

**Der Effekt von Verarbeitungstiefe auf die Gedächtniskodierung bei
Patienten nach selektiver Amygdalahippokampektomie**

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

Jenny Nicola Packheiser

aus Kleve

2014

**Angefertigt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn**

- 1. Gutachter: PD Dr. med. Dipl.-Psych. Klaus Fließbach**
- 2. Gutachter: Prof. Dr. med. Frank Jessen**

Tag der Mündlichen Prüfung: 01.08.2014

**Klinik für Epileptologie der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. Christian E. Elger**

Meiner Familie in Dankbarkeit und Liebe gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	7
1.1 Anatomie und Physiologie des Hippokampus	8
1.2 Hippokampus und Gedächtnis	10
1.2.1 Gedächtnismodelle	10
1.2.2 Das deklarative Gedächtnis	12
1.2.3 Semantische Wortverarbeitung	14
1.2.4 Gedächtnistheorien	16
Verarbeitungstiefe-Theorie	16
Theorie der dualen Kodierung	17
1.2.5 Die Rolle des Hippokampus bei der Gedächtnisbildung	19
1.2.6 Folgen eines Hippokampusausfalls	22
1.3 Hippokampus und Epilepsie	25
1.3.1 Temporallappenepilepsie	25
1.3.2 Epilepsiechirurgische Techniken: Selektive Amygdalahippokampektomie	29
1.4 Hypothese und Fragestellung dieser Arbeit	31
2. Material und Methoden	33
2.1 Die Probanden	33
2.2 Experimentelles Paradigma	35
2.3 Klinische Parameter	37
2.3.1 Neuropsychologische Tests	38
- Der Mehrfach Wortschatz Intelligenztest	38
- Der verbale Lern- und Merkfähigkeitstest	39
- Diagnostikum für Zerebralschädigung	40
2.4 Statistische Analysen	41
3. Ergebnisse	43
3.1 Analyse der Einzelleistung beim Wiedererkennen	43
3.2 Leistung bei der Enkodierungsaufgabe	44
3.3 Wiedererkennungslleistung	46
4. Diskussion	50
5. Zusammenfassung	56
6. Literaturverzeichnis	57
7. Danksagung	68

Abkürzungsverzeichnis

aM	arithmetischer Mittelwert
CCT	Comission on Classification and Terminology
DCS	Diagnostikum für Zerebralschädigung
DCT	Theorie der dualen Kodierung
EC	entorhinaler Kortex
EEG	Elektroenzephalografie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
ILAE	International League Against Epilepsy
KZG	Kurzzeitgedächtnis
LIPC	links inferiorer Präfrontalkortex
LZG	Langzeitgedächtnis
Md	Median
MTL	medialer Temporallappen
MTLE	mediale Temporallappenepilepsie
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B
PET	Positronenemissionstomografie
RT	reaction time
SA	Standardabweichung
SAH	selektive Amygdalahippokampektomie
SPECT	single photon emission computed tomography
TLE	Temporallappenepilepsie
VLMT	verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
vs.	versus
WAIS	Wechsler adult intelligence scale
Z. n.	Zustand nach

1. Einleitung

Das menschliche Gedächtnis ist die Grundinstanz kognitiver Vorgänge. Dank seiner Ausreifung sowie der Fähigkeit, Gelerntes zu erinnern, sind wir in der Lage, Neues von Bekanntem zu unterscheiden. Ob man sich an etwas erinnern kann, hängt von verschiedenen Faktoren ab – u. a. von den Bedingungen, unter denen man etwas wahrgenommen hat, von den Umständen, unter denen man sich daran zurück erinnert, und von der Intaktheit der Hirnregionen, die an diesen Gedächtnisprozessen beteiligt sind.

Problematisch an Arbeiten bezüglich der Gedächtnisbildung ist die Tatsache, dass bis zum heutigen Zeitpunkt kein neurowissenschaftlicher Konsens hinsichtlich der genauen Aufgaben involvierter Hirnstrukturen besteht.

Unsere Arbeit konzentriert sich insbesondere auf den Bereich der Gedächtnisenkodierung, welche zu großem Anteil vom medialen Temporallappen (MTL) und seinen Subregionen geleistet wird.

Offen bleibt bislang jedoch, inwiefern und wodurch der Enkodierungsprozess beeinflussbar ist. Obwohl der Hippokampus schon vielfach untersucht wurde, liegen keine einheitlichen Ergebnisse hinsichtlich seiner Struktur-Funktions-Beziehung vor; es existieren im Gegenteil teils widersprüchliche Auffassungen, was seine Aufgaben angeht. Ausgehend davon, dass der Hippokampus eine zentrale Enkodierungsinstanz verkörpert, interessieren uns in dieser Arbeit seine seitenspezifischen Funktionen sowie die Folgen erloschener Funktionalität.

Wir vertreten die Hypothese, dass der MTL für semantische Prozesse zuständig ist (Rugg et al., 1998) und nehmen an, dass eine zunehmende Verarbeitungstiefe diese Prozesse positiv beeinflussen kann (Fliessbach et al., 2011).

Dass der Hippokampus von vielen Wissenschaftlern mit Gedächtnisbildung und Lernprozessen in engsten Zusammenhang gebracht wird, geht zurück auf Scoville und Milners Fall des Patienten Henry Gustav Molaison („H. M.“, 1926-2008), dessen beidseitige MTL-Teilresektion (genauer eine Zweidrittelresektion von Hippokampus, Gyrus parahippocampalis und Amygdala) im Rahmen einer pharmakoresistenten Epilepsie Ende der fünfziger Jahre die Grundlage für erste Vermutungen darüber lieferte, dass Bildung und Abruf von Information aus dem Langzeitgedächtnis (LZG) von verschiedenen Gehirnsystemen bzw. Strukturen ausgeführt werden (Scoville et al., 1957).

Postoperativ waren bei Molaison die Krampfanfälle erfolgreich reduziert, jedoch zeigte sich eine anhaltende anterograde Amnesie mit „zeitlich abgestufter“ retrograder Amnesie für Ereignisse bis zu 11 Jahre präoperativ. Die Fähigkeit, neue Information in das LZG zu übertragen, war verloren, was das Vorhandensein eines postoperativen episodischen Gedächtnisses unmöglich machte, während das Arbeits- und non-deklarative Gedächtnis (motorische Lernfähigkeit) funktionstüchtig blieben (Corkin, 1968; Corkin, 2002).

Die zeitlich abgestufte retrograde Amnesie verdeutlicht, dass ein intaktes LZG auf Gedächtniskonsolidierung basiert: gelernte Information oder Erinnerung, die ins LZG übernommen werden sollen, muss zunächst stabilisiert werden, um auf lange Sicht immer wieder abrufbar zu sein (Eysenck und Keane, 2005).

Während H. M. nicht fähig war, neue semantische oder episodische Erinnerungen zu bilden, zeigten Untersuchungen, die auf Wiederholungslerneffekten basierten, dass der Patient dennoch implizite Erinnerungen erwerben konnte, also solche, denen er sich nicht bewusst sein musste. Hieraus ist zu schließen, dass prozedurales Wissen und Wiederholungslernen anders als das deklarative Gedächtnis nicht auf neuronale Strukturen des MTL angewiesen sind (Corkin, 1984).

Basierend auf den Ergebnissen im Fall H. M. wurde in den folgenden Jahrzehnten eine Reihe weiterer Studien durchgeführt, um die Erkenntnisse zu vertiefen und die Vorgänge der Gedächtnisbildung sowie die dafür erforderlichen neuronalen Strukturen detaillierter zu erforschen (Kolb und Whishaw, 1996).

Dabei stellte sich heraus, dass nicht alle Fälle, in denen Teile des Hippokampus entfernt werden, zu anterograde Amnesie führen (Gol und Faibish, 1967; Glaser, 1980). Der Hippokampus scheint Teil eines größeren lernassoziierten Systems zu sein, das auch angrenzende kortikale und präfrontale Bereiche umfasst (Cohen et al., 1993; Horel, 1994).

1.1 Anatomie und Physiologie des Hippokampus

Der Hippokampus ist eine doppelt angelegte Struktur im mittleren Temporallappen des Gehirns. Er entstammt dem dreischichtig aufgebauten Allokortex, bildet in beiden Hemisphären den medialen Anteil des Telenzephalons und setzt sich zusammen aus Gyrus

dentatus, Cornu ammonis (Unterteilung nach Größe der dortigen Pyramidenzellen in CA1- CA3 (Lorente de Nó, 1934)) und Subikulum (Übergangsgebiet zwischen Ammons-horn und der angrenzenden entorhinalen Rinde; Weiterleitung von Information aus Areal CA1 in den entorhinalen Kortex und in subkortikale Bereiche) (Amaral, 1995). Cornu ammonis und Gyrus dentatus gehören zum phylogenetisch älteren Anteil der Hirnrinde, dem Archikortex.

Die Längsachse der beiden identischen hippocampalen Strukturen verläuft jeweils von septal nach temporal; da sie leicht gebogen ist, ergeben die Hippokampi das Bild zweier aneinander gelehnter „C“s. Auf der lateralen Seite erstreckt sich der Hippokampus bis in das untere Horn des Seitenventrikels, medial befindet sich der Thalamus (s. Abb. 1).

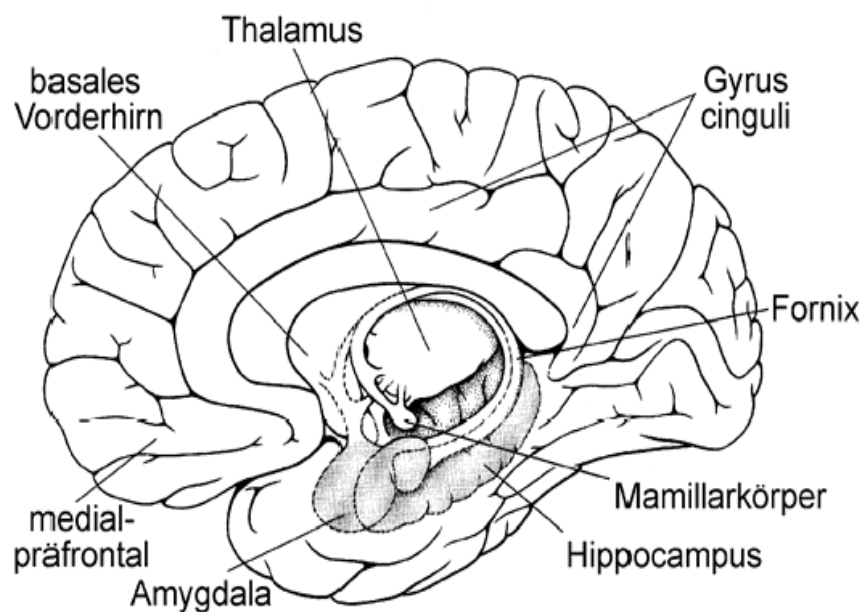


Abb. 1: Lage von Hippokampus und Amygdala mit angrenzenden Strukturen im medialen Temporallappen (nach Kolb und Whishaw, 1996), zu denen zahlreiche Afferenzen und Efferenzen bestehen. Der Hippokampus entspricht somit dem Hauptintegrationsorgan des Endhirns

Als „Hippokampus-Formation“ spricht man von Hippokampus plus entorhinalem Kortex (EC) im Gyrus parahippocampalis. Diese Struktur bildet mit ihren Afferenzen aus verschiedensten Hirnregionen den Tractus perforans, die wichtigste afferente Bahn zum Hippokampus, erstmals beschrieben 1901 durch Ramon y Cajal (Aubert, 1994). Diese

Verbindung stellt das Eingangstor zum Hippokampus dar und ist erforderlich für die entorhinal-hippokampale Prozessierung von Lernen und Gedächtnis (Peterson et al., 1994).

Aufgrund seiner zahlreichen Afferenzen (v. a. Isokortex, Amygdala, Riechhirn, Gyrus cinguli, Thalamus, Hirnstammkerne) und Efferenzen (Fornix, Amygdala, Corpora mammillaria, Hypothalamus) kann der Hippokampus als polysensorisches assoziatives Zentrum angesehen werden, das verschiedenste sensorische Information erhält. Als oberstes Integrationsorgan des Endhirns beeinflusst der Hippokampus mit seinen Efferenzen endokrine, viszerale und emotionale Prozesse, weswegen er als zentrale Schaltstation für das limbische System (Regulation von Trieb- und Affektverhalten; bedeutend für Lernen und Gedächtnis) gilt und eine Rolle bei der Überführung von Gedächtnisinhalten aus dem Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis spielt. Informationen verschiedener sensorischer Systeme werden hier verarbeitet und zum Kortex zurückgesendet.

Über diese miteinander kommunizierenden Strukturen wurden schon seit der Antike verschiedene Modelle entwickelt, die die Funktionsweise und Organisation des Gedächtnisses erklären und Unterteilungen sowohl nach zeitlichen als auch nach anatomischen oder inhaltlichen Komponenten vornehmen.

1.2 Hippokampus und Gedächtnis

1.2.1 Gedächtnismodelle

„Gedächtnis bezeichnet nichts Anderes als unsere Fähigkeit, Informationen aufzunehmen, zu speichern und bei Bedarf wieder abzurufen.“ (Zimbardo und Gerrig, 1999). Das geläufigste Modell ist Ende der sechziger Jahre entstanden und beruht auf der Einteilung in Kurz- und Langzeitgedächtnis, die sich hinsichtlich ihrer Kapazität, der Speicherzeit und der Kodierung unterscheiden (Atkinson et al, 1968): neue Information wird nach ihrem Erwerb vorerst für maximal eine Minute im Kurzzeitgedächtnis (KZG) gespeichert und bleibt während dieser Zeit bewusst (Miller, 1994), bevor sie - aktives Wiederholen vorausgesetzt - ins LZG übernommen wird, das eine enorme Speicherkapazität aufweist. Das KZG oder Arbeitsgedächtnis ermöglicht die Integration aktueller

sensorischer Eindrücke und zuvor gespeicherter Erinnerungen, allerdings ist dieser Speicher begrenzt, sodass neue, aktuelle Information bereits vorhandene ältere verdrängt; man denke beispielsweise an Telefonnummern, die man im Telefonbuch nachschaut, sie wählt und sofort danach wieder vergisst. Es wird angenommen, dass im KZG spezialisierte Subsysteme existieren, die für räumlich-bildliche und sprachliche Information zuständig sind (Farah und Feinberg, 1997).

Sind Informationen einmal ins LZG übergegangen, so können sie dort dauerhaft gespeichert werden und auch noch abgerufen werden, wenn das Bewusstsein in der Zwischenzeit anderen Inhalten zugewendet wurde. Informationen, die einen speziellen persönlichen Bezug aufweisen bzw. besonders viel Aufmerksamkeit bekommen, werden dabei auch besonders stabil gespeichert.

