gedächtnisleistung diente in der Studie somit als Indikator für das AV. Dieses wurde mithilfe eines Vergleichs von Epilepsiepatienten zu gesunden Kontrollen unter Zuhilfenahme der 7 % Perzentile bestimmt.

Dies entspricht dem Mittelwert weniger als 1,5 Mal der Standardabweichung. Die Berechnung der Perzentile ergab, dass die Patienten mit zwei Testzeitpunkten bei einem Verlust von mehr als 87,5 % ein AV nach vier Wochen zeigten. Für die Patienten mit drei Testzeitpunkten wurden bei 66,7 % Verlust gemerkter Wörter nach einer Woche und 82,09 % Verlust gemerkter Wörter nach 4 Wochen ein AV ermittelt.

In der neuropsychologischen Standarduntersuchung wurde neben dem verbalen (VLMT) auch das non-verbale (figurale) Gedächtnis mittels des DCS untersucht. Die Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktion werden im EpiTrack getestet. Hier wurden Bereiche wie Schnelligkeit und Konzentration geprüft, die von einer AED-Therapie beeinflusst werden. Da sich Defizite im Arbeitsgedächtnis, das im EpiTrack ebenfalls untersucht wurde, auf das Langzeitgedächtnis auswirken können, sind die Ergebnisse im EpiTrack eine wichtige Voraussetzung für die Interpretation der Langzeitergebnisse.

In der vorliegenden Studie wurden Einbußen der Patienten im Bereich der kognitiven Fähigkeiten nachgewiesen. Dies zeigte sich vor allem im figuralen Gedächtnis, der Aufmerksamkeit, Konzentration und Schnelligkeit. Patienten zeigten gegenüber den gesunden Probanden schlechtere Ergebnisse in diesen Bereichen. Eine Korrelationsanalyse ergab, dass die erzielten Leistungen im MWT-B, EpiTrack, dcs15, VLMT (Lernkapazität und verzögerte Abfrage nach 30 Minuten) positiv zwischen $r=0,233$ und $r=0,790$ miteinander korrelieren. Dies bedeutet, dass eine gegenüber der Kontrollgruppe verminderte Leistung in einem dieser Bereiche mit einem Leistungsabfall in den anderen Bereichen einhergeht, ohne eine Aussage über den absoluten Wert der Leistungsminderung machen zu können. Demzufolge kann von den Leistungen in einem Bereich auf die zu erwartenden Leistungen in den anderen Bereichen geschlossen werden.

Der beschriebene Leistungsunterschied in den oben genannten Bereichen zwischen Patienten und Kontrollen, bestätigt die Ergebnisse von Helmstaedter et al. (1998) und Mameniskiene et al. (2006). In der Studie von Helmstaedter et al. (1998) wurden ebenfalls der EpiTrack und der DCS in der neuropsychologischen Standarduntersuchung angewandt. Dies erlaubt eine gute Vergleichbarkeit zu den Ergebnissen in dieser Studie.

Mameniskiene et al. (2006) wählten dem EpiTrack und dem DCS vergleichbare Tests und boten somit ebenfalls eine gute Vergleichbarkeit zu der hier vorliegenden Studie. In der Studie von Manes et al. (2005) wurde zwischen Patienten mit TEA und gesunden Probanden für das figurale Gedächtnis kein signifikanter Unterschied ermittelt. Sie wendeten eine dem EpiTrack ähnliche Testbatterie an, jedoch war die Stichprobe mit sieben Patienten und sieben gesunden Kontrollen erheblich kleiner als die Stichprobe in dieser Studie. Weiterhin wurden nur Patienten mit TEA, eine selten Unterform der TLE, in diese Studie inkludiert, was die Vergleichbarkeit zu der hier vorliegenden Studie einschränkt.

Epilepsiepatienten weisen demzufolge nicht nur Gedächtnisdefizite auf, sondern auch Defizite in anderen kognitiven Bereichen. Folglich muss in Zukunft auch der Einfluss dieser Defizite in den nonverbalen Bereichen auf das AV untersucht werden.

Die verbale Gedächtnisleistung wurde in dieser Arbeit anhand des VLMT ermittelt und der Beurteilung des AV zugrunde gelegt. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und der gesunden Kontrollgruppe im VLMT der neuropsychologischen Standarduntersuchung (Lernkapazität und verzögerte Abfrage nach 30 Minuten) gefunden. In der Studie von Manes et al. (2005) waren die Leistungen des verbale Gedächtnisses bei Patienten und Kontrollen in der direkten und verzögerten Abruf nach 30 Minuten ebenfalls gleich bzw. traten keine signifikanten Unterschiede auf.

In der Studie von Blake et al. (2000) konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Probanden für das verbale Gedächtnis festgestellt werden.

Helmstaedter et al. (1998) konnten hingegen signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Probanden für die verbale Gedächtnisleistung im VLMT nachweisen.

Beim Vergleich der beiden Studien muss beachtet werden, dass die Patienten in der hier vorliegenden Arbeit, gemessen an den vorgegebenen Prozenträngen der Normgruppe, für die durchschnittlich errechnete Altersgruppe eine überdurchschnittliche Leistung erzielten, sowohl in der Lernkapazität als auch in der Abfrage nach 30 Minuten.

Dies kann anhand der Betrachtung der 7 % Perzentile zur Unterteilung der Patienten in solche mit „nicht deutlich auffällig“ und jene mit „deutlich auffällig“ Ergebnissen im VLMT gesehen werden. Die 7 % Perzentile entspricht dem Mittelwert weniger als 1,5 Mal der Standardabweichung in Bezug auf die Werte der Kontrollgruppe in dieser Studie. Es wurden nur fünf Patienten (bei Patienten mit drei Testzeitpunkten), beziehungsweise 11 Patienten (bei Patienten mit zwei Testzeitpunkten) als „auffällig“ gewertet. Eine mögliche Ursache für dieses Ergebnis könnte ein zu kurzes Zeitintervall (30 Minuten) zur Aufdeckung von Einbußen im verbalen Gedächtnis sein.