Nach Modifikation des ursprünglichen Modells geht man mittlerweile zusätzlich von einem Ultrakurzzeitgedächtnis aus (auch: sensorisches Gedächtnis oder „immediate memory“ (Squire und Kandel, 1999)), das reine Sinneseindrücke als Schnittstelle zwischen Wahrnehmung und Gedächtnis kürzer als eine Sekunde speichert, ohne sie zu analysieren oder in irgendeiner Form zu verarbeiten. Kommt es allerdings zu Verarbeitungsprozessen, so wird die Information an das KZG bzw. möglicherweise auch an das LZG weitergeleitet, wo sie im Folgenden persistiert. Laut Miller (1956) wird neu Gelerntes in Lerneinheiten, so genannten „Chunks“, aufgenommen, für die seiner Definition gemäß in einem bestimmten Zeitraum eine konstante Kapazität von 7 ± 2 Chunks gilt.

Nach heutigem wissenschaftlichen Stand lässt sich das LZG jedoch nicht nur nach dem zeitlichen Aspekt unterteilen, sondern auch danach, was den Inhalt anbelangt: man unterscheidet als Hauptformen das non-deklarative (implizite) vom deklarativen (expliziten) Gedächtnis (Markowitsch, 1992a; Squire, 1992).

Non-deklaratives, prozedurales Wissen bezieht sich auf erworbene Fertigkeiten und die Erinnerung daran, wie man etwas tut (Anderson, 1995). Auf dieses Wissen wird im Alltag ständig zurückgegriffen, ohne dass man sich dessen bewusst sein muss. Es handelt sich um automatisierte Abläufe, wie beispielsweise Bewegungen oder Verhaltensweisen, und nicht um aktive Erinnerung (Phelps, 2004). Diese Gedächtnisform setzt voraus, sich bzw. sein Verhalten als Konsequenz von Erfahrungen verändern zu können (Squire,

1987). Neben prozeduralem Wissen zählen auch Priming und Konditionierung (klassisch oder instrumentell) zum non-deklarativen Gedächtnis.

Die Funktion des non-deklarativen Gedächtnisses hängt laut verschiedener Untersuchungen von mehreren Hirnarealen ab, nämlich unter anderem von Neokortex, Kleinhirn und Amygdala (Eichenbaum, 2001; Squire und Knowlton, 1999).

Anders als das non-deklarative Gedächtnis bezieht sich das deklarative Gedächtnis auf bewusste Erinnerungsprozesse.

1.2.2 Das deklarative Gedächtnis

Das deklarative Gedächtnis („Wissensgedächtnis“) ist im Neokortex lokalisiert. Es zählt wie das non-deklarative Gedächtnis zum menschlichen LZG und betrifft bewusstes Erinnern an vergangene Tatsachen und Ereignisse. Man ist sich im Klaren darüber, dass man etwas weiß. Auch der ungefähre Zeitpunkt sowie die Umstände der Informationsaufnahme und -speicherung sind erinnerlich. Bestimmte Information kann aktiv „gesucht“ werden. Dieser Vorgang ist auf die Zusammenarbeit temporo-medialer Strukturen angewiesen. Hierzu zählen Hippokampus sowie die benachbarten entorhinalen, perirhinalen und parahippokampalen Kortizes (Squire und Zola-Morgan, 1991), sodass eine Störung, wie sie z. B. durch eine Epilepsie verursacht wird, besonders in diesem kognitiven Bereich Defizite bedingen kann. Die wichtigsten Unterschiede der LZG-Formen sind in der folgenden Übersicht zusammen gestellt (s. Tab. 1):

Deklaratives Wissen	Non-deklaratives Wissen
<ul style="list-style-type: none"> • ist ganz oder gar nicht ausgeprägt • kann sofort erlangt werden • kann verbal mitgeteilt werden 	<ul style="list-style-type: none"> • kann teilweise ausgeprägt sein • bildet sich durch Übung aus • kann meist nur gezeigt werden

Tab. 1: Gegenüberstellung von Merkmalen deklarativen und non-deklarativen Wissens, zwei Formen des Langzeitgedächtnisses (nach Bourne und Ekstrand, 2005)

Seit den frühen siebziger Jahren wird das deklarative Gedächtnis weiter differenziert; der kanadische Psychologe Endel Tulving unterteilte es als erster in das semantische und das episodische Gedächtnis (Tulving, 1972).

Episodisches Gedächtnis: bezieht sich auf das Vermögen, persönliche Erlebnisse und autobiografische Tatsachen zu behalten und sich daran zu erinnern, d. h. es ist zeit- und ortsspezifisch und umfasst laut Squire et al. (Squire et al., 2004) Einzelereignis-Wissen. Es zählen auch so genannte „Public Events“ dazu - Ereignisse, die öffentliche Umstände betreffen. Auch diese Ereignisse werden vorsätzlich und aktiv erinnert, obwohl man sie selbst möglicherweise gar nicht direkt miterlebt hat, sondern lediglich zu einem bestimmten Zeitpunkt von ihnen erfahren hat (Tulving, 1983), beispielsweise vom Tod von Lady Diana oder dem Sieg der deutschen Fußballnationalmannschaft bei der WM 2014.

Semantisches Gedächtnis: bezieht sich auf das Vermögen, sich unpersönliche Fakten, Sachverhalte und generelles Weltwissen zu merken und abrufbar zu haben, wie zum Beispiel, dass Lissabon die Hauptstadt von Portugal ist. Auch Gesetzmäßigkeiten und Assoziationen sind hier repräsentiert. Zwar wird auch diese Art von Wissen bewusst erinnert, jedoch spielt es beim Erinnern keine Rolle, wann, wo oder wie man diese Information erworben hat, sondern lediglich, dass dies der Fall ist. Hier basiert das Wissen auf mehreren verschiedenen Lernereignissen.

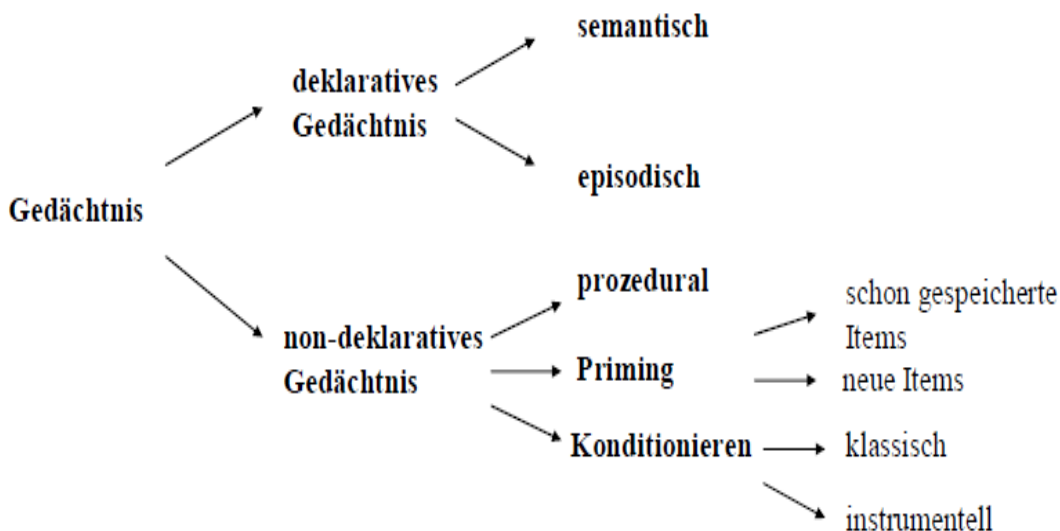


Abb. 2: Aufteilung von deklarativem und non-deklarativem Gedächtnis. Deklaratives Gedächtnis beinhaltet Faktenwissen, während das non-deklarative Gedächtnis sich auf Fertigkeiten und Verhaltensweisen bezieht (nach Markowitsch, 1992b)

Diese beiden Formen des Langzeitgedächtnisses sind nicht aufeinander angewiesen und werden neuroanatomisch voneinander abgegrenzt (Del Vecchio et al., 2004). Somit können sie auch unabhängig voneinander und selektiv ausfallen (Coughlan und Warrington, 1981; Wilkins und Moscovitch, 1978). Del Vecchio et al. (2004) zeigen in ihrer Studie, dass Epilepsiepatienten mit Dysfunktion des MTL eine Dissoziation zwischen deklarativem und non-deklarativem Gedächtnis aufweisen. Bei Patienten mit linksseitiger Temporallappenepilepsie (TLE) war das implizite Gedächtnis intakt und zeigte keine Beeinflussung durch die epileptische Pathophysiologie.

Auch das LZG und das KZG werden von verschiedenen anatomischen Strukturen repräsentiert. Linke TLE-Patienten mit verminderter Funktion des verbalen Gedächtnisses weisen v. a. Schwäche bei Langzeitkonsolidierung und -abruf auf, während Aspekte des kurzzeitigen verbalen Gedächtnisses (Datenaufnahme) kaum beeinträchtigt sind (Fließbach et al., 2011; Helmstaedter und Elger, 1998).

1.2.3 Semantische Wortverarbeitung

Stärker semantische Verarbeitung von Wörtern verbessert die nachfolgende Erinnerung an das Gelernte. Gemäß der Verarbeitungstiefe-Theorie erinnern Testpersonen mehr Wörter, wenn diese mittels Aufgaben zur Bedeutung (= semantisch) gelernt wurden, als wenn die Aufgaben sich lediglich auf Rechtschreibung bzw. strukturelle Aspekte des Wortes beziehen (= nicht-semantisch). Ein Beispiel für eine semantische Wortverarbeitungsaufgabe ist die Einteilung in lebend vs. nicht-lebend: beschreibt das Wort etwas Lebendiges oder nicht? Hingegen fragen nicht-semantische Aufgaben typischerweise nur nach strukturellen Worteigenschaften, wie: kommt der Buchstabe „a“ im Wort vor? Diesen Beobachtungen zugrunde liegt Craik und Lockharts vor fast 40 Jahren entstandenes Werk über die „Verarbeitungstiefe“, das nach wie vor in der Gedächtnisforschung angesehen ist (Craik und Lockhart, 1972; Craik, 2002). Anders als die traditionelle separate Repräsentation von Gedächtnisinhalten in Kurz- und Langzeitgedächtnis anzunehmen, geht Craik und Lockharts Theorie von einer kontinuierlichen Repräsentationstiefe während der Enkodierung von Information aus, die auch die Fähigkeit des späteren Erinnerns beeinflusst.

Um die im Gehirn ablaufenden Prozesse zu untersuchen, die mit den Effekten der Verarbeitungstiefe in Zusammenhang gebracht werden, sind bereits verschiedene elektrophysiologische sowie bildgebende Methoden zum Einsatz gebracht worden. Abgesehen von Ergebnissen über spezifische Effekte unterschiedlicher Aufgabentypen (Fletcher et al., 2003; Fliessbach et al., 2010 und 2011; Mitchell et al., 2004; Otten et al., 2001a; Park et al., 2008) ist die gemeinsame Feststellung, dass Verarbeitungstiefe mit Aktivierung linksseitiger neokortikaler und medio-temporalen Strukturen verbunden ist. Dies wurde erstmals in einer kombinierten Elektroenzephalografie- (EEG) und Positronenemissionstomografie-Studie (PET) festgestellt, die links-parietale und links-hippokampale Aktivierung während der Wiedererkennung von tief vs. oberflächlich enkodierten Wörtern zeigen konnte (Rugg et al., 1998). Eine Magnetenzephalografie-Studie ergab stärkere Beteiligung von links-frontalen und temporo-parietalen Strukturen bei der Enkodierung semantisch verarbeiteter Wörter im Vergleich zu nicht-semantisch verarbeiteten Wörtern (Walla et al., 2001). Des Weiteren konnte eine Reihe ereigniskorrelierter funktioneller Magnetresonanztomografie-Studien (fMRT) die Lokalisierung der involvierten Hirnstrukturen spezifizieren. Diese Untersuchungen stellen eine Überschneidung der Effekte von Verarbeitungstiefe und nachfolgendem Erinnern im linken inferioren Präfrontalkortex (LIPC) sowie im linken MTL heraus (Baker et al., 2001; Fletcher et al., 2003; Fliessbach et al., 2010; Otten und Rugg, 2001b). Demnach sind diese links-hemisphärischen Strukturen zum Einen während semantischer vs. nicht-semantischer Wortverarbeitung vermehrt aktiv, zum Anderen außerdem während der Verarbeitung von nachfolgend erinnerten vs. vergessenen Wörtern.

Wenn auch nicht in gleichem Maße beständig, so zeigt sich, dass rechts-hemisphärische Areale stärker bei nicht-semantischer als bei semantischer Wortverarbeitung aktiviert werden und ebenfalls einen Hinweis auf das nachfolgende Erinnerungsvermögen bezüglich nicht-semantischer Inhalte geben (Baker et al., 2001; Fletcher et al., 2003; Otten und Rugg, 2001b). Obwohl diese Ergebnisse für eine Rolle der beschriebenen Hirnstrukturen bei der neuronalen Umsetzung des Verarbeitungstiefe-Effekts sprechen, müssen ursächliche Rückschlüsse aus den bildgebenden Studien mit Vorsicht gezogen werden.

1.2.4 Gedächtnistheorien

Wenn auch Einigkeit darüber besteht, dass sowohl der MTL als auch aufgrund der zahlreichen Verbindungen zu anderen neuroanatomischen Strukturen insbesondere der Hippokampus in der Verarbeitung und Wiedergabe von Gedächtnisprozessen eine zentrale Rolle spielen, wird bislang dennoch diskutiert, wie diese im Detail aussieht. Es existiert kein einheitlich anerkanntes Modell, das die Interaktion des Hippokampus mit den anderen an der Gedächtnisbildung beteiligten Bereichen aufzeigt, sondern es liegen verschiedene Theorien bezüglich der Hippokampusaufgabe vor.

Verarbeitungstiefe-Theorie

1972 erstmals von Fergus I.M. Craik und Robert S. Lockhart (1972) beschrieben, sieht die Verarbeitungstiefe-Theorie das Wiedererinnern an Gelerntes als Funktion der Tiefe der mentalen Erstverarbeitung, d. h. die Gedächtnisleistung hängt von der Art der Enkodierung ab. Der Terminus „Verarbeitungstiefe“ wird hier von oberflächlich (Form, Farbe etc.) nach tiefgehend klassifiziert, wobei unter „Tiefe“ ein höherer Grad kognitiver bzw. semantischer Analyse zu verstehen ist, der Bedeutung und logische Schlussfolgerungen involviert. Der Analyseprozess läuft von sensorischen Stadien über Abgleichung und Mustererkennung schließlich zu semantischen Stadien, wodurch eine Gedächtnisspur hinterlassen wird. Wie persistierend diese Spur ist, hängt wiederum von der Verarbeitungstiefe ab: je tiefer die Analyselevel, desto stärker die Spur.

Verschiedene fMRT-Studien haben gezeigt, dass semantisch verarbeitete Aufgaben zu einer signifikanten Aktivierung im LIPC führen und gleichzeitig mit höherer episodischer Wiedererkennung des Gelernten verbunden sind (Fliessbach et al., 2010; Kapur et al., 1994; Petersen und Fiez, 1993). Es wird davon ausgegangen, dass diese präfrontalen Bereiche Teil eines komplexen Netzwerks kortikaler und subkortikaler Strukturen sind, die der Gedächtnisleistung förderlich sind.

Des Weiteren konnten andere bildgebende Studien zeigen, dass links-frontale sowie links-temporoparietale Regionen in der Enkodierung semantischer Aufgaben involviert (Walla et al., 2001) und links-parietale sowie links-hippokampale Bereiche während der

Wiedererkennung zuvor tief verarbeiteter Aufgaben aktiv sind (Rugg et al., 1998). Obgleich diese Theorien verschiedene Schwerpunkte setzen, ist ihnen gemeinsam, dass das Gedächtnis an sich vulnerabel ist, wenn der Prozess der Gedächtnis-ausbildung und -konsolidierung unterbrochen wird. Sämtliche Störungen im MTL, ob Traumata, Operationen oder pathologische Prozesse wie M. Alzheimer oder Ischämien, können demnach eine Verschlechterung des gesamten deklarativen Gedächtnisses mit sich bringen, wenn man davon ausgeht, dass dessen Subfunktionen auf mehrere Hirnareale verteilt sind.

Für uns ist die Verarbeitungstiefe-Theorie von besonderem Interesse, da unsere Untersuchungen und Hypothese auf ihr basieren (s. Abschnitt 1.4 „Hypothese und Fragestellung dieser Arbeit“).

Theorie der dualen Kodierung

Die Theorie der dualen Kodierung (DCT) legt nicht in erster Linie Wert auf den Verarbeitungs- und Speicherort von Gelerntem. Im Mittelpunkt stehen die generellen Effekte visueller und verbaler Information, die zwei unterschiedlichen kognitiven Enkodierungen unterliegen und separat im Gedächtnis repräsentiert werden. Es handelt sich um eine Wahrnehmungstheorie, die von Allan Paivio Anfang der siebziger Jahre ausgearbeitet wurde (Paivio, 1971; Paivio, 1991).

Gemäß Paivios Annahmen ist das verbale System für sprachliche Information (Lesen und Hören von Begriffen) zuständig; die hier gespeicherten Informationseinheiten bezeichnet er als Logogene. Dem entgegen stellt Paivio die sogenannten Imagene, nämlich visuell aufgenommene und gespeicherte Informationen (Farbe, Form, Größe etc.) (Clark und Craig, 1992). Während Imagene synchron oder parallel arbeiten, sodass ein Bild in unserer Vorstellung vor dem inneren Auge sofort als Ganzes verfügbar ist, funktionieren verbale Systeme sequentiell, d. h. die Bedeutung mehrerer Wörter wird Schritt für Schritt zu einem Zusammenhang verknüpft (Paivio, 1971; Sadoski und Paivio, 2004). Die Grundannahme der DCT ist, dass mit jeder Information, die im Gedächtnis repräsentiert wird, konkrete Details der Umstände, unter denen sie aufgenommen wurde - z. B. verbal oder non-verbal -, gespeichert werden.

Welches System in erster Linie aktiviert wird, hängt von dem auslösenden Reiz ab. Liest man das Wort „Hund“, so setzt zunächst das verbale System ein. Währenddessen wird das non-verbale System jedoch hinzu geschaltet und in unserer Vorstellung resultiert ein entsprechendes bekanntes Bild. Umgekehrt führt das Anschauen eines Bildes nicht nur zu einer visuellen Enkodierung, sondern in der Konsequenz auch zur Aktivierung des verbalen Systems. Diese doppelte Enkodierung und assoziative Verknüpfung erhöhen gemäß Paivios Theorie die Behaltenswahrscheinlichkeit.

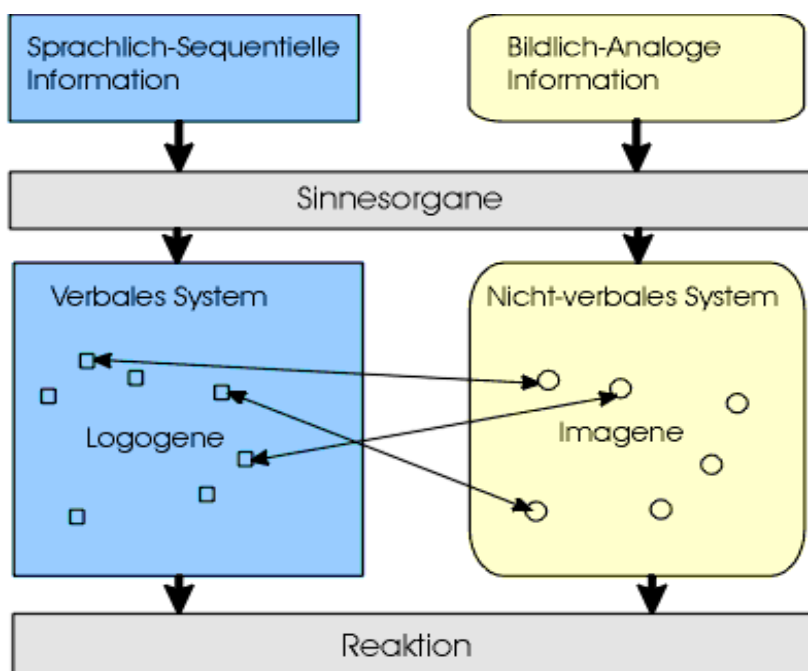


Abb. 3: Duale Kodierung: Verarbeitung und Interaktion von sprachlichen und bildlichen Informationen. Das verbale und das visuelle System aktivieren sich gegenseitig über assoziative Verknüpfung und führen so laut Paivio zu einer doppelten Enkodierung mit höherer Behaltenswahrscheinlichkeit des Gelernten (nach Hasebrook, 1995)

Verschiedene Studien zum Thema DCT haben gezeigt, dass die Gegenständlichkeit von Wörtern sich positiv auf die spätere Abrufbarkeit auswirkt (Paivio et al., 1988; Paivio et al., 2000). Demgemäß werden non-verbale Bilder eher durch konkrete (z. B. Hund) als durch abstrakte Begriffe (z. B. Qualitätskontrolle) hervorgerufen, außerdem persistieren die Gedächtnisspuren der aktivierten Bilder deutlicher als die verbalen Spuren selbst. Was die Erinnerungsförderung angeht, so sind beide Spuren unabhängig voneinander, haben aber eine additive Wirkung.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass verbale Assoziationen die Voraussetzung für den Abruf abstrakter Wortpaare bilden und ein hoher bildhafter Wert die Vernetzung konkreter Paare bedingt (Paivio et al., 2000).

Bezogen auf unsere Hypothese ist diese Schlussfolgerung insofern von Interesse als die starke Verbildlichung einer intensiven Verarbeitungstiefe gleichgesetzt werden kann, womit wir ebenfalls erwarten, dass das hohe Level an Bildhaftigkeit den späteren Abruferfolg verbessert.

1.2.5 Die Rolle des Hippokampus bei der Gedächtniskodierung

Um Vermutungen darüber zu äußern, was ein Hippokampusverlust - welcher Ursache auch immer - bedeutet, bedarf es einer Vorstellung davon, an welchen Vorgängen Hippokampus bzw. MTL beteiligt sind. Zum heutigen Zeitpunkt sind der Hippokampus und die umliegenden Hirnstrukturen dank verschiedener bildgebender Diagnostik gut untersucht und es ist möglich, klarere Aussagen über die Rolle beim Prozess der Informationsspeicherung sowie über seitenspezifische Aufgaben zu treffen, wobei viele Autoren nach wie vor unterschiedliche Ergebnisse postulieren.

Der MTL sowie einige Frontallappenbereiche sind bedeutsam für das deklarative Gedächtnis (Gabrieli, 1998; Golby et al., 2001). Bei einseitigen Läsionen des MTL oder Frontallappens fielen in Studien hemisphärische Asymmetrien der Gedächtnisprozesse auf, die sich bei linksseitigen Läsionen in Defiziten des Verbalgedächtnisses äußerten und bei rechtshemisphärischen Defekten in verschlechtertem non-verbalem Gedächtnis. Asymmetrische Gedächtnisdefizite entstehen demnach je nach zu speicherndem Material und nach zugehörigen Verarbeitungsprozessen (Milner, 1972; Milner und Petrides, 1984).

Im Gegensatz zu diesen Erkenntnissen haben bildgebende Untersuchungen ergeben, dass eine Seitenspezifität in Abhängigkeit zur Verarbeitungsphase besteht und eine materialabhängige Seitenaktivierung nicht immer wie erwartet auftritt. Die Enkodierungsphase wird mit linkshemisphärischer präfrontaler Aktivierung in Verbindung gebracht, während diese rechts durch Abrufvorgänge getriggert wird (Tulving et al.,

1994). Diese Aussagen basieren auf dem HERA-Modell (hemispheric encoding/ retrieval asymmetry) von Tulving et al..

Insgesamt wird die Seitenspezifität des deklarativen Gedächtnisses vermutlich von multiplen Faktoren gesteuert, nämlich neben Materialart und Verarbeitungsphase auch von der Sinnhaftigkeit des Materials sowie von angewendeten mnemonischen Strategien (Golby et al., 2001; Martin et al., 1997).

Davon abgesehen, dass der linke Hippokampus sowie der LIPC an der Enkodierung verbalen Materials beteiligt sind (Kirchhoff et al., 2000; Kapur et al., 1994; Nyberg et al., 1996; Wagner et al., 1998; Weber et al., 2007) werden sie durch semantisches Material stärker aktiviert als durch nicht-semantisches Material (Fliessbach et al., 2011). Das Aktivierungsausmaß steht dabei in direktem Zusammenhang mit später erfolgreicher Erinnerung an das Gelernte (Fliessbach et al., 2010). Eine Verknüpfung der zu verarbeitenden Wörter mit deren visuellen Objekteigenschaften aktiviert zusätzlich den Gyrus fusiformis (Pulvermüller und Hauk, 2006), genauer den links-anterioren Bereich. Die posterioren Gyrus fusiformis-Bereiche sind in beiden Hemisphären bei der Verarbeitung non-semantischer Aufgaben aktiv.

Des Weiteren trägt der rechte Hippokampus zur Verarbeitung non-verbalen, räumlich-visuellen Materials bei (Golby et al., 2001; Kimura, 1963). Teilweise wird hier noch genauer differenziert und angenommen, dass für die Enkodierung von Szenen und Objekten eine beidseitige MTL-Aktivierung nötig ist und die Enkodierung unbekannter Gesichter spezifisch durch den rechten MTL erfolgt (Gabrieli et al., 1997; Kelley et al., 1998; Stern et al., 1996). Grund hierfür ist u. a., dass Szenen und Objekte eine höhere Artikulierbarkeit aufweisen als fremde Gesichter, wodurch eine Verbindung zu verbalen Prozessen geschaffen wird. Dies entspricht der DCT.

Problematisch ist, dass viele dieser Theorien auf Untersuchungen an einseitigen Läsionen bestehen. Diese Läsionen gehen in vielen Fällen über anatomische Grenzen hinaus und betreffen beispielsweise nicht nur den MTL, sondern auch Teile des angrenzenden lateralen Temporallappens. Zusätzlich muss davon ausgegangen werden, dass bei Patienten mit länger bestehender neurologischer Dysfunktion eine funktionelle Reorganisation stattgefunden hat, sodass nicht sicher ist, ob die jeweilig untersuchte Hemisphäre noch die ursprünglich ausgeführten Aufgaben ausführt, oder ob dies

kompensatorisch durch kontralaterale Strukturen übernommen wurde (Golby et al., 2001).

Der Gyrus parahippocampalis scheint die Enkodierung indirekt zu unterstützen und zeigt beidseits vermehrte Aktivität bei der Verarbeitung neuer bildhafter oder verbaler Stimuli verglichen mit bekanntem Material (Stern et al., 1996; Tulving et al., 1996). Dies trifft ebenfalls für den posterioren Hippokampus sowie den Gyrus parahippocampalis zu (Kirchhoff et al., 2000), wobei die Reaktion bei der Bildverarbeitung in beiden Hemisphären jeweils größer ist und ein Neuheitseffekt bezüglich Wortenkodierung nur im linken MTL signifikant ist. In beiden Fällen jedoch hängt das spätere Erinnerungsvermögen vom ursprünglichen Aktivierungsgrad ab (Brewer et al., 1998; Fernandez et al., 1998; Fernandez et al., 1999).

Für den LIPC haben einige Autoren unterschiedliche Aktivierung je nach Verarbeitungsgrundlage vorgeschlagen: so sei der anteriore LIPC bei semantischem und der posteriore LIPC bei phonologischem Material aktiv (Buckner et al., 1995; Fiez, 1997; Kapur et al., 1996; Poldrack et al., 1999).

Auch im Frontallappen besteht eine generelle Seitenspezifität in Bezug auf das deklarative Gedächtnis. Defekte in der linken Hemisphäre führen zu Fehlern bei Aufgaben zum Verbalgedächtnis, während Defekte in der rechten Hemisphäre sich fehlerhaft auf non-verbale Aufgaben auswirken (Glosser et al., 1998). Insgesamt sind frontale Lateralisationseffekte schwieriger zu verdeutlichen als eine MTL-Seitenspezifität. Sie sind weniger beeinträchtigend und betreffen vornehmlich anspruchsvolle Gedächtnisentscheidungen (Petrides, 1989).

Generell gesprochen tragen präfrontale und temporale Strukturen am meisten zur Enkodierung bei, und zwar in Abhängigkeit der zu speichernden Informationsart. Gleichzeitig sind eben jene Bereiche sensibel für die Neuheit der Information und lassen anhand ihres Aktivitätsausmaßes Rückschlüsse über die spätere Abrufbarkeit des gelernten Materials zu, was eine Kolokalisation von Neuheits- und Abrufeffekten impliziert und eine aktive Rolle beim Enkodierungsvorgang bestätigt (Kirchhoff et al., 2000). Die beiden MTL-Hemisphären sind hierbei je nach Lernereignis bzw. Material in verschiedenem Ausmaß beteiligt. Bereiche, die bei der Speicherung verbalen Materials aktiv sind, decken sich mit den von visueller Information aktivierten Arealen. Demnach basiert die Enkodierung sowohl verbaler als auch non-verbaler Stimuli offenbar auf

ähnlichen MTL-Regionen der jeweiligen Seite, sodass ein verbaler Stimulus einen Zugriff auf assoziierte visuelle Erinnerungen ermöglicht und umgekehrt ein bildhafter Stimulus phonologische Assoziationen hervorrufen kann. Je stärker ein non-verbaler Stimulus also artikulierbar ist, desto eher ist eine linkshemisphärische Beteiligung an Gedächtnisprozessen zu erwarten (Golby et al., 2001). Es darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass weder Lateralisation noch Verbalisierbarkeit einen Abso-lutzustand darstellen, sondern immer nebeneinander existieren und in Kombination angewendet werden.

1.2.6 Folgen eines Hippokampusausfalls

Ausgehend von den Untersuchungen zur Seitenspezifität lassen sich Vermutungen über die Auswirkungen von Funktionsschädigungen bzw. operativer Entfernung anstellen.

Ein systematischer Review veröffentlichter neuropsychologischer Studien von Sherman et al. liefert dazu eine Übersicht (Sherman et al., 2011). Im Mittelpunkt stehen kognitive Risiken und Nutzen nach epilepsiechirurgischen Eingriffen.