Die Studienteilnehmer in Helmstaedters Arbeit waren mit 55 Patienten und 21 gesunden Kontrollen kleiner als die Teilnehmer in dieser Studie (90 Patienten und 30 gesunden Kontrollen) und möglicherweise nicht aussagekräftig genug. Die Methodik zur Überprüfung der verbalen Gedächtnisleistung war in beiden Studien gleich: der VLMT wurde zur Überprüfung der direkten verbalen Gedächtnisfunktion und der verzögerten Gedächtnisleistung nach 30 Minuten verwendet. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass weitere Studien zur Klärung dieses Unterschieds notwendig sind. Diese müssen unter anderem die Kontrolle von IQ und anderen kognitiven Variablen einschließen.

Der IQ der Studienteilnehmer in der Studie von Helmstaedter et al. (1998) war sowohl für Patienten als auch für Probanden niedriger als in der hier vorliegenden Studie. Dies ist eine weitere mögliche Erklärung für die insgesamt schlechtere verbale Gedächtnisleistung der Probanden von Helmstaedter et al. (1998) im Vergleich zu den Probanden in dieser Studie.

Weiterhin war der Anteil der linksseitigen TLE in seiner Studie höher, als in dieser (51 % vs. 43 %), was sich ebenfalls in einer schlechteren verbalen Gedächtnisleistung niederschlagen kann. Bei den Studienteilnehmern von Mameniski et al. (2006) waren die Patienten in der verbalen Gedächtnisleistung schlechter als in dieser Studie. Die gesunden Kontrollen waren insgesamt besser. Durch fehlende Angaben zum IQ in dieser Studie lässt sich keine hinreichende Erklärung für diese Inkongruenz finden.

Das Studiendesign für die Überprüfung der direkten und verzögerten Abfrage (30 Minuten Verzögerung) der verbalen Gedächtnisleistung ist in allen drei Studien gleich.

Bei allen wurde zur Überprüfung der verbalen Gedächtnisleistung eine Wortliste herangezogen.

In den Studien von Bell et al. und Mameniskiene et al. (Bell, 2006, Bell et al., 2005, Mameniskiene et al., 2006) konnte für die verzögerte Abfrage nach 30 Minuten ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und gesunden Probanden gezeigt werden. Eine mögliche Ursache für diese Ergebnisse könnte erneut ein insgesamt schlechterer IQ der Patienten, als der gesunden Kontrollen sein. Bei Betrachtung des IQs fällt auf, dass bei Bell et al. (2005, 2006) die Patienten, ähnlich der vorliegenden Arbeit, einen signifikant schlechteren IQ aufwiesen, als die gesunden Kontrollen. Das könnte ein Grund für die signifikant schlechtere verbale Gedächtnisleistung der Patienten sowohl in der direkten Abfrage als auch in der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten sein. In der hier vorliegenden Studie jedoch zeigten die Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen, trotz eines geringeren durchschnittlichen IQ, keine verminderte Leistung in der direkten und der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten. Dieses Ergebnis wiederum untermauert die Tatsache, dass der VLMT von allen verwendeten Tests am wenigsten mit dem IQ korreliert.

Die unterschiedlichen neuropsychologischen Testverfahren in den einzelnen Studien und die unterschiedliche Zusammensetzung der Patientenkollektive, offenbaren Unterschiede in den Ergebnissen zwischen Patienten und gesunden Probanden. In der weiteren Diskussion wird für die Beobachtung des AV Ähnliches ersichtlich.

Es muss dabei beachtet werden, dass in dieser Studie ebenfalls Patienten mit extratemporalen Epilepsien inkludiert wurden. Weiterhin wurden Patienten mit in die Studie aufgenommen, deren Epilepsie Erkrankung zum Zeitpunkt der Studie erstmalig diagnostiziert wurde. Das ausgewählte Kollektiv unterscheidet sich demnach möglicherweise von anderen präoperativ ausgewählten Kollektiven in anderen Studien.

Daraus folgt, dass die Wahl des Studiendesigns, die Auswahl der Teilnehmer der Studie und weitere Faktoren die Ergebnislage maßgeblich beeinflussen.

Eine mögliche Lösung für die Methodenproblematik wäre die tatsächliche strikte Standardisierung der Tests. Auch eine Festlegung der Mindestteilnehmerzahl pro untersuchter Gruppe und abhängig vom Studiendesign ist denkbar, um Differenzen der durchschnittlichen Gedächtnisleistungen zu homogenisieren. Weiterhin sollten Patienten und gesunde Kontrollen vor allem in den anderen kognitiven Funktionen parallelisiert werden.

Die Untersuchung des AV setzt voraus, dass weder in der direkten Abfrage, noch in der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten ein signifikanter Unterschied der Gedächtnisleistung zwischen Patienten- und Probandenkohorte vorhanden sein darf (vgl. Abschnitt 2.4, S. 17).

Da die Abfrage nach 30 Minuten keine Beeinträchtigung der verbalen Gedächtnisleistung bei Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe aufzeigte, ist die Voraussetzung zur Betrachtung des AV in dieser Studie erfüllt. Die Testung nach einer Woche erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollen bei Betrachtung der absoluten verbalen Gedächtnisleistung hervor, nach vier Wochen jedoch erbrachte diese Studie einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und gesunden Probanden in der Abrufleistung der Wörter. Da die Abfrage nach 30 Minuten keine Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung bei Patienten aufzeigte, deutet die signifikant verminderte Leistung nach vier Wochen auf ein AV hin.

Diesem Hinweis wurde durch die Berechnung der prozentualen Vergessensrate nachgegangen. Dadurch sollte gleichzeitig die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Studien hergestellt werden, bei denen häufig der prozentuale Anteil der nach einem längeren Retentionsintervall wiedergegebenen Wörter dargestellt wird (zum Beispiel Blake et al., 2000).

Das AV konnte bei einigen Epilepsiepatienten nach der Berechnung der prozentualen Vergessensrate generell bestätigt werden. Demnach hatten 23 Patienten mit zwei Testzeitpunkten und einer Vergessensrate von 87,5 % definitionsgemäß ein AV.