Trotz einer Bandbreite an epilepsiechirurgischen Techniken (von temporoanteriorer Lobektomie über Lobektomie nach Spencer (anteromediale Temporallappenresektion) und Lobektomie in- oder exklusive Gyrus temporalis superior, Hippokampus oder lateralem Neokortex bis hin zur selektiven Amygdalahippokampektomie oder Läsio-nektomie mit oder ohne Sprachgebietsvermessung) sind die Verbalgedächtnis-Ergebnisse der einzelnen Studien durchweg vergleichbar.

Die Resultate der Benennungsstudien lassen auf eine Leistungsabnahme schließen, die mit der Resektionsgröße des betroffenen Areals steigt (Davies et al., 2005). Auch, wenn unter allen Studien eine gewisse Ergebniskonsistenz zu verbuchen ist, liegen doch unterschiedlich eindeutige Daten hinsichtlich der Gewinne und Verluste kognitiver Fähigkeiten vor. Es besteht insgesamt Bedarf an Studien, die einen genaueren Vergleich der unterschiedlichen OP-Methoden möglich machen.

Bezüglich der untersuchten IQ-Veränderungen fällt generell eine geringe Veränderung auf, und zwar in 11 % der Fälle Verlust und bei 16 % ein Benefit zusammengefasst sowohl bei rechts- als auch linksseitig operierten Patienten. Die größte Verbesserung

wurde bei Kindern beobachtet (18 %) (Chelune et al., 1993; Engman et al., 2006; Sherman et al., 2003).

Beim verbalen Gedächtnis fallen die markantesten prozentualen Ergebnisse auf: es zeigt sich bei 44 % der linksseitig Operierten ein postoperatives Defizit verglichen mit nur 20 % Verschlechterung nach rechtsseitiger OP. Ein Benefit ist beidseits deutlich geringer ausgeprägt; hier erbrachte eine rechtsseitige OP in 14 % der Fälle eine Verbesserung, während es linksseitig nur 7 % sind (Baxendale und Thompson, 2005; Baxendale et al., 2008; Chelune et al., 1993; Dulay et al., 2009a; Dulay et al., 2009b; Engman et al., 2004; Helmstaedter et al., 2003; Lineweaver et al., 2006; Martin et al., 1998; Martin et al., 2001b; Stroup et al., 2003).

Hinsichtlich des visuellen Gedächtnisses ist das Verlustrisiko nahezu seitenunabhängig (21 % Verlust links vs. 23 % Verlust rechts), wohingegen bei linksseitigen OPs ein etwas höherer Benefit vorliegt (15 % Verbesserung links vs. 10 % Verbesserung rechts).

Basierend auf vier Studien, in denen mit dem Boston Naming Test gearbeitet wurde, ergab sich ein durchschnittlicher Benennungsverlust von 34 % nach links-temporaler OP (Davies et al., 1998; Davies et al., 2005; Martin et al., 1998; Schwarz et al., 2005). Dies verdeutlicht, dass ein sprachlicher Benefit nach Temporallappenresektion unwahrscheinlich ist. Angaben zu Defiziten nach rechtsseitiger Resektion liegen nicht vor.

Aufgaben zur Sprachkompetenz, bei denen Beispiele zu einer vorgegebenen Kategorie genannt werden mussten, ergaben eine verminderte Sprachgewandtheit bei durchschnittlich 10 % der links operierten Patienten (Davies et al., 1998; Helmstaedter et al., 2003; Martin, 2000). Eine Verbesserung bei 27 % spricht jedoch für einen Vorteil durch die OP. Was die rechtsseitige Resektion angeht, so zeigen sich vergleichbare Ergebnisse: Verschlechterung bei 21 %, Benefit bei 16 %. Ausführungsaufgaben (Wisconsin Card Sorting Test für mentale Flexibilität und Problemlösung sowie Trails B für mentale Flexibilität und Geschwindigkeit) zeigen nach Temporallappenresektion weder rechts noch links eine große Veränderung (Martin et al., 2000). Bezüglich der Aufmerksamkeitsaufgaben liegen recht unterschiedliche Ergebnisse zweier Studien vor (Chelune et al., 1993; Helmstaedter et al., 2003). Durchschnittlich ergab sich sowohl rechts als auch links eine leichte Verbesserung (15 % vs. 10 %). Defizite kamen links nur in 6 % vor und sind rechts zu vernachlässigen (2 %). Interessanterweise wird für subjektiv empfundene kognitive Veränderungen seitenunabhängig generell eine eher

geringe Verlustrate angegeben (9 %) und ein immerhin doppelt so hoher Benefit (18 %). Ein zwar aufgrund früherer Studien (Lineweaver et al., 2004; Sawrie et al., 1999; Smith et al., 2006) nicht unerwartetes, aber nach wie vor erstaunliches Ergebnis stellt die Diskrepanz zwischen objektiver und subjektiver Einschätzung kognitiver Verluste und Gewinne dar. Nur wenige Patienten beklagen ein deutliches Defizit ihres Sprach- oder Verbalgedächtnisses, wobei objektive Tests eine beachtliche Verschlechterung ergaben. Umgekehrt gibt eine Vielzahl der links operierten Patienten postoperativ sogar eine signifikante Verbesserung dieser kognitiven Bereiche an (52 % Verbal- und 32 % Sprachgedächtnis), obwohl dies objektiv gemessen nicht der Fall ist (Martin et al., 2006). Eine weitere Diskrepanz liegt bezüglich der Aufmerksamkeitsleistung vor: 40 % äußern eine verminderte Aufmerksamkeit nach rechtsseitiger Resektion, 16 % beklagen das Gleiche nach linksseitigem Eingriff. Auch hier widerspricht die Selbsteinschätzung den objektiven Testergebnissen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die im Review erarbeiteten kombinierten Schätzwerte aller berücksichtigten Studien in einigen Kategorien deutlich zur operativen Risikoabschätzung beitragen können. So ist z. B. bei links-temporalen Eingriffen das verbale Gedächtnis in mehr als doppelt so vielen Fällen gefährdet als bei rechtsseitigen Operationen (44 % links im Vergleich zu 20 % rechts); ebenso wirkt sich eine links-temporale Resektion in gut einem Drittel der Patienten negativ auf die Benennungsfähigkeit aus.

Was das visuelle Gedächtnis betrifft, so weisen die Untersuchungen verschiedene Resultate vor. Dem zugrunde liegt vermutlich die deutlich variierende Sensitivität der verwendeten Tests für rechts-postoperative Veränderungen. Am eindeutigsten konnte die Seitenabhängigkeit des visuellen Gedächtnisses mithilfe einer Mehrfachversuch-Lernaufgabe sowie Gesichtswiedererkennung herausgestellt werden: rechts-temporale Resektion war mit Verlust des visuellen Gedächtnisses verbunden, während dieses nach links-temporalem Eingriff erhalten war (Dulay et al., 2009a und b).

IQ und Handlungsfunktion zeigten insgesamt nur wenig Veränderung durch einen links- oder rechtsseitigen epilepsiechirurgischen Eingriff. Insbesondere jedoch, was die Sprachgewandtheit angeht, ist eine Verbesserung durch eine OP links dreimal wahrscheinlicher als eine Verschlechterung. Prognosen bezüglich postoperativem Aufmerksamkeitsverhalten sind hingegen schwierig zu treffen.

Für eine möglichst genaue Vorhersage des operativen Resultats spielt insgesamt eine individuelle Risikoabschätzung die größte Rolle, die ein realistisches Ziel sowie neurologische und neuropsychologische Risikofaktoren berücksichtigt.

1.3 Hippokampus und Epilepsie

1.3.1 Temporallappenepilepsie

Wie in den vorhergehenden Abschnitten dargelegt, spielt der Temporallappen eine zentrale Rolle in der Verarbeitung verschiedener Gedächtnisprozesse. Er stellt gleichzeitig häufig einen Ursprungsort epileptischer Anfälle dar. Eine Studie von Breier et al. hat erwiesen, dass in Fällen von extratemporalen Epilepsien deutlich weniger Probleme bei Gedächtnisaufgaben zu erwarten sind als bei Patienten mit TLE (Breier et al., 1996). Epileptische Krankheitsbilder zählen zu den häufigsten Erkrankungen des zentralen Nervensystems sowie chronischen Erkrankungen generell; weltweit sind 0,5 bis 1 % der Menschen an einer Epilepsie erkrankt (Sander, 2002). In Deutschland sind derzeit etwa 400.000-800.000 Menschen betroffen und jedes Jahr werden ca. 30.000 Patienten neu diagnostiziert. Während ihres Lebens erleiden statistisch gesehen 5 % der Bevölkerung mindestens einen einzelnen epileptischen Anfall und 3,5 % sind von rezidivierenden Anfällen betroffen (Brandt, 2008).

Es war im Jahre 1870, als vom englischen Neurologen John Hughlings Jackson detailliert und zutreffend beschrieben wurde, dass exzessive Neuronenentladungen in der grauen Substanz des Gehirns für epileptische Anfälle verantwortlich sind:

Eine Studie über Krämpfe

"Der [fokale, umschriebene] Anfall beginnt gewöhnlich, dies muss beachtet werden, in dem Teile des Gesichts, des Arms und des Beins, der den mannigfaltigsten Gebrauch hat. [...] So beginnen die in der Hand einsetzenden Anfälle gewöhnlich im Zeigefinger und Daumen; im Fuß einsetzende Anfälle beginnen gewöhnlich in der großen Zehe. [...] Die Häufigkeitsfolge, in der bestimmte Körperpartien von den Krämpfen ergriffen werden, [offenbart] vielleicht nur die Häufigkeitsfolge in der Krankheitsdisposition bestimmter Hirnpartien. [...] Teile, die den mannigfaltigsten Gebrauch haben, werden im Zentralnervensystem durch mehr Ganglienzellen vertreten sein." (Düweke, 2001).

H. Berger (Berger, 1929) konnte nachfolgend mit der Entwicklung der Elektroenzephalografie erheblich dazu beitragen, den wissenschaftlichen und klinischen Stand auf dem Gebiet der Epileptologie zu vertiefen.

Seit Langem schon kennt man verschiedene Epilepsie- und Krampfformen, die man versucht hat, u. a. anhand ihres Ausbreitungsmusters, der Lokalisation oder der zugrunde liegenden Krankheit zu klassifizieren. Im Falle der Krampfleiden ist dies zuletzt 1981 durch die International League Against Epilepsy (ILAE) vorgenommen worden, die aktuellste Epilepsieklassifikation der ILAE stammt aus dem Jahre 1989. Da diese Konzepte jedoch vor der Zeit moderner bildgebender Diagnostik, molekularbiologischer Technologien und Genomanalysen entworfen wurden, hat die Kommission für Klassifikation und Terminologie der ILAE im Juni 2009 neue Vorschläge für die Überarbeitung der alten Klassifikationen herausgegeben. Gemäß dieser Überarbeitung unterscheidet man nach wie vor generalisierte epileptische Anfälle von fokalen Epilepsien, jedoch umfassen diese Gruppen nun teilweise andere Unterformen als zuvor.

Die generalisierte Epilepsie tritt in bilateralen (sub-) kortikalen Strukturen auf und breitet sich von dort mit hoher Geschwindigkeit aus, möglicherweise über den gesamten Kortex. Dabei können die Krämpfe aber auch asymmetrisch auftreten und außerdem von Mal zu Mal von unterschiedlichen Stellen ausgehen.

Fokale Krampfanfälle hingegen sind zunächst auf eine Hirnhälfte beschränkt und treten hier in diskretem oder ausgedehnten Maße auf. Der Anfallsablauf folgt einem bestimmten Muster und kann im Verlauf auch auf die andere Hemisphäre übergreifen (Summary of key recommendations from the Commission on Classification and Terminology (CCT)). Gemäß der neuen Klassifikation soll nicht mehr zwischen beispielsweise einfach- und komplex partiell (ohne bzw. mit Bewusstseinsstörungen ablaufende Anfälle) unterschieden werden; vielmehr sei generell darauf zu achten, inwiefern Wahrnehmungs- und Kognitionsstörungen sowie der Anfallsablauf in allen individuellen Fällen eine Rolle spielen. Die fokalen Anfälle stellen somit eine Funktion der Anfallsschwere, der mutmaßlichen Ausgangslokalisierung und des jeweiligen Ablaufs dar. Was die Ätiologie der Epilepsieformen angeht, soll statt der drei bisher verwendeten Begriffe (symptomatisch, idiopathisch und kryptogen) nach struktur- / stoffwechselbedingt, genetisch und unbekannt klassifiziert werden.

Unter den Patienten mit fokaler Epilepsie leiden nahezu drei Viertel der Patienten an einer TLE. Damit ist sie die häufigste Epilepsieform im Erwachsenenalter (Engel, 2001) und macht insgesamt mindestens ein Drittel aller Epilepsien ausmacht.

Innerhalb des Temporallappens spielen besonders Amygdala und Hippokampus eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Anfällen. Diese Strukturen zählen zu den medio-basalen Abschnitten und weisen im Vergleich zu lateralen, neokortikalen Bereichen eine viel niedrigere Schwelle für die Auslösung epileptischer Aktivität (Green, 1964) sowie deutlich ausgeprägte Entladungsneigung auf, die durchaus als pathologisch gewertet wird (Akert, 1980; Glaser, 1987).

Bei etwa der Hälfte der Betroffenen bleibt die Ursache für diese niedrige Entladungsschwelle ungeklärt und nur selten spielen erbliche Komponenten eine Rolle. In den restlichen Fällen sind oft Gefäßmalformationen, Z. n. zerebraler Ischämie oder Schädel-Hirn-Trauma, Tumore oder Enzephalitiden verantwortlich (Krämer, 2001). Insbesondere die Hippokampus- bzw. genauer die Ammonshornsklerose ist ein sehr häufiger Befund bei Patienten mit TLE (Mathern et al., 1997). Es handelt sich um selektive Gewebsverhärtung, die mit oder ohne Zellatrophie einhergehen kann und mit kindlichen Meningitiden und Fieberkrämpfen in Zusammenhang gebracht wird (Mathern et al., 1997; Trinka, 2004). Mit Hilfe der Magnetresonanztomografie (MRT) lassen sich diese Skleroseherde gut darstellen (Serles et al., 2002).

Zur Klassifikation der Anfallsformen gibt es verschiedene Einteilungen, die sich beispielsweise auf Tiefenelektrodenmessungen beziehen (Wieser, 1983) oder auf klinischen Gesichtspunkten basieren (Walsh und Delgado-Escueta, 1984), s. Tabelle 2.

Vom MTL ausgehende fokale Anfälle mit Bewusstseinsstörungen beginnen und enden meist schleichend und dauern für ca. zwei Minuten an. Entweder kommt es unmittelbar zur Bewusstseinsbeeinträchtigung mit anschließender retrograder Amnesie, oder aber der Bewusstseinsstörung geht eine Aura voraus, die für gewöhnlich vegetativer Natur ist, beispielsweise in Form einer epigastrischen Aura. Des Weiteren treten fremdartige Geruchs- oder Geschmacksempfindungen, unbestimmte Angstgefühle sowie psychische Symptome auf. Manche Patienten zeigen während des Anfalls eine Bewegungsstarre, die nach 10 bis 20 Sekunden in ein stereotypes Verhaltensmuster übergeht (orale Automatismen, An- und Ausziehen der Kleidung, Verrücken von Gegenständen etc.); außerdem treten Sprachstörungen auf, wenn die sprachdominante Hemisphäre beteiligt ist (Krämer, 2001).