Sieben Patienten mit drei Testzeitpunkten hatten nach einer Woche ein AV bei einer Vergessensrate von mehr als 82,09 %. Ebenfalls sieben Patienten hatten in der Gruppe mit drei Testzeitpunkten ein AV nach vier Wochen.

Dennoch gab es weniger Patienten mit AV, als Patienten ohne AV, bei Betrachtung der prozentualen Vergessensrate. Als Gründe hierfür kommen die insgesamt guten Lern- und Gedächtnisleistungen in der Patientengruppe oder die insgesamt schlechtere Leistung der hier gewählten gesunden Kontrollgruppe in Betracht. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass AV kein generelles Problem aller Epilepsiepatienten ist.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Studie, neben der bloßen Feststellung ob AV bei Epilepsiepatienten existiert oder nicht, war die Untersuchung potenzieller Einflussfaktoren auf die Entwicklung eines AV. Nach vier Wochen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang von Ausbildungsdauer und AV. Patienten mit einer mehr als zehnjährigen Ausbildung zeigten seltener ein AV als Patienten mit einer Ausbildung unter 10 Jahren. Dies bestätigt die Ergebnisse von Dreyer (2009): Hier korrelierte die Schulausbildungsdauer ebenfalls positiv mit den Ergebnissen des VLMT. Die Schulausbildungsdauer hatte nach einer Woche jedoch noch keinen signifikanten Einfluss auf das AV. Dies kann Folge der geringen Stichprobengröße oder der insgesamt höheren Leistung der gesunden Kontrollgruppe in dieser Subgruppe sein. Ein niedrigeres Bildungsniveau ist somit einer der Gründe für eine schlechtere verbale Langzeitgedächtnisleistung und somit für AV. Hendriks et al. (2004) fanden ebenfalls eine Übereinstimmung zwischen einem niedrigerem Bildungslevel und schlechteren Gedächtnisleistungen. Sie machten jedoch keine Untersuchung zum AV und der Ausbildungsdauer. Patienten mit einem höheren Bildungslevel im Sinne einer längeren Ausbildungsdauer haben bessere Möglichkeiten, die negativen Einwirkungen von Epilepsie und ihrer Behandlung standzuhalten.

Die Überprüfung weiterer Merkmale wie Alter, Geschlecht und IQ der gesunden Kontrollen und der Patienten in den jeweiligen Subgruppen erbrachte hingegen keine signifikanten Unterschiede.

Das Vorliegen einer TLE hatte weder nach einer noch nach vier Wochen einen signifikanten Einfluss auf das AV.

Nach vier Wochen zeigte sich bei Patienten mit TLE ein häufigeres Auftreten eines AV, als bei Patienten ohne TLE. Dies blieb jedoch ohne Signifikanz. Patienten mit TLE wurden in mehreren Studien auf AV untersucht (Bell et al., 2005, Butler and Zeman, 2008, Mameniskiene et al., 2006, O'Connor et al., 1997). Häufig fehlte in diesen Studien jedoch der Vergleich zu Patienten ohne TLE. Die vorliegende Untersuchung konnte zeigen, dass sowohl Epilepsiepatienten mit als auch ohne TLE ein AV zeigen; tendenziell scheinen jedoch mehr Patienten mit TLE davon betroffen zu sein.

Die Lateralisation der TLE zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Langzeitgedächtnisleistung. Nach vier Wochen zeigten fast 50 % der Patienten mit linksseitiger TLE ein AV. Bei rechtsseitiger TLE war in der Mehrzahl der Fälle (72 %) kein AV zu eruieren. Das Ergebnis impliziert eine tendenziell bessere Gedächtnisleistung von Patienten mit rechtsseitiger TLE gegenüber Patienten mit linksseitiger TLE. Das Ergebnis ist jedoch nur eingeschränkt zu beurteilen, da die Anzahl der Patienten mit linksseitiger TLE in dieser Studie mit n=25 gering war.

Martin et al. (1991) stellten bei Patienten mit TLE einen Gedächtnisdefizit nach 24 Stunden fest, das jedoch in der Abfrage nach 30 Minuten nicht auftrat. Zudem zeigte sich die Überprüfung der Gedächtnisleistung zwischen rechts- und linksseitigen TLE ohne signifikanten Unterschied. In die Studie wurden auch Patienten mit einer einseitigen Lobektomie inkludiert. Dies schränkt die Vergleichbarkeit zu der hier vorliegenden Studie ein. In der Studie von Wilkinson et al. (2012) wurde eine signifikant schlechtere Gedächtnisleistung der Patienten mit linksseitiger HS als der Patienten mit rechtsseitiger HS festgestellt. Bei den Patienten in der Studie von Wilkinson et al. jedoch zeigte sich der Einfluss der Lateralisation nach sechs Wochen nicht mehr.

Welche Relevanz hat das Ergebnis der verbalen Gedächtnisleistung bei Patienten mit TLE im Vergleich zu Gesunden für die Untersuchung des Langzeitgedächtnisses im Rahmen der Konsolidierung?

Die Ergebnisse aus der Literatur sowie der hier vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass das LZG durch das Vorliegen einer TLE beeinträchtigt ist.

Unter Berücksichtigung der bereits erwähnten Theorien zur Konsolidierung deutet dies darauf hin, dass der Prozess der Konsolidierung vom Hippocampus abhängig ist, welcher im medialen Anteil des Temporallappens beheimatet ist. Weiterhin konnten tierexperimentelle Studien nachweisen, dass die Konsolidierung in einem Zeitraum von weniger als drei Wochen auf den TA-Input angewiesen ist. Danach hat eine Störung dieser Struktur offenbar keinen Einfluss mehr auf das LZG (Dvorak-Carbone and Schuman, 1999, Remondes and Schuman, 2004).