Temporallappen-Anfälle

unspezifische Anfälle

- vegetative Anzeichen
- psychische Symptome
- sensorische Symptome

Anfälle mit hippokampal-amygdalärem Ursprung

- epigastrische Aura
- Angst oder Panik
- autonome Phänomene (Atemstillstand, Aufstoßen etc.)

Anfälle mit temporo-lateralem Ursprung

- visuelle oder auditorische Halluzinationen/ Illusionen
- Schwindelsymptome

Anfälle mit Bewusstseinsbeeinträchtigung

- motorische Starre
- oroalimentäre Automatismen
- Bewusstseinsbeschränkung

Tab. 2: Typische Verhaltensmanifestationen bei Krampfanfällen im Bereich des Temporallappens (Wieser und Williamson, 1993)

Die Temporallappenepilepsie ist im Gegensatz zu generalisierten Epilepsieformen eine häufig therapierefraktäre und chronische Erkrankung (Leppik, 1992; Wiebe et al., 2001) und nur in ca. zwei Dritteln der Fälle ist eine dauerhafte medikamentöse Therapie mit Antiepileptika erfolgreich.

Untersuchungsverfahren	Typischer MTLE-Befund
Anfallsanamnese	Frühe oroalimentäre Automatismen, Verharren und starrer Blick, dystone Haltung des kontralateralen Arms
MRT	Hippokampussklerose (Volumenminderung, T2- und FLAIR-Signalanhebung, entdifferenziertes Oberflächenrelief, Verlust der Binnenstruktur)
Interiktales EEG	Epilepsietypische Potenziale mediotemporal bzw. anterior temporal
Iktales EEG	Rhythmische Aktivität (ca. 5-9/s) mediotemporal bzw. anterior temporal
Neuropsychologie	Materialspezifische Defizite (links: verbal, rechts: nonverbal) im episodischen Gedächtnis
PET	Temporaler Hypometabolismus
SPECT	Temporale Hypo- (interiktal) bzw. Hyperperfusion (iktal)

Tab. 3: Typische klinische und diagnostische Befunde bei MTLE (nach Martin, 2010)
 MTLE = mediale Temporallappenepilepsie, MRT = Magnetresonanztomografie, EEG = Elektroenzephalografie, T2 = Gewichtung bei MRT-Untersuchungen: stationäre Flüssigkeiten erscheinen signalreich (hell), FLAIR = fluid attenuated inversion recovery: MRT-Sequenz zur Differenzierung von freier und gewebsgebundener Flüssigkeit, PET = Positronenemissionstomografie, SPECT = single photon emission computed tomography

1.3.2 Epilepsiechirurgische Techniken: Selektive Amygdalahippokampektomie

Bei Patienten mit fokaler Epilepsie und erwiesener Pharmakoresistenz - also in Fällen, die unter mindestens zwei nacheinander adäquat eingesetzten Antiepileptika und einer Kombinationstherapie nicht zu zufriedenstellender Anfallskontrolle bei gleichzeitig akzeptablen Nebenwirkungen geführt haben - ist nach umfassender Indikationsüberprüfung ein epilepsiechirurgischer Eingriff die Methode der ersten Wahl (Wiebe et al., 2001). Nach dem Scheitern der medikamentösen Therapie muss individuell erwogen werden, ob der Patient ein geeigneter Kandidat für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ist. Mittels prächirurgischer Diagnostik wie oberflächlicher und invasiver EEG-Ableitung sowie MRT, PET oder single photon emission computed tomography (SPECT), muss

versucht werden, das epileptogene Areal genau zu bestimmen, denn nur wenn die Anfälle von einem möglichst kleinen, gleichbleibenden Gehirnabschnitt ausgehen, besteht eine gute Chance auf postoperative Anfallsfreiheit (Kurthen und Grunwald, 2006).

Besonders häufig ist das der Fall bei MTLE, wobei sich eine selektive Amygdalahippokampektomie (SAH) anbietet. Es handelt sich hierbei um einen mittlerweile standardisierten Eingriff, bei dem über einen transtemporalen, transsylvischen oder subtemporalen Zugang der MTL aufgesucht und anschließend die Nuclei amygdalae sowie Hippokampuskopf und -körper mit zugehörigen parahippokampalen Anteilen reseziert werden (Baltuch, 2008).

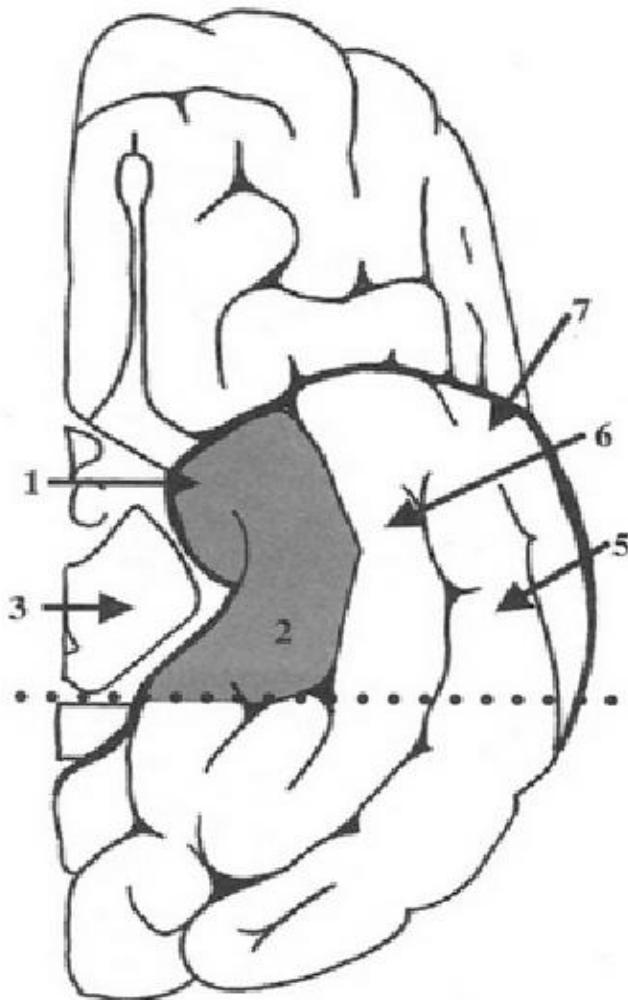


Abb. 4: Selektive Amygdalahippokampektomie (aus Burchiel und Christiano, 2006) Der resezierte Anteil ist grau gefärbt, die gestrichelte Linie gibt die posteriore Resektionsgrenze wieder. Dargestellt ist das Resektionsgebiet mit Uncus (1), Gyrus parahippocampalis (2), Pedunculus cerebri (3), Gyrus temporalis inferior (5), Gyrus occipitotemporalis (6) und Temporalpol (7)

Angrenzende Bereiche des Neokortex' können durch diese Technik geschont werden, sodass potentiell noch funktionsfähige Areale bei Epilepsien in der sprachdominanten Hemisphäre erhalten bleiben (Martin, 2010).

Es ist wichtig, bereits im Vorfeld zu überprüfen, ob der operative Eingriff eine relevante Verschlechterung des episodischen Gedächtnisses zur Folge haben könnte, falls nämlich noch eine Restfunktion des betroffenen Hippokampus erhalten ist. Mittels neuropsychologischen Untersuchungen und fMRT wird dieses Risiko deshalb vor der OP eingeschätzt.

Epilepsiechirurgische Eingriffe sind wie alle Operationen mit bestimmten Risiken behaftet (z. B. Infektionen, Blutungen, Ischämien und Gewebedestruktionen); allerdings liegt das Risiko für anhaltende Defizite bei 2-5 % (Behrens et al., 1997) und schwerwiegende Komplikationen bzw. OP-bedingte Zustandsverschlechterung sind selten. Im Gegenteil besteht nach selektiver Amygdalahippokampektomie eine Chance auf Anfallsfreiheit von über 50 % (Krämer, 2000), in Fällen von klar unilateraler Erkrankung beträgt die Chance sogar > 70 % (Kurthen et al., 2010).

1.4 Hypothese und Fragestellung dieser Arbeit

Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Theorien sowie Studienergebnisse interessiert uns in dieser Arbeit die Rolle des linken und rechten MTLs bei der Vermittlung des Verarbeitungstiefeeffekts. Bei Patienten mit vorheriger SAH zur Therapie einer Temporallappenepilepsie untersuchten wir die Konsequenzen dieses chronischen mediotemporalen Schadens bzw. Fehlens auf eben jenen Effekt.

Ausgehend von den Ergebnissen der bildgebenden Studien stellten wir die Hypothese auf, dass Patienten nach linksseitiger SAH weniger von Aufgaben mit hoher semantischer Verarbeitungstiefe profitieren würden als Patienten nach SAH rechts und gesunde Kontrollprobanden. Außerdem wendeten wir zwei verschiedene semantische Aufgabentypen an, um heraus zu finden, ob diese sich unterschiedlich auf die links- und rechtsseitig operierten Patienten auswirken würden.

Zum Einen wählten wir eine semantische Größenvergleich-Aufgabe, die visuelle Vorstellung erforderte: die Testpersonen sollten genannte Substantive im Moment der

Wortpräsentation visualisieren und entscheiden, ob die Objekte verglichen mit einem gewöhnlichen Schuhkarton kleiner oder größer sind; zum Anderen gab es eine semantische Kategorisierungsaufgabe zur Objektbelebtheit: benennt der Begriff etwas Lebendiges oder nicht?

Im Vergleich zwischen den beiden Gruppen untersuchten wir, ob die zusätzliche visuelle Komponente in Form des Schuhkarton-Größenvergleichs bei der Verarbeitung zu einer stärkeren rechtshemisphärischen Beteiligung führt bzw. im Sinne der DCT die Merkfähigkeit positiv beeinflusst.

2. Material und Methoden

2.1 Die Probanden

Im Rahmen der Studie wurde von drei verschiedenen Gruppen an einem Laptop des Herstellers Siemens ein zweiteiliger Test durchgeführt, der die Bearbeitung von Substantiven nach Aufgaben mit unterschiedlicher Verarbeitungstiefe beinhaltete. Insgesamt wurden 49 Individuen getestet; Gruppe 1 bestand aus 16 Patienten, die im Rahmen der chirurgischen Behandlung einer pharmakoresistenten Epilepsie mit einer linksseitigen SAH in der Abteilung für Neurochirurgie der Universitätsklinik Bonn behandelt worden waren (davon sieben Patientinnen, Durchschnittsalter 40,5 Jahre, range 25- 62 Jahre), Gruppe 2 umfasste 17 Patienten mit rechtsseitiger SAH, durchgeführt ebenfalls in der Bonner Neurochirurgie (davon acht Patientinnen, Durchschnittsalter 42 Jahre, range 24- 64 Jahre). Die dritte Gruppe diente als Kontrolle und bestand aus 15 Probanden ohne bekannte neurologische Vorerkrankung (davon sieben Probandinnen, Durchschnittsalter 43 Jahre, range 24- 65 Jahre).

Die Studienteilnehmer waren Rechtshänder (Händigkeitindex $>0,8$) gemäß des Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971), mit Ausnahme von zwei Patienten aus Gruppe 1 und einem aus Gruppe 2.

Bei der Auswahl der Patienten galt es, verschiedene Aspekte zu berücksichtigen. Es sollten die Patienten der Gruppen 1 und 2 zwar eine SAH auf der linken bzw. rechten Seite bekommen haben, jedoch keine darüber hinausgehenden Resektionen oder anderweitige neurochirurgische Eingriffe. Außer ggf. angeordneter Antiepileptika sollten sie keine ZNS-wirksamen Medikamente einnehmen, die ihre neurologischen Leistungen hätten beeinflussen können; des Weiteren sollten seit der epilepsiechirurgischen Behandlung mindestens 12 Monate vergangen sein und die Patienten sollten, abgesehen von der bekannten Epilepsie, keine weiteren Erkrankungen des ZNS haben. Aus diesem Grund konnten sämtliche Daten eines Patienten aus der linken SAH-Gruppe letzten Endes nicht berücksichtigt werden, da dieser einige Wochen nach Testteilnahme mit starken Gedächtnisdefiziten in der Universitätsklinik vorstellig wurde und im Folgenden eine neue autoimmune limbische Enzephalitis bei ihm diagnostiziert wurde.

Gleiche Auswahlkriterien galten für die Probanden der Kontrollgruppe; es musste sichergestellt werden, dass weder bekannte neurologische Erkrankungen vorlagen, noch ZNS-wirksame Medikamente eingenommen wurden. Gegenüber den beiden SAH-Gruppen war der geschätzte IQ in dieser Gruppe deutlich höher.

Altersmäßig kamen für die Studie Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren in Frage, wobei alle drei Gruppen insgesamt alters- sowie geschlechtsgematcht wurden, um durch ungleiche Verteilung zustande kommende Effekte bei der späteren Auswertung zu vermeiden.

Das Patientenalter bei Beginn der Epilepsie, Krankheitsdauer, Frage nach Anfallsfreiheit nach der OP, Einnahme von Antiepileptika und geschätzter IQ wurden in den Testgruppen nicht explizit gematcht, jedoch ergaben sich diesbezüglich keine großen Unterschiede (s. Tabelle 4).

	SAH links	SAH rechts
N	16	17
Geschlecht (w/ m)	7/ 9	8/ 9
Alter in Jahren (Md/ Spannweite)	40,5/ 25- 62	42/ 24- 64
MWTB-IQ (Md/ Spannweite)	95/ 80-1 18	98,5 /82- 136
Alter (Jahre) bei Epilepsiebeginn (Md/ Spannweite)		
	13/ 1- 50	12/ 1- 48
Zeit (Jahre) seit OP (Md/ Spannweite)		
	6/ 1- 13	4/ 1- 15
Anfallsfreiheit post-OP (ja/ nein)		
	10/ 6	11/ 6
Antiepileptika (ja/ nein)		
	14/ 2	16/ 1
Verbales Gedächtnis (VLMT)		
Lernen (Summe der Runden 1-5) (aM/ SA)	69,8/ 8,8	84,9/ 10,1
Späterer freier Abruf (Runde 7) (aM/ SA)	60,5/ 12,0	87,0/ 11,0
Wiedererkennung (aM/ SA)	45,4/ 32,4	80,4/ 24,6
Non-verbales Gedächtnis (DCS)		
Lernen (aM/ SA)	71,8/ 10,6	75,4/ 17,1
Wiedererkennen (aM/ SA)	65,9/ 21,1	79,2/ 17,7

Tab. 4: Teilnehmerdaten, klinische Daten und neuropsychologische Testleistung
DCS = Diagnostikum für Zerebralschädigung, Md = Median, aM = arithmetischer Mittelwert, MWTB-IQ = Mehrfachwahl-Wort-schatz-Intelligenztest B, SA = Standardabweichung, SAH = selektive Amygdalahippokampektomie, VLMT = verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Ein weiteres Auswahlkriterium für alle Probanden war, dass bei der Wortbearbeitung im Test keinerlei Sprachverständnisprobleme vorliegen würden, d. h. es sollte sich um deutsche Muttersprachler handeln oder um Personen, die fließend deutsch sprechen und verstehen.

Besondere Computerkenntnisse zur Bearbeitung waren nicht nötig; alle Probanden wurden vor Testbeginn lediglich ausführlich über den Testablauf aufgeklärt und unterschrieben jeweils eine Einverständniserklärung sowie ein Informationsschreiben. Jede Person führte den Test alleine in einem abgetrennten Raum durch, in dem sie sich ungestört auf die Aufgabenbearbeitung konzentrieren konnte.

Die Zustimmung der Ethikkommission der Universität Bonn zur Durchführung der Untersuchungen lag vor.

2.2 Experimentelles Paradigma

Für das Testprogramm wurde E-prime Software verwendet (Psychology Software Tools; www.pstnet.com), die auf einem Siemens-Laptop mit 15-Zoll Bildschirm installiert war. Während der gesamten Zeit wurde mit schwarzem Hintergrund und weißem Schriftzug des Typs Arial in der Schriftgröße 28 gearbeitet.

Im ersten Teil gab es drei Aufgaben, anhand derer die Testpersonen einzelne deutsche Substantive klassifizieren sollten (alphabetische Aufgabe, Belebtheitsaufgabe, Größenvergleich). Vergleichbare Aufgaben wurden bereits in verschiedenen fMRT-Studien benutzt, in denen es ebenfalls um den Effekt von Verarbeitungstiefe ging (Fletcher et al., 2003; Fliessbach et al., 2010 und 2011; Otten und Rugg, 2001b).

Bevor der Test begann, wurde ein Probedurchlauf gemacht, in dem alle Aufgabentypen mehrmals vorkamen und der dazu diente, die Probanden mit dem Programm vertraut zu machen bzw. mögliche auftauchende Unklarheiten vor dem eigentlichem Testbeginn zu klären.

Nach den Übungsaufgaben wurden ca. 18 Minuten lang 120 Wörter gezeigt, die nach dem Zufallsprinzip aus einer Gesamtliste von 180 Wörtern gewählt wurden. Bei den Substantiven handelte es sich um deutsche Nomen mit einer Wortlänge zwischen drei und zehn Buchstaben und einer Wortfrequenz von eins pro 1 Millionen und 150 pro 1

Millionen laut der deutschen CELEX Wortdatenbank (Baayen et al., 1993). Zwei Sekunden, bevor das jeweilige Wort auf dem Bildschirm erschien, wurde angezeigt, nach welchem Aufgabentyp das anschließend auftauchende Substantiv zu beurteilen war. Es musste entschieden werden, ob

- 1.) der erste und letzte Buchstabe des nachfolgenden Wortes in alphabetisch korrekter Reihenfolge stehen (alphabetische Aufgabe); oder
- 2.) das nachfolgende Wort ein lebendiges oder nicht lebendiges Ding bezeichnet (Belebtheitsaufgabe); oder
- 3.) das nachfolgende Wort etwas bezeichnet, das kleiner oder größer als ein Schuhkarton für ein normales Paar Halbschuhe ist (Größenvergleich), d. h. die Testpersonen sollten überlegen, ob das jeweilige Objekt in einen solchen Schuhkarton hineinpassen würde oder nicht.

Die Testpersonen waren dazu angehalten, ihre Antworten so schnell wie möglich zu geben, jedoch ohne dabei die Akkuratessse zu vernachlässigen.

Auf dem Bildschirm wurden diese Aufgaben als Kategorien präsentiert, in die die Substantive einzuordnen waren. Für eine Dauer von 1500 Millisekunden (ms) erschienen die Wörter „alphabetisch – nicht alphabetisch“, „lebend – nicht lebend“ oder „kleiner – größer“, gefolgt von einem Fixationskreuz für 500 ms. Anschließend wurde drei Sekunden lang das zu bearbeitende Wort präsentiert. Die Probanden gaben nun mit den Laptop-tasten „1“ (alphabetisch, lebend, kleiner) oder „9“ (nicht alphabetisch, nicht lebend, größer) an, wie sie das jeweilige Substantiv einordneten. Insgesamt gab es gleich viele Wörter der beiden Kategorien einer jeweiligen Aufgabe, d. h. 50 % der Substantive hatten ihren ersten und letzten Buchstaben in alphabetischer Reihenfolge, bezeichneten etwas Lebendes oder etwas, das kleiner als ein Schuhkarton ist. Hierfür wurden ausschließlich Wörter benutzt, die im Vorfeld neun von zehn unabhängigen Personen in einer Vorauswahl der entsprechenden Kategorie einstimmig zugeteilt hatten. Welches Wort im ersten Testteil welcher Aufgabe zugeteilt wurde und in welcher Reihenfolge die Aufgaben erschienen, war zufällig bestimmt; jedoch waren alle drei Aufgabentypen stets zu gleichem Anteil vertreten. Zwischen der Anzeige des jeweils zu bearbeitenden Wortes und Anzeige der nächsten Aufgabenkategorie sahen die Probanden für ein Zwischenstimulusintervall von 4 s einen leeren, schwarzen Bildschirm.

Nach einer ca. zehnmütigen Pause folgte der zweite Teil der Studie, in dem die Probanden einen unangekündigten Gedächtnistest in Bezug auf den ersten Teil machten. Sie sahen im Folgenden alle 120 zuvor bearbeiteten Wörter, zusätzlich aber auch die fehlenden 60 Wörter aus der Gesamtliste, die im ersten Testteil vorenthalten wurden. Die Substantive dieser beiden „Pools“ wurden untereinander vermischt und in willkürlicher Reihenfolge präsentiert. Die Probanden sollten für jedes Wort festlegen, ob sie sich daran erinnerten, es im ersten Teil bearbeitet zu haben, oder ob es sich um ein Wort handelte, das vorher noch nicht vorgekommen war. Hierzu wurden wieder die Laptoptasten „1“ und „9“ benutzt („Kam das Wort bereits vor?“ → „1“ = Ja; „9“ = Nein). Im Gegensatz zu Teil 1, in dem das Programm das Tempo vorgab, hing es in Teil 2 von der Testperson ab, wie schnell die Wörter aufeinander folgten. Das jeweilige Wort wurde eine Sekunde lang gezeigt und das nächste erschien immer erst 500 ms nachdem mittels Taste „1“ oder „9“ eine Entscheidung getroffen worden war.

2.3 Klinische Parameter

Um die Gedächtnisleistung der Probanden besser einschätzen zu können, wurden zusätzliche relevante klinische Daten betrachtet, nämlich Zeitpunkt des Krankheitsbeginns, Anfallsstatus nach Operation (Anfallsfreiheit ja/ nein), Zeitintervall zwischen Studienteilnahme und Operation sowie Einnahme von Antiepileptika. Zudem wurde aus bereits vorliegenden neuropsychologischen Patientendaten Information zur verbalen (Verbal Learning and Memory Test (VLMT) (Helmstaedter, 2001a) und non-verbalen (Diagnostikum für Zerebralschäden (DCS-R) (Helmstaedter et al., 1991a; Helmstaedter et al., 1991b)) Lern- und Gedächtnisleistung sowie mittels Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest zum IQ (MWT-B (Lehrl, 2005)) eingeholt.

Sämtliche Probanden machten diese neuropsychologische Testung vor und regelmäßig nach dem chirurgischen Eingriff, um den Einfluss der Operation auf ihre kognitive Leistung festhalten zu können. Für unsere Studie berücksichtigten wir jeweils die aktuellsten neuropsychologischen Ergebnisse; das mediane Zeitintervall zwischen Testung und Studienteilnahme betrug 30 Monate. Neuropsychologische Daten für die Kontrollgruppe wurden nicht erhoben, da bei den Probanden keine neurochirurgische Operation stattfand und davon auszugehen ist, dass die kognitive Leistung konstant blieb.

2.3.1 Neuropsychologische Tests

Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest

Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B (MWT-B) (Lehrl, 2005) wurde im Vorfeld unserer eigentlichen Testung sowohl bei den Probanden beider SAH-Gruppen als auch bei den Kontrollprobanden durchgeführt.

Es handelt sich hierbei um einen Test zur Einschätzung des allgemeinen Intelligenzniveaus bei Erwachsenen im Alter von 20- 65 Jahren, wobei die Version „B“ die meist verbreitete Testversion unter den Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztests darstellt. Der MWT-B basiert auf einer einfachen Wissensstichprobe im Sinne eines Intelligenzspurentests, der weitestgehend unempfindlich gegenüber situativen Störfaktoren und psychisch belastenden Einflüssen ist, sodass das prämorbid Intelligenzniveau ermittelt werden kann.

Der Test dauert bei psychisch Gesunden ca. fünf Minuten, bei psychisch beeinträchtigten Testpersonen variiert die Dauer. Benötigt werden lediglich ein Schreibstift sowie der Testbogen, auf dem in ansteigendem Schwierigkeitsgrad 37 Wortreihen à fünf Wörtern abgebildet sind. Hiervon existiert jeweils ein Wort tatsächlich; bei den anderen vier Wörtern handelt es sich um fiktive Wortneuschöpfungen ohne Bedeutung. Die Aufgabe besteht darin, nach dem Multiple-Choice-Prinzip zu entscheiden, welches der fünf Wörter es wirklich gibt.

Beispiele:

Sympasie – Symmofeltrie – Symmantrie – Symphonie – Symplanie

Schalieren – waschieren – wakieren – schackieren – kaschieren

Tuma – Umat – Maut – Taum – Muta

Um den MWT-B auszuwerten, wird die Anzahl der richtigen Lösungen mit den Ergebnissen einer repräsentativen Stichprobe von 1952 deutschen Muttersprachlern im Alter von 20 bis 64 Jahren verglichen. Anhand dessen können schließlich IQ, Standardwert und Prozentrang bestimmt werden.

Der verbale Lern- und Merkfähigkeitstest

Im Rahmen prä- und postoperativer neuropsychologischer Testreihen wurden alle SAH-Probanden dem verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) unterzogen.

Der VLMT dient der Überprüfung der auditiv-verbale Lern- und Merkfähigkeit mittels seriellem Listenlernen und anschließenden Distraktions-, Abfrage- sowie Wiedererkennungsdurchgängen, wodurch letztendlich verschiedene Parameter des deklarativen verbalen Gedächtnisses eingestuft werden können (Lernleistung/ Enkodierung/ Abruf).

In seiner ursprünglichen Form entwickelt wurde der Test vom Genfer Psychologen André Rey, der in den 1940er Jahren im Rahmen klinischer Untersuchungen erstmals mit Wortlisten arbeitete (Rey, 1941).

Seit 2001 liegt eine von Helmstaedter et al. erarbeitete deutschsprachige Version vor, die eine objektivierte Durchführung erlaubt und im Klinikalltag oft zum Einsatz kommt (Helmstaedter et al., 2001b).

Als Testmaterial dienen zwei Wortlisten à 15 semantisch unabhängigen Wörtern sowie eine Liste zur Wiedererkennung, die neben allen 30 Wörtern der zwei Wortlisten noch 20 weitere semantische Wörter zur Distraction enthält. Zunächst werden der Testperson jeweils fünfmal die 15 Wörter der ersten Liste vorgelesen, wobei diese Wörter vor jedem neuen Vorlesen zunächst wiedergegeben werden sollen. Im Anschluss wird interferierend einmal die zweite Liste als sogenannte „Störliste“ vorgelesen und wiedergegeben gelassen; direkt danach folgt eine nochmalige Aufzählung der zuerst gelernten Liste. Nach einer Pause von 30 Minuten wird die Testperson ohne erneutes Vorlesen aufgefordert, die 15 Wörter zu erinnern und zuletzt wird die Liste inklusive der Distraktionswörter vorgelegt, aus der die „richtigen“ 15 Wörter wiedererkannt werden sollen. Als Ergebnis erhält man unmittelbare Merkspanne, Lernkurve, Leistung nach Interferenz, nach verzögerter Wiedergabe sowie beim Wiedererkennen.

Die Anzahl der richtig wiedergegebenen Wörter werden beim VLMT als Rohwert erfasst, wohingegen für die Wiedererkennungsleistung die Summe der richtigen Antworten abzüglich der Summe der falschen Antworten als Rohwert erhoben wird.

Für die effektive Testzeit sind ca. 20- 25 Minuten einzuplanen, was sich inklusive der 30-minütigen Verzögerungspause auf eine Gesamttestzeit von 50- 55 Minuten beläuft.

Normiert ist der Test an mehr als 500 Gesunden im Altersbereich zwischen 6 und 79 Jahren. Neben Prozenträngen, T-Werten und klinischen Cut-Off-Werten für fünf verschiedene Altersgruppen gibt es zusätzlich Referenzwerte von Patientengruppen mit neurologischen Erkrankungen, wie z. B. verschiedenen Epilepsieformen, Depression oder der Verdachtsdiagnose Morbus Alzheimer (Contributors, 2008).

Der DCS-Test: Diagnostikum für Zerebralschädigung

Auch der neuropsychologische Test „Diagnostikum für Zerebralschädigung“ (DCS) wurde den Patienten der beiden SAH-Gruppen vorgelegt. Dieses Verfahren hat sich besonders in der klinischen Diagnostik bewährt, da auch differentialdiagnostische Fragestellungen abgeklärt werden können, beispielsweise bei Verdacht auf Störung der Gedächtnisfunktion infolge von Hirnschädigungen (z. B. Anfallsleiden, traumatisch/ degenerativ/ vaskulär bedingt).

Eingesetzt werden kann das DCS bei Personen im Alter zwischen 6 und 70 Jahren. Es handelt sich um ein valides Gedächtnisdiagnostikum für figurales Material, das auch für die Verlaufsdagnostik geeignet ist. Im Rahmen des Tests werden dem Patienten in sechs Durchgängen neun verschiedene symmetrisch-geometrische Figuren präsentiert, die im Folgenden jeweils sofort von der Testperson mit fünf Holzstäbchen nachzulegen sind sowie letztmalig nach einem Intervall von 20 Minuten. Beurteilt werden anschließend Charakteristika wie Figurwahrnehmung und -speicherung bzw. -reproduktion sowie spezifische, gezielte Aufmerksamkeit. Über die generelle Lern- und Testleistung hinaus können anhand des DCS ebenfalls Wahrscheinlichkeit und Schweregrad von mnestischen Hirnfunktionsstörungen abgeschätzt werden.

Die Reproduktionskurven, welche die Figurnachlegeleistung der Testperson widerspiegeln, werden gemäß ihrer Stabilität analysiert und so einem Labilitätsindex zugeordnet, gemäß dem sowohl Lern- als auch Reproduktionsverhalten einer potentiell hirngeschädigten Person charakterisiert werden können. Zudem ergeben Zusammenhang von Kurvenverlauf und Labilitätsindex drei Varianten von Reproduktionsverläufen, nämlich Lerner-, Vergesser- und Versagertyp. Besonders zur Beurteilung des Erfolgs eines Aufgabenprogramms im Rahmen rehabilitativer Zwecke sind diese Analysen informativ.