Die Untersuchung des Einflusses von Anfällen auf die Langzeitgedächtnisleistung blieb in dieser Studie nicht nur ohne signifikanten Einfluss, viel interessanter ist, dass Patienten mit Anfällen im Untersuchungszeitraum seltener ein AV zeigten als Patienten ohne Anfälle. Dies konnte jedoch nicht signifikant bestätigt werden. Das Anfallsgeschehen wurde allerdings lediglich anhand der Rekonstruktionen der Patienten im Nachhinein erfasst, nicht jedoch aus den Anfallstagebüchern, da diese zumeist nicht geführt wurden. Häufig zeigte sich in der Befragung eine nicht mehr nachvollziehbare Erinnerung, welches sich im Unwissen der Patienten über ihre Anfälle bemerkbar machte. Deshalb muss dieses Ergebnis kritisch betrachtet werden. Der Zusammenhang zwischen Anfällen und der Gedächtnisleistung wurde in diversen Studien untersucht (Bergin et al., 1995, Jokeit et al., 2001). Bei Jokeit et al. und Bergin et al. zeigten Anfälle einen eingeschränkten Effekt auf das Gedächtnis: Patienten mit linksseitiger TLE und Anfällen in der 24-stündigen Lernphase zeigten eine signifikante Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktion. Dies bestätigte die Ergebnisse von Tierversuchen zur Konsolidierung (Dvorak-Carbone and Schuman, 1999). Unter Berücksichtigung dieser Studien und der Hypothese der Beteiligung des Hippocampus am Konsolidierungsprozess kann dies als Hinweis gewertet werden, dass Anfälle zu einer Unterbrechung dieses Prozesses führen.

Mameniskiene et al. (2006) zeigten einen signifikanten Einfluss der Häufigkeit von Anfällen auf die Gedächtnisleistung nach vier Wochen. Die hier vorliegende Studie untersuchte lediglich, ob das Vorhandensein von Anfällen innerhalb des gewählten Zeitintervalls einen Einfluss auf das AV ausübt.

Die Untersuchung des Einflusses von Anfällen auf die Langzeitgedächtnisleistung, wie von Remondes und Schuman (2004) vorgenommen, kann nur begrenzt auf die vorliegende Studie angewandt werden. Für eine Vergleichbarkeit muss der Zeitpunkt der Anfälle der Patienten bekannt sein. Jokeit et al. (2001) fanden einen signifikanten Einfluss von Anfällen auf die Abfrage nach 24 Stunden bei linksseitiger TLE, nicht jedoch bei rechtsseitiger TLE.

Der Einfluss der Anzahl der Medikamente auf das AV in dieser Studie brachte keine signifikanten Ergebnisse. Insgesamt zeigte sich sowohl nach einer als auch nach vier Wochen, dass Patienten mit medikamentöser Therapie davon profitierten: Es wies von den Patienten, die mehrere Medikamente einnahmen, ein geringerer Anteil ein AV auf. Dieses Ergebnis erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

Bei Betrachtung der verschiedenen Einflussfaktoren auf das AV spielte auch die Pathologie eine entscheidende Rolle. Patienten mit HS hatten in dieser Studie eine gegenüber gesunden Kontrollen und Patienten mit anderen Pathologien signifikant verringerte Gedächtnisleistung. Jedoch konnte bei Betrachtung des AV kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit HS und Patienten mit anderen Pathologien festgestellt werden. Das Ergebnis ist unter Berücksichtigung der geringen Anzahl der Patienten mit HS in dieser Studie zu bewerten. Die Patienten mit HS zeigten zusätzlich einen signifikanten Unterschied in der Lernkapazität und der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten gegenüber gesunden Kontrollen und Patienten mit anderen Pathologien. Eine mögliche Begründung hierfür ist, dass die Patienten mit HS eine generelle Minderung der Intelligenz aufweisen. Jedoch konnte in dieser Studie ein signifikant schlechterer IQ der Patienten mit HS ausgeschlossen werden. Miller et al. (1993) fanden ein Defizit in der verbalen Gedächtnisüberprüfung bei der verzögerten Abfrage nach 45 Minuten in den Patienten mit linksseitiger HS im Vergleich zu den gesunden Kontrollen.

Demnach führt HS zu einer generellen Beeinträchtigung gelernter Informationen nach einer bestimmten Zeit wiederzugeben. Die Zeitspanne betrug in dieser Studie allerdings nur 45 Minuten und kann somit nur mit der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten in der vorliegenden Studie verglichen werden. In dieser Zeitspanne zeigten die hier inkludierten Patienten mit HS ebenfalls eine signifikant geringere Lernkapazität als die gesunden Kontrollen. In der Studie von Miller et al. (1993) waren die Patienten zudem lobektomiert und die Stichprobe bestand einzig aus Patienten mit HS. In der hier vorliegenden Studie wurden Patienten mit Hippocampusklerosen und Hippocampusatrophien inkludiert.

Vor allem ältere Menschen beklagen häufig eine nachlassende Merkfähigkeit, nicht nur in Zusammenhang mit der Erkrankung Epilepsie. Auch das Alter spielt bei der Betrachtung des AV eine erhebliche Rolle. Je älter die Patienten waren, desto mehr zeigten sie ein AV. Interessant war jedoch, dass die Verteilung der Altersstrukturen nicht gleichmäßig war: Im Alter von 51-60 und 71-77 Jahren zeigten Patienten ein gehäuftes Auftreten eines AV, nicht jedoch in der Altersgruppe von 61 bis 70 Jahren. Die Ergebnisse sind allerdings durch eine geringe Stichprobenzahl von älteren Patienten nur eingeschränkt zu beurteilen. Dreyer (2009) fand beim verzögerten Abruf nach 30 Minuten im VLMT ebenfalls eine mit dem Alter abnehmende Leistung.

Abschließend wurde untersucht, ob auch Patienten mit einer niedrigeren verbalen Gedächtnisleistung nach 30 Minuten ein AV zeigen. Hiermit sollte geprüft werden, ob Patienten mit initial unbeeinträchtigter Gedächtnisleistung in dem häufig verwendeten Zeitintervall von 30 Minuten in neuropsychologischen Untersuchungen dennoch ein AV nach längerer Zeit aufzeigen. Die Patienten würden somit von einem längeren Retentionsintervall profitieren, indem man bei Ihnen Gedächtnisdefizite durch das verlängerte Intervall aufdeckt.