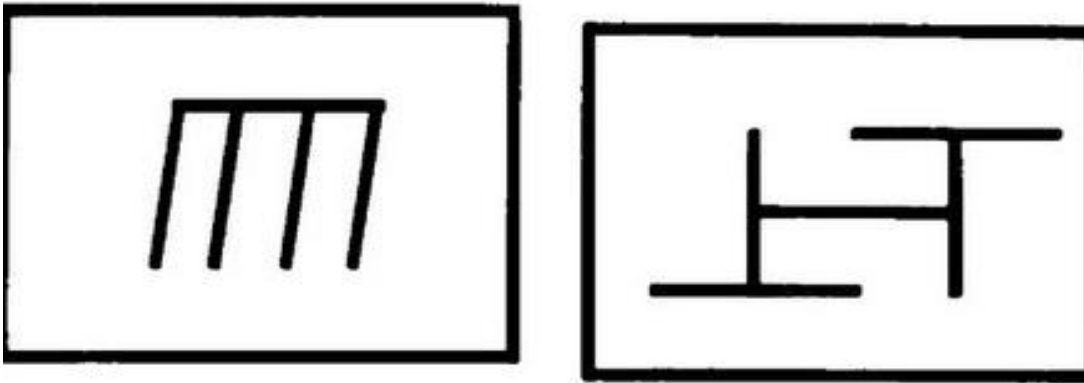


Abb. 5: Diagnostikum für Zerebralschädigung, Figuren 1 und 3 (nach Weidlich et al., 2001); Gedächtnistest für figurales Material, bei dem Patienten insgesamt 9 symmetrisch-geometrische Figuren ähnlich den in der Abbildung gezeigten mit jeweils fünf Holzstäbchen nachlegen sollen

2.4 Statistische Analysen

Unsere statistische Analyse beinhaltet verschiedene Untergruppen. Zunächst erfolgte der Vergleich von Stichprobencharakteristika der Gruppen gegeneinander im Sinne einer deskriptiven Statistik. Mit ANOVA und Bonferroni-Korrektur sowie anschließendem paarweisen T-Test wurden Unterschiede bezüglich des IQ, Alters, Geschlechts etc. zwischen den beiden Patientengruppen sowie der Vergleichsgruppe untersucht.

Die zweite Analyse beinhaltete die Testung der Wiedererkennungslleistung der einzelnen Patienten. Dabei war von Interesse, ob diese über dem Zufallslevel lag. Es wurden hierfür Chi²-Tests durchgeführt ($p < 0,05$).

Die Hauptanalyse selbst, die zum Einen den Effekt der Gruppenzugehörigkeit auf die Lernleistung (Genauigkeit und Reaktionszeit während der Enkodierung) sowie zum Anderen den Effekt der Gruppenzugehörigkeit auf die Wiedererkennungslleistung beinhaltete, lief mittels Varianzanalyse mit Messwiederholungen. Die Gruppe stellte jeweils den between-subject Parameter und die Enkodierungsaufgabe den within-subject Parameter dar. Als Maß für die Wiedererkennungslleistung wurde der Prozentsatz der richtig wiedererkannten, zuvor gelernten Wörter (hits) verwendet, der zuvor mit dem Prozentanteil der falschen Alarme (neue Wörter, die jedoch als bekannt eingestuft wurden) korrigiert wurde. Demnach bedeutet ein Wert von „0“, dass gelernte Wörter genau so oft wie neue Wörter als bekannt eingestuft werden. Die Leistung ist

also mit dem Zufallslevel gleichzusetzen. Umgekehrt bedeutet ein Wert von „1“ ideales, sicheres Wiedererkennen.

Die o. g. Analysen erfolgten zunächst für jeden Studienteilnehmer sowie später für Untergruppen wie 1.) nur Rechtshänder, 2.) nur Probanden mit Wiedererkennungsleistung über dem Zufallslevel und schließlich 3.) nur Probanden mit Epilepsiebeginn nach dem sechsten Lebensjahr.

Davon abgesehen wurden außerdem lineare Regressionsanalysen durchgeführt, die einen möglichen Einfluss von Alter beim erstmaligen Krampfereignis, Anfallsdauer, postoperativer Anfallspersistenz sowie IQ auf den Effekt der Verarbeitungstiefe untersuchen sollten, also Unterschiede zwischen Wiedererkennungsraten bei den beiden semantischen Aufgaben und der nicht-semantischen Aufgabe.

Die Daten der neuropsychologischen Tests beider SAH-Gruppen wurden mittels t-Test für unverbundene Stichproben verglichen. Mögliche Zusammenhänge zwischen der generellen Lernleistung in unserer Studie und der Leistung bei den neuropsychologischen Tests untersuchten wir mit schrittweiser linearer Regression. Hierbei diente die jeweilige Lernleistung, zusammengesetzt aus Wiedererkennungsrate bei den drei Aufgaben und Verarbeitungstiefeeffekt, als abhängige Variable und die neuropsychologischen Testergebnisse als unabhängige Variable.

3. Ergebnisse

3.1 Analyse der Einzelleistung beim Wiedererkennen

Insgesamt zeigten vier Patienten (drei nach SAH links und einer nach SAH rechts) eine Wiedererkennungslleistung, die nicht über das Zufallslevel hinaus ging. Diese Tatsache könnte für die weitere Analyse problematisch sein, da eine Abschätzung des Verarbeitungstiefeffekts so erschwert wird. Für die geringe Leistung der vier Patienten kommen mehrere Erklärungen in Frage: erstens darf nicht außer Acht gelassen werden, dass möglicherweise Faktoren wie falsches Verstehen der Anweisung, stark eingeschränkte Aufmerksamkeit und herabgesetzte psychomotorische Geschwindigkeit den Ergebnissen zugrunde liegen und die Leistung somit nicht an sich gedächtnisbedingt ist. Es ist nicht auszuschließen, dass die medikamentöse antiepileptische Therapie hier einen bedeutenden Einfluss hat, denn es ist bekannt, dass einige Antikonvulsiva kognitive Nebenwirkungen im Sinne von psychomotorischer Verlangsamung und sogar Gedächtnisstörungen aufweisen können. Insbesondere Medikamente der älteren Generation, wie Phenytoin und Phenobarbital, neigen zu diesen Nebenwirkungen; selbst neuere Antiepileptika wie Topiramate kommen jedoch in Frage. Nach aktuellen Studien weisen lediglich neuere Wirkstoffgenerationen wie Lamotrigin und Levetiracetam keine gedächtnisbeeinflussenden Nebenwirkungen auf (Helmstaedter und Kurthen, 2001a; Martin et al., 2001a). Wie in der nachfolgenden Tabelle zu sehen, steht der Großteil unserer sowohl links- als auch rechtsseitig operierten Patienten unter dauerhafter antikonvulsiver Therapie. Ob bzw. welche Medikamente besagte vier Testpersonen mit Wiedererkennungslleistung unter Zufallslevel jedoch im Einzelnen einnehmen, lässt sich nicht nachvollziehen. Außerdem gilt diese Überlegung genauso für unsere anderen Patienten, die Antiepileptika einnehmen und dennoch über dem Zufallslevel liegen, sodass der Einwand generell für unsere gesamten Untersuchungen nicht außer Acht zu lassen ist. Zweitens kann die Tatsache, dass die Gedächtnisleistung nur dem Zufall entspricht, auf das Vorliegen einer ausgeprägten Amnesie hinweisen, d. h. auf eine generelle Unfähigkeit, überhaupt Erinnerungen zu bilden. Dies würde auf eine bilaterale Hippokampusdysfunktion hinweisen. Den neuroradiologischen und neuropsychologischen Patientendaten zufolge kommt eine bilaterale Pathologie jedoch nur bei einer Person in Frage,

und zwar bei dem Patienten, der bereits aufgrund seiner Neudiagnose von limbischer Enzephalitis einige Wochen nach Testablauf von der Auswertung ausgeschlossen wurde (s. Methodenteil).

Letztendlich könnte die mangelnde Leistung einfach durch ein schweres verbales Gedächtnisdefizit begründet werden, das vor allem in Patienten nach linksseitiger SAH vorliegt.

Erstaunlicherweise zeigten alle vier Personen ohne Wiedererkennungsrate über Zufallslevel dennoch, wenn auch insignifikant, eine positive Wiedererkennungsrate und einen Anstieg der Wiedererkennung von der nicht-semantischen zu den semantischen Aufgaben. Hier ist anzumerken, dass die Erkennungsrate bei einer semantischen Bedingung z. T. signifikant über dem Zufallslevel lag. Gleiches galt, wenn die Items für beide semantischen Konditionen zusammengefasst wurden. Bei besagten vier Patienten darf die Insignifikanz der Abweichung über das Zufallslevel nicht mit komplett fehlendem Enkodierungserfolg gleichgesetzt werden. Um eine signifikante Wiedererkennungsleistung über Zufallslevel zu demonstrieren, muss eine bestimmte Anzahl von Items gelernt werden und es ist davon auszugehen, dass einige der Patienten mit ihren Ergebnissen Signifikanz gegenüber dem Zufall erreicht hätten, wenn sie noch mehr Wörter bearbeitet hätten. Aus diesen Gründen könnte sowohl das Behalten der Daten der Personen ohne Leistung über Zufallslevel für die Analyse als auch das Verwerfen ihrer Daten die Ergebnisse manipulieren. Um diese mögliche Manipulation auszuschließen, wurde die Analyse einmal mit und einmal ohne die Daten der Patienten ohne Wiedererkennung über Zufallslevel durchgeführt.

3.2 Leistung bei der Enkodierungsaufgabe

Die drei verschiedenen Aufgabentypen hatten einen signifikanten Effekt auf die Reaktionszeiten (RT) während der Bearbeitung: die RT bei der alphabetischen Aufgabe war deutlich länger als bei den anderen beiden Aufgaben ($T_{47} = 8,1$ bzw. $5,1$, $p < 0,001$ für beide). Außerdem war die durchschnittliche Exaktheit für die alphabetische Aufgabe niedriger ($0,77$) als für die zwei anderen Aufgaben (bei beiden $0,82$, $T_{47} = 2,2$, $p = 0,036$ bzw. $T_{47} = 1,8$, $p = 0,074$). Zwischen den Gruppen gab es signifikante Unterschiede bei

der Ausführung beider Aufgaben, nämlich kürzere RT und höhere Akkuratesses in der Kontrollgruppe als in den zwei Patientengruppen (bei allen $p < 0,01$). Zwischen den beiden SAH-Gruppen lagen allerdings keine signifikanten Unterschiede in der Enkodierungsleistung vor. Des Weiteren zeigte sich keine signifikante Aufgaben-Gruppen-Interaktion in den beiden Leistungsmessgrößen. Die Ergebnisse waren qualitativ identisch in der Analyse der Untergruppen.

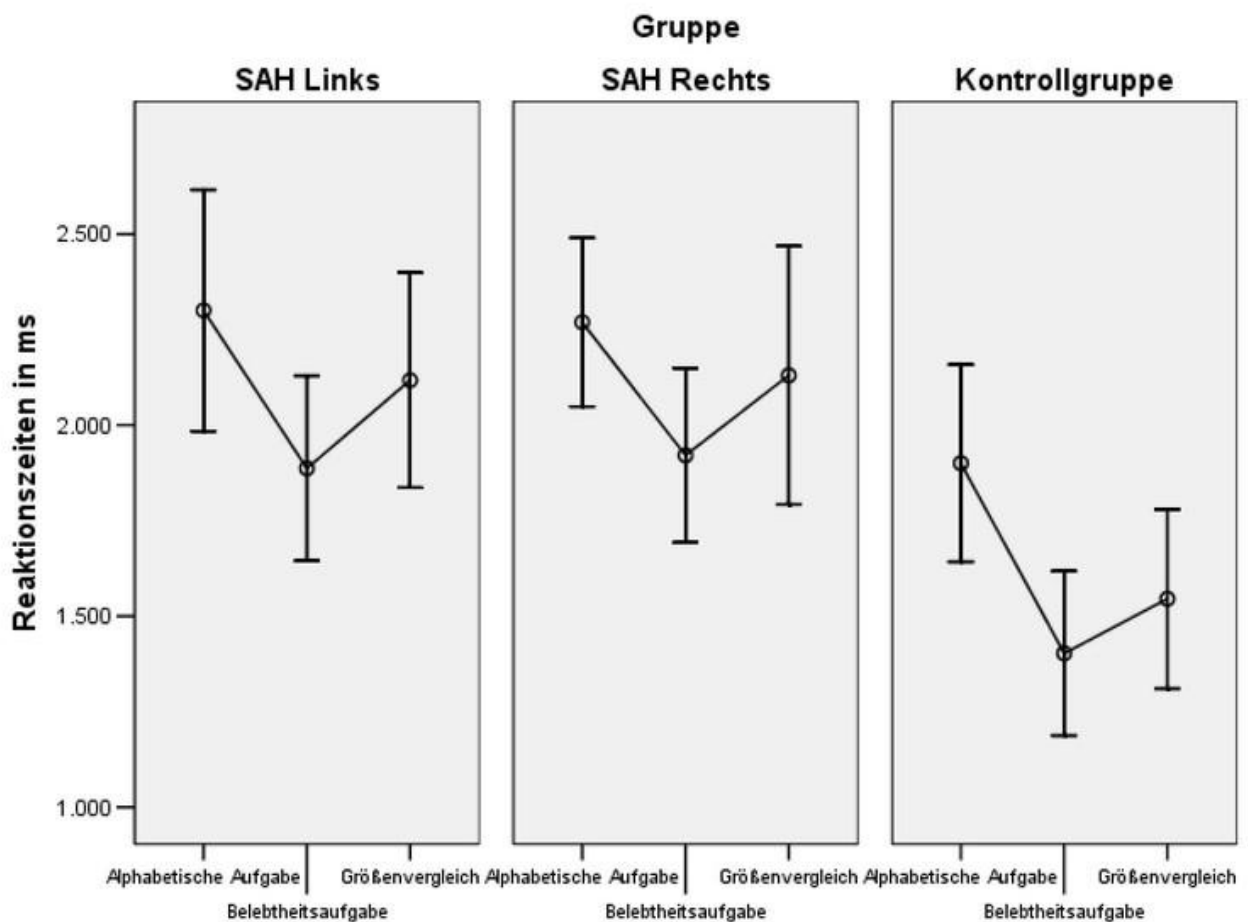


Abb. 6: Reaktionszeiten der jeweiligen Gruppen bei der Aufgabenausführung, SAH = selektive Amygdalahippokampektomie