Insgesamt waren Patienten mit außerhalb des Erwartungshorizonts liegenden Testergebnissen (als „auffällig“ bezeichnet) nach 30 Minuten in dieser Studie seltener als Patienten mit innerhalb der Normspanne liegenden Werten (als „unauffällig“ bezeichnet). „Auffällige“ Patienten entwickelten häufiger ein AV als „unauffällige“.

Allerdings zeigten auch zunächst „unauffällige“ Patienten in der verspäteten Abfrage nach 30 Minuten ein AV. Diese Patienten werden jedoch nach 30 Minuten nicht als Patienten, die im Test nicht erfolgreich waren, eingestuft, obwohl sie ein AV zeigen. Demnach könnte eine Verlängerung des Zeitintervalls zur Überprüfung der Gedächtnisleistung bei Epilepsiepatienten die klinische Validität von verbalen Gedächtnistests erhöhen. Witt et al. gelangten unter Einbeziehung der subjektiven Beschwerden der Patienten zu einer ähnlichen Schlussfolgerung (Witt et al., 2012).

In dieser Studie zeigte sich, dass sowohl die gesunden Kontrollpersonen als auch die Patienten von der Abfrage nach einer Woche profitierten. Dies ergab der höhere Cut-off-Wert dieser Subgruppen für das AV. Es kann angenommen werden, dass die Abfrage nach einer Woche die Gedächtnisleistung der Patienten nach vier Wochen unterstützt oder sogar verbessert. Im Vergleich zu anderen Studien zeigten die Patienten in dieser Studie selten ein AV. Mögliche Ursachen hierfür könnten die gegenüber anderen Studien geringeren Werte für die Gedächtnisleistung der gesunden Kontrollgruppe, die insgesamt höheren Leistungen der Patientengruppen oder auch eine Kombination aus beidem sein. Eine größere Stichprobenanzahl könnte diesen Fehler eliminieren.

6. Zusammenfassung

Neuropsychologische Testverfahren sind im Klinikalltag von erheblicher Bedeutung für die Ermittlung von Gedächtnisdefiziten. Dem VLMT kommt dabei insbesondere im deutschsprachigen Raum eine zentrale Rolle zu; dieser hat sich als Gedächtnistest für das Kurz- und Langzeitgedächtnis etabliert. Dennoch kamen in der jüngsten Vergangenheit Fragen nach der Validität dieses Tests auf, da mehr Patienten über Gedächtnisdefizite klagten als durch den VLMT bestätigt werden konnten. Die generelle Frage, die sich angesichts dieser Diskrepanz stellt, lautet: Schätzen Patienten ihre Gedächtnisleistung schlechter ein als sie eigentlich ist oder ist der VLMT nicht in der Lage, Gedächtnisdefizite nach 30 Minuten aufzudecken?

Damit hängt auch die Frage nach dem AV zusammen, ob Epilepsiepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen ein AV aufzeigen, da der VLMT den Test der Wahl zur Ermittlung von Gedächtnisdefiziten bei Patienten mit Epilepsie darstellt. Bislang beschäftigten sich nur wenige Studien mit dem AV und zeigten unklare und zum Teil widersprüchliche Ergebnisse (Blake et al., 2000, Jokeit et al., 2005, Mameniskiene et al., 2006, O'Connor et al., 1997, Wilkinson et al., 2012). Da das Langzeitgedächtnis eine nur eingeschränkt messbare Größe ist, wurden unterschiedliche Studiendesigns angewandt, was eine Schlussfolgerung zusätzlich schwierig macht.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, das AV bei Epilepsiepatienten im Vergleich zu Kontrollpersonen und im Zusammenhang mit diversen Einflussfaktoren, wie Alter, Geschlecht, medikamentöser Therapie oder Anfallsgeschehen, nachzuweisen. In einem zweiten Schritt sollte die Validität des VLMT für die Messung der Langzeitgedächtnisleistung geprüft werden, um in Zukunft Patienten mit Langzeitgedächtnisdefiziten eruieren und anschließend besser therapieren zu können. Es wurden 90 Patienten und 30 Kontrollprobanden den gleichen neuropsychologischen Tests und der gleichen Telefoninterviewstudie in vergleichbaren Zeiträumen unterzogen. Es wurden zwei Subgruppen mit unterschiedlichen Testzeitpunkten gebildet. Die Ergebnisse der Testung und der Telefonstudie wurden standardisiert und anschließend statistisch ausgewertet.

In der vorliegenden Studie konnte ein AV der verbalen Gedächtnisleistung bestätigt werden.

Die Studie bestätigte die Arbeiten von Martin et al. (1991) und Blake et al. (2000), die ebenfalls zeigten, dass die direkte und die verzögerte Abfrage nach 30 Minuten bei Patienten mit AV nicht beeinträchtigt sind. Die Studie gab Hinweise darauf, dass die Zeitspanne von einer Woche möglicherweise nicht ausreicht, um den Vorgang der Konsolidierung abzuschließen. Dies zeigte sich in der vorliegenden Studie am nicht erreichten Signifikanzlevel bei der Testung nach einer Woche bezüglich der Ausbildungsdauer und dem AV, bei besserer Unterscheidbarkeit nach vier Wochen. Dies würde dafür sprechen, dass ein längeres Retentionsintervall helfen würde, Langzeitgedächtnisdefizite bei Epilepsiepatienten aufzudecken.

Die Studie zeigte weiterhin, dass die Dauer der Ausbildung der Teilnehmer einen hohen Einfluss auf das AV hat.

Es wurde ein Trend zum AV bei Patienten mit HS und TLE demonstriert, wenn auch die Ergebnisse keine statistische Signifikanz erreichten. Das Alter hatte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Langzeitgedächtnisleistung. Dieses Ergebnis muss durch eine homogenere Altersverteilung und eine höhere Anzahl an Teilnehmern in künftigen Studien weiter untersucht werden. Die vorliegende Studie konnte AV bei Epilepsiepatienten nachweisen und daraus erste Überlegungen zu den möglichen Ursachen ableiten. Aufgabe weiterer Studien wird es sein, den gefundenen Trends in dieser Studie durch die Untersuchung an einer größeren Patientenstichprobe mit unterschiedlichen Epilepsie-Pathologien, einer hohen Altersspanne und nachvollziehbarem Anfallsgeschehen nachzugehen. Dies ist einerseits notwendig, da sich die Ergebnisse der bisherigen Studien zum AV unterschiedlich präsentieren, und andererseits eine statistisch auswertbare Anzahl an Teilnehmern pro Subgruppe gewährleistet sein muss. Nicht alle Patienten mit Epilepsie entwickeln ein AV. Zwar handelt es sich um ein Phänomen von Patienten mit Epilepsie, die Erkrankung ist jedoch kein zwingender Indikator für AV.

In weiteren Studien sollte zusätzlich geklärt werden, ob der gewählte Zeitraum von 30 Minuten zur Untersuchung des LZG mithilfe des VLMT weiterhin als diagnostisches Kriterium für die verbale Langzeitgedächtnisleistung eingesetzt werden sollte. Er dient der ersten Einschätzung der verbalen Gedächtnisleistung, kann jedoch mögliche Gedäch-

nisdefizite der Patienten nur unzureichend ermitteln. Des Weiteren sollte in Zukunft überlegt werden, inwiefern Patienten, die im Test erfolgreich oder nicht erfolgreich waren, zuverlässig selektiert werden können, um Patienten, die verbale Gedächtnisdefizite erst nach einer längeren Zeit aufzeigen, nicht zu vernachlässigen.

7. Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1	23
Tabelle 2	40
Tabelle 3	41
Tabelle 4	42
Tabelle 5	42
Tabelle 6	53
Tabelle 7	54
Tabelle 8	55
Tabelle 9	59
Tabelle 10	59
Tabelle 11	60
Tabelle 12	61
Tabelle 13	62
Tabelle 14	63
Tabelle 15	64
Tabelle 16	64
Tabelle 17	65
Tabelle 18	66
Tabelle 19	67
Tabelle 20	68
Tabelle 21	71
Tabelle 22	73
Tabelle 23	73
Tabelle 24	74
Tabelle 25	74

8. Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1:	11
Abbildung 2:	12
Abbildung 3:	15
Abbildung 4:	17
Abbildung 5:	35
Abbildung 6:	56
Abbildung 7:	57
Abbildung 8:	69
Abbildung 9:	70
Abbildung 10:	72

9. Anhänge

Lokalisationsdiagnostik

Lokalisationsdiagnostik

Testdat: _____

Patient/-in: _____ Geb.dat: _____ Alter: _____

Fragestellung: _____

Alter Anfallsbeginn: ___ Frequenz/Monat: EPA ___ KPA ___ GM ___ letzter Anfall ___ Status non-konv.

Familiäre Vorgeschichte: Epilepsie Demenz/Gedächtnis Linkshändigkeit

Medikamente: _____

Schulabschluss: Hauptschule Mittlere Reife Abitur Studium _____

Ausbildung: _____ jetziger Beruf: _____

EHI (Bestimmung der Handdominanz): LI: _____ Rechtshänder Linkshänder Ambidexter

Motorische Sequenzen (Prüfung der Koordination)

	unauffällig	diskret	auffällig	stark auffällig
rechte Hand	1	2	3	4
linke Hand	1	2	3	4
bimanuell	1	2	3	4
Winken	1	2	3	4

VLMT Form: A B C D E (Prüfung des Lernens und Behaltens sprachlicher Informationen)

	Dg1	Dg 2	Dg 3	Dg 4	Dg 5	I	Dg6	Dg 7	Rek
Richtige									
Falschnennung									
Perseveration									
Intrusion									

DCS Form: I II III IV (Prüfung des Lernens von bildhaften Informationen)

	1	2	3	4	5	Rek
Richtige						
Falsche						
Perseveration						
Drehung						

EpiTrack (Bereich Aufmerksamkeit und Konzentration)

Interferenz (immer grüne Karte!)	(gewohnte Reaktionen unterdrücken)	Zeit: s
Zahlen verbinden	(Erfassung des Arbeitstempos)	Zeit: s
Zahlen-Buchstaben verbinden	(Wechsel der Aufmerksamkeit bzw. Fähigkeit schnell Umzuschalten)	Zeit: s
Labyrinthtest	(Orientierung, Vorausschauen/Planen)	Zeit: s
Invertierte Zahlenspanne	(Prüfung des Kurzzeitgedächtnisses)	Digits rückwärts: _____

VLMT: verzögerter freier Abruf (Dg7) + Rekognition

Phon. Fluency (3x 1 Min.)	(Wortflüssigkeit)	<input type="radio"/> LPS <input type="radio"/> FRK			
----------------------------------	-------------------	---	--	--	--

DCS: Rekognition

MWT-B (Wortschatztest)

RW	IQ ~
----	------

Einverständniserklärung Telefoninterview : einverstanden abgelehnt

Fragebögen: BDI FPZ ALS

Testleiter (Kürzel): _____

Standardisierung der Lokalisationsdiagnostik**Standardisierung der Lokalisationsdiagnostik im Rahmen der Telefoninterviewstudie**

1. Anamnese
2. Händigkeit
3. Luria Sequenzen: Motorik
4. VLMT: Sprachgedächtnis
 - Wissen
 - Behalten
 - Wiedererkennen
5. DCS: Bildhaftes Gedächtnis
6. Aufmerksamkeit und Konzentration
 - a. Interferenz(immer grüne Karte): Reaktionsunterdrückung
 - b. Zahlen verbinden: Arbeitstempo
 - c. Zahlen-Buchstaben verbinden: Flexibilität
 - d. Labyrinthtest: Orientierung und Planung
 - e. Invertierte Zahlenspanne: Arbeitsgedächtnis
7. Wortflüssigkeit

Telefoninterview Fragebogen**Telefoninterview zum langfristigen Gedächtnisabruf (witt)**

Zielgruppe: Postoperative Patienten

Wann: Telefoninterview erfolgt eine Woche nach NPT

Datum des Anrufs: _____

Name: _____

Geburtsdatum: _____

1a. Wer ist Ihr behandelnder Arzt in unserer Klinik

1b. Sind Anfälle seit Ihrem letzten Termin aufgetreten?

1c. Wie viele Anfälle insgesamt?

1d. Wann der letzte?

2. Was wissen Sie noch von der neuropsychologischen Untersuchung, die Sie vor einer Woche hatten?

3. Wer hat Sie neuropsychologisch untersucht?

3a. Name des Untersuchers?

3b. Geschlecht?

weiblich männlich weiß nicht

4. Was wurde bei Ihnen neuropsychologisch untersucht? Welche Bereiche bzw. Funktionen wurden getestet?

5. Welche Materialien kamen zum Einsatz?

6. Was mussten Sie im Rahmen der Untersuchung tun?

7. Was fällt Ihnen noch von der ersten Wortliste ein, die Sie sich damals merken sollten?

8. Rekognitionsdurchgang erneut (VLMT Version: _____)

9. Wie haben Sie sich probiert zu erinnern?

10. Literaturverzeichnis

- Alvarez P, Squire LR. Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994; 91: 7041-7045
- Atkinson RC, Shiffrin RM. The control of short-term memory. *Sci Am*. 1971; 225: 82- 90
- Bell BD. WMS-III Logical Memory performance after a two-week delay in temporal lobe epilepsy and control groups. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006; 28: 1435- 1443
- Bell BD, Fine J, Dow C, Seidenberg M, Hermann BP. Temporal lobe epilepsy and the selective reminding test: the conventional 30-minute delay suffices. *Psychol Assess*. 2005; 17: 103- 109
- Bergin PS, Thompson PJ, Fish DR, Shorvon SD. The effect of seizures on memory for recently learned material. *Neurology*. 1995; 45: 236- 240
- Blake RV, Wroe SJ, Breen EK, McCarthy RA. Accelerated forgetting in patients with epilepsy: evidence for an impairment in memory consolidation. *Brain*. 2000;12: 472- 483
- Brand M, Markowitsch, HJ. Lernen und Gedächtnis. *Praxis der Naturwissenschaften-Biologie in der Schule*. 2004; 53: 1- 7
- Butler CR, Bhaduri A, Acosta-Cabronero J, Nestor PJ, Kapur N, Graham KS. Transient epileptic amnesia: regional brain atrophy and its relationship to memory deficits. *Brain*. 2009; 132: 357- 368
- Butler CR, Graham KS, Hodges JR, Kapur N, Wardlaw JM, Zeman AZ. The syndrome of transient epileptic amnesia. *Ann Neurol*. 2007; 61: 587- 598
- Butler CR, Zeman AZ. Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. *Brain*. 2008; 131: 2243- 2263
- Carey B. H.M., an Unforgettable Amnesiac, Dies at 82 *The New York Times*. 2008
- Carey B. No Memory, but He Filled In the Blanks. *The New York Times*. 2010
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989; 30: 389- 399
- Dreyer BM. Studie zur Untersuchung der Gedächtnisveränderungen im Alter mit der Normierung des verbalen Lern-und Merkfähigkeitstests an Menschen höheren Alters. In press 2009
- Dvorak-Carbone H, Schuman EM. Long-term depression of temporoammonic-CA1 hippocampal synaptic transmission. *J Neurophysiol*. 1999; 81: 1036- 1044
- Ettinger AB, Reed ML, Goldberg JF, Hirschfeld RM. Prevalence of bipolar symptoms in epilepsy vs other chronic health disorders. *Neurology*. 2005; 65: 535- 540

- Fitzgerald Z. MA, Thayer Z, Batchelor J, Miller L. The pathophysiology associated with accelerated long-term forgetting in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2010; 17: 593
- Goldenberg G. *Neuropsychologie: Grundlagen, Klinik, Rehabilitation.* München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2002
- Graham FK, Kendall BS. *Memory-for-designs-test: Revised general manual.* *Percept Mot Skills.* 1968; 11: 218- 220
- Haug H-J, Kind H. *Psychiatrische Untersuchungen.* Heidelberg: Springer Berlin; 2007
- Helmstaedter C. Effects of chronic epilepsy on declarative memory systems. *Prog Brain Res.* 2002; 135: 439- 453
- Helmstaedter C, Elger CE. Behavioral markers for self- and other-attribution of memory: a study in patients with temporal lobe epilepsy and healthy volunteers. *Epilepsy Res.* 2000; 41: 235- 243
- Helmstaedter C, Hauff M, Elger CE. Ecological validity of list-learning tests and self-reported memory in healthy individuals and those with temporal lobe epilepsy. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1998; 20: 365- 375
- Helmstaedter C, Pohl C, Hufnagel A, Elger CE. Visual learning deficits in nonresected patients with right temporal lobe epilepsy. *Cortex.* 1991; 27: 547- 555
- Hendriks MP, Aldenkamp AP, Alpherts WC, Ellis J, Vermeulen J, van der Vlugt H. Relationships between epilepsy-related factors and memory impairment. *Acta Neurol Scand.* 2004; 110: 291- 300
- Hermann BP, Seidenberg M, Schoenfeld J, Davies K. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol.* 1997; 54: 369- 376
- Hermann BP, Wyler AR, Richey ET, Rea JM. Memory function and verbal learning ability in patients with complex partial seizures of temporal lobe origin. *Epilepsia.* 1987; 28: 547- 554
- Isaac CL, Mayes AR. Rate of forgetting in amnesia: I. Recall and recognition of prose. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn.* 1999; 25: 942- 962
- Ishikawa A, Kanayama Y, Matsumura H, Tsuchimochi H, Ishida Y, Nakamura S. Selective rapid eye movement sleep deprivation impairs the maintenance of long-term potentiation in the rat hippocampus. *Eur J Neurosci.* 2006; 24: 243- 248
- Jokeit H, Daamen M, Zang H, Janszky J, Ebner A. Seizures accelerate forgetting in patients with left-sided temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2001; 57: 125- 126
- Jokeit H, Kramer G, Ebner A. Do antiepileptic drugs accelerate forgetting? *Epilepsy Behav.* 2005; 6: 430- 432
- Landesverband Epilepsie B-BeV, 2010: Aktuelle Daten zur Epilepsie und zum Behandlungsstand. <http://www.epilepsie-berlin.de/aktuelle-Daten.60.0.html> (07.09.2011)

- Lechner HA, Squire LR, Byrne JH. 100 years of consolidation- remembering Muller and Pilzecker. *Learn Mem.* 1999; 6: 77- 87
- Lehrl S, Fischer B. c.I.-Test zur raschen Objektivierung cerebraler Insuffizienzen. Ebersberg: Vless; 1985
- Lezak MD. *Neuropsychological Assessment.* New York: Oxford University; 1995
- Lockhart RS. Levels of processing, transfer-appropriate processing, and the concept of robust encoding. *Memory.* 2002; 10: 397- 403
- Lutz MT, Helmstaedter C. EpiTrack: tracking cognitive side effects of medication on attention and executive functions in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005; 7: 708- 714
- Lux S, Helmstaedter C, Elger CE. Normative study on the "Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest" (VLMT). *Diagnostica.* 1999; 45: 205- 211
- Mameniskiene R, Jatuzis D, Kaubrys G, Budrys V. The decay of memory between delayed and long-term recall in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2006; 8: 278- 288
- Manes F, Graham KS, Zeman A, de Lujan Calcagno M, Hodges JR. Autobiographical amnesia and accelerated forgetting in transient epileptic amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76: 1387- 1391
- Marr D. A theory for cerebral neocortex. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1970; 176: 161- 234
- Marr D. Simple memory: a theory for archicortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1971; 262: 23- 81
- Mayeux R, Brandt J, Rosen J, Benson DF. Interictal memory and language impairment in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 1980; 30: 120- 125
- Meeter M, Murre JM. Tracelink: A model of consolidation and amnesia. *Cogn Neuropsychol.* 2005; 22: 559- 587
- Meeter M, Murre JM. Consolidation of long-term memory: evidence and alternatives. *Psychol Bull.* 2004; 130: 843- 857
- Miller GA. The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. 1956. *Psychol Rev.* 1994; 101: 343- 352
- Miller LA, Munoz DG, Finmore M. Hippocampal sclerosis and human memory. *Arch Neurol.* 1993; 50: 391- 394
- Milner B. Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *Br Med Bull.* 1971; 27: 272- 277
- Milner B, Squire LR, Kandel ER. *Cognitive neuroscience and the study of memory.* *Neuron.* 1998; 20: 445- 468

- Moscovitch M, Nadel L. Multiple-trace theory and semantic dementia: Response to K.S. Graham (1999). *Trends Cogn Sci.* 1999; 3: 87- 89
- Müller GE, Pilzecker A. *Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis.* 1900
- Murre JM. TraceLink: a model of amnesia and consolidation of memory. *Hippocampus.* 1996; 6: 675- 684
- Nadel L, Moscovitch M. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol.* 1997; 7: 217- 227
- Nadel L, Samsonovich A, Ryan L, Moscovitch M. Multiple trace theory of human memory: computational, neuroimaging, and neuropsychological results. *Hippocampus.* 2000; 10: 352- 368
- Neves G, Cooke SF, Bliss TV. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. *Nat Rev Neurosci.* 2008; 9: 65- 75
- O'Connor M, Sieggreen MA, Ahern G, Schomer D, Mesulam M. Accelerated forgetting in association with temporal lobe epilepsy and paraneoplastic encephalitis. *Brain Cogn.* 1997; 35: 71- 84
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971; 9: 97- 113
- Remondes M, Schuman EM. Role for a cortical input to hippocampal area CA1 in the consolidation of a long-term memory. *Nature.* 2004; 431: 699- 703
- Ribot T. *Les maladies de la mémoire.* 4 éd. Paris: Alcan; 1886
- Schmidt D EC. *Praktische Epilepsiebehandlung : praxisorientierte Diagnose und Differentialdiagnose, rationale Therapiestrategien und handlungsorientierte Leitlinien.* Stuttgart Georg Thieme; 2002
- Schmidt M. *Rey auditory verbal learning test: a handbook.* Los Angeles: Western Psychological Services; 1996
- Schneble H. *Epilepsie: Erscheinungsformen, Ursachen, Behandlung.* München: C. H. Beck; 2003
- Silz A. *Kognitive Leistungsentwicklung nach epilepsiechirurgischen Eingriffen im Epilepsiezentrum Greifswald.* In press 2003
- Squire L, Kandel ER. *Gedächtnis: Die Natur des Erinnerns.* Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 1999
- Squire LG. *Memory and brain. illustrated.* Oxford University Press; 1987
- Squire LR, Alvarez P. Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Curr Opin Neurobiol.* 1995; 5: 169- 177

Wang H, Hu Y, Tsien JZ. Molecular and systems mechanisms of memory consolidation and storage. *Prog Neurobiol.* 2006; 79: 123- 135

Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Third Edition. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1997b

Weidlich S, Hillers F. DCS: Diagnosticum für Cerebralschädigung nach F. Hillers: Handbuch. Bern: Huber; 1972

Wilkinson H, Holdstock JS, Baker G, Herbert A, Clague F, Downes JJ. Long-term accelerated forgetting of verbal and non-verbal information in temporal lobe epilepsy. *Cortex.* 2012; 48: 317- 332

Witt JA, Gloeckner C, Helmstaedter C. Extended retention intervals can help to bridge the gap between subjective and objective memory impairment. *Seizure.* 2012; 21: 134-140

Zola-Morgan SM, Squire LR. The primate hippocampal formation: evidence for a time-limited role in memory storage. *Science.* 1990; 250: 288- 290