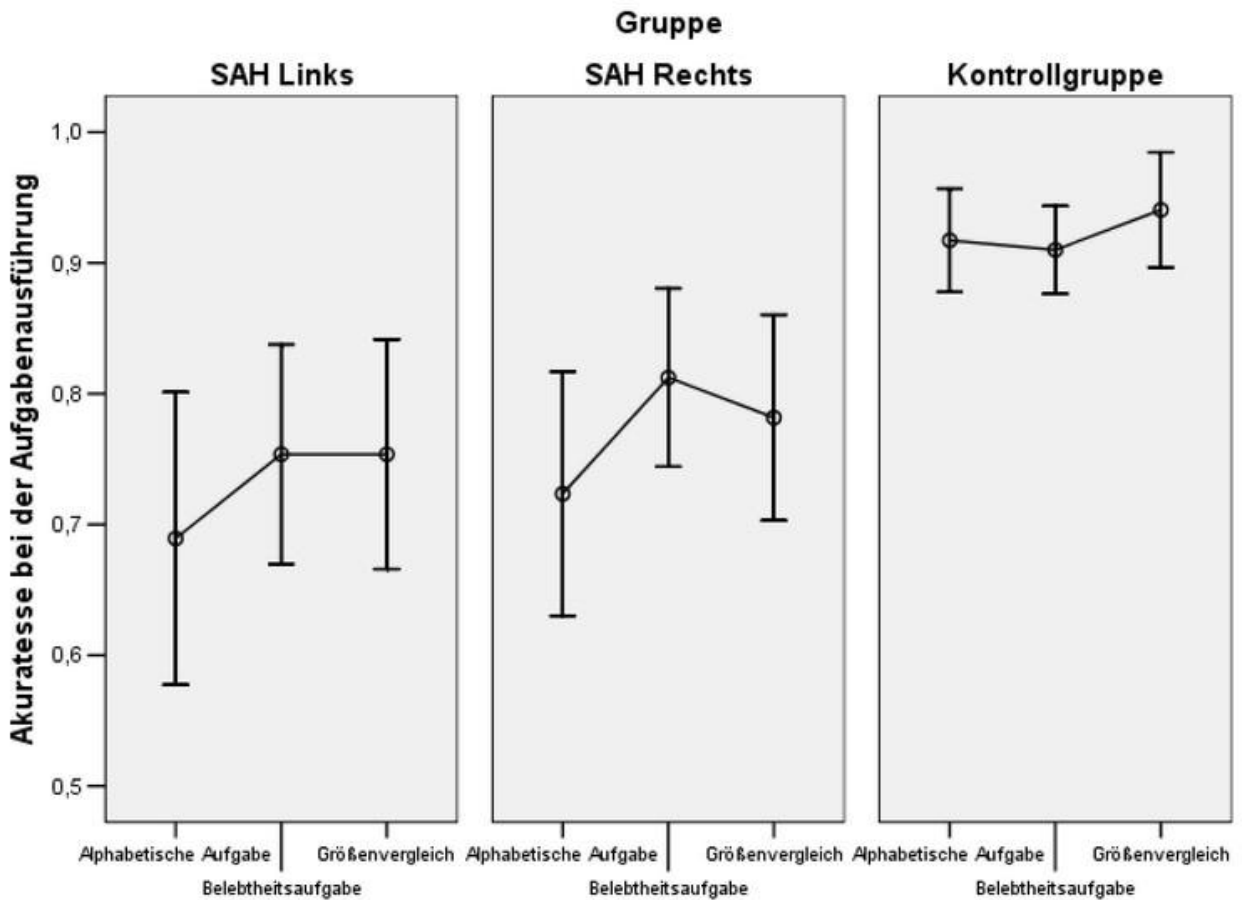


Abb. 7: Akkuratesse der jeweiligen Gruppen bei der Aufgabenausführung, SAH = selektive Amygdalahippokampektomie

3.3 Wiedererkennungslleistung

Wie erwartet gab es einen hochsignifikanten Haupteffekt der Enkodierungsaufgabe auf die Wiedererkennungslleistung ($F_{2,44} = 104,3$, $p < 10^{-10}$). Die korrigierte Erkennungsrate war nach der alphabetischen Aufgabe niedriger als nach den beiden semantischen Aufgaben ($T_{47} = -13,1$ bzw. $-11,2$; für beide $p < 0,001$). Zwischen den semantischen Aufgaben zeigte sich hierbei kein großer Unterschied ($T_{47} = 0,9$, $p = 0,37$). Im Gesamtvergleich war die generelle Gedächtnisleistung in der linken SAH-Gruppe deutlich reduziert, während die Leistung in der rechten SAH-Gruppe sich nicht signifikant von der der Kontrollgruppe abhob, obgleich sie etwas niedriger war. Eine hochsignifikante Aufgabe-Gruppen-Interaktion ($F_{4,90} = 4,5$, $p = 0,002$) mit einem erheblich niedrigeren

Anstieg der Erkennungsrate von der alphabetischen zu den semantischen Aufgaben bestand für die linke SAH-Gruppe. Wo in der rechten SAH-Gruppe sowie der Kontrollgruppe ein Anstieg von 0,28 bzw. 0,32 zu verbuchen war, betrug der Anstieg in der linken SAH-Gruppe nur 0,17. Der relative Anstieg (Gruppenmittelwerte) in der Erkennungsrate hingegen war in dieser Gruppe am höchsten (Anstieg um den Faktor 2,6 vs. 2,4 und 2,2 in der rechten SAH- und Kontrollgruppe).

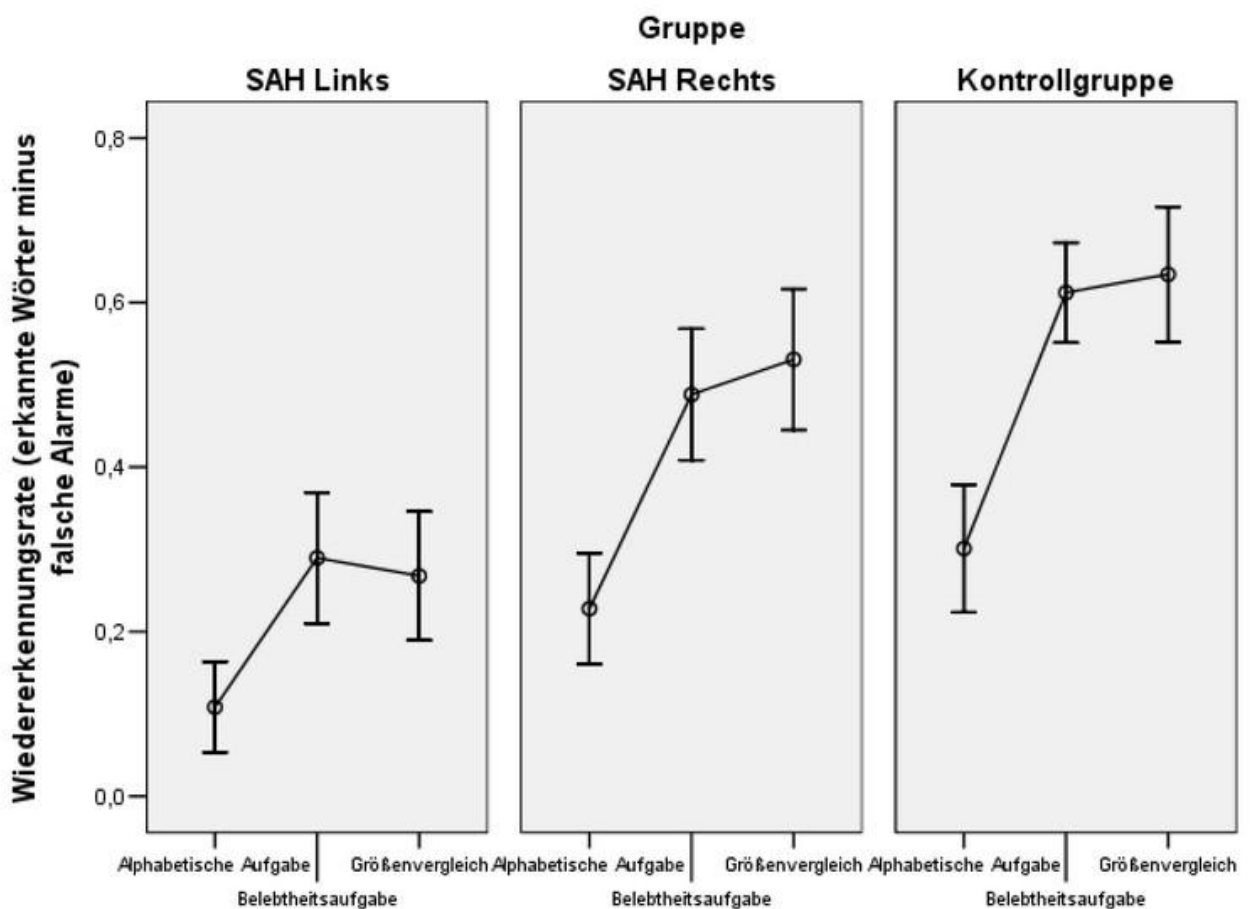


Abb. 8: Wiedererkennungsleistung der drei Testgruppen, SAH = selektive Amygdala-hippokampektomie

Nach Ausschluss von linkshändigen Individuen sowie solchen, die keinen Lernfortschritt aufweisen konnten, blieben diese Ergebnisse relativ stabil. Es lag nach wie vor eine signifikante Aufgaben-Gruppen-Interaktion vor, und zwar ein schwächerer Anstieg der

Zahl der wiedererkannten Wörter in der linken SAH-Gruppe verglichen mit beiden anderen Gruppen, aber fast identische Anstiege der Erkennungsraten für nicht-semantische und semantische Aufgaben (Anstieg um den Faktor 2,1 (SAH links), 2,2 (SAH rechts) und 2,1 (Kontrollen)).

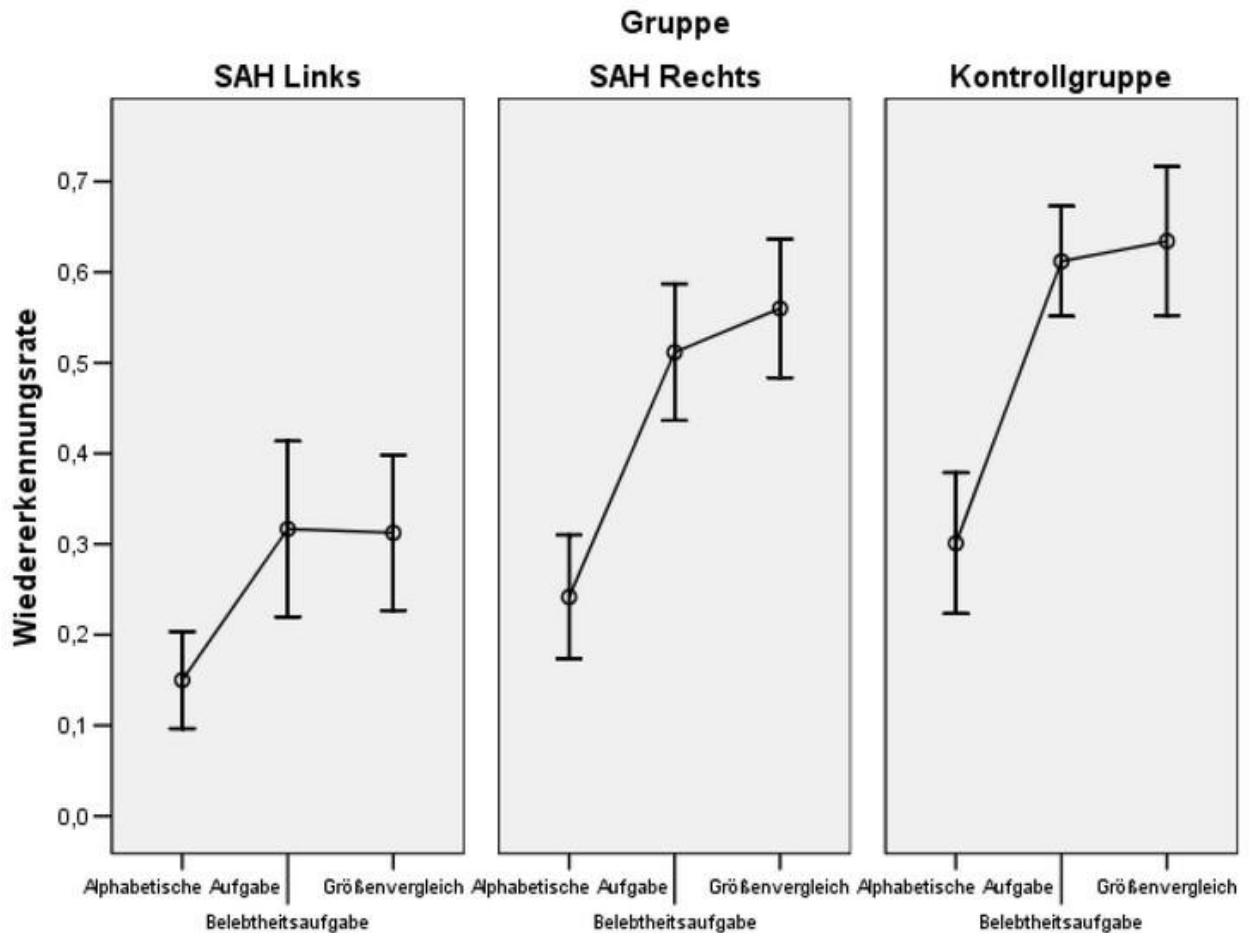


Abb. 9: Wiedererkennungsleistung bei Rechtshändern über Zufallslevel, SAH = selektive Amygdalahippokampektomie

Lineare Regressionsanalyse der Patientengruppen zeigte, dass der Vorteil durch semantische Verarbeitung nur durch die Seite der SAH bedingt war, hingegen nicht durch Geschlecht, Alter, Alter bei Epilepsiebeginn, postoperative Anfallsfreiheit oder Enkodierungsleistung (RT und Exaktheit) in jeglicher Aufgabe.

Patienten nach SAH links erzielten beim VLMT deutlich niedrigere Punktzahlen in sämtlichen Belangen des verbalen Gedächtnisses (Lernen, freier späterer Abruf und Wiedererkennung). Bei der non-verbalen Gedächtnisleistung gab es keine signifikanten

Unterschiede, obgleich sich eine Tendenz zu niedrigeren Punktzahlen für non-verbale Wiedererkennung in der linken vs. rechten SAH-Gruppe andeutete. Multiple Regressionsanalysen zeigten, dass die Leistung bei der nicht-semantischen Aufgabe durch den Wiedererkennungsscore des verbalen Gedächtnisses abgeschätzt werden konnte ($\beta = 0,48$, $T = 3,1$, $p = 0,005$), wohingegen die Leistung bei den semantischen Aufgaben mit dem verbalen Lernen zusammenhing ($\beta = 0,51$, $T = 3,2$, $p = 0,003$ für die Belebtheitsaufgabe; $\beta = 0,57$, $T = 4,0$, $p < 0,001$ für den Größenvergleich).

	N	Alphabetische Aufgabe aM (SA)	Belebtheitsaufgabe aM (SA)	Größenvergleich aM (SA)
Alle Teilnehmer	48			
SAH rechts	16	0,11 (0,03)	0,29 (0,04)	0,23 (0,04)
SAH links	17	0,23 (0,03)	0,49 (0,04)	0,53 (0,04)
Kontrollgruppe	15	0,30 (0,04)	0,61 (0,04)	0,63 (0,04)
Testpersonen mit Wiedererkennungsrate über Zufallslevel				
SAH rechts	13	0,14 (0,04)	0,32 (0,04)	0,30 (0,04)
SAH links	16	0,24 (0,03)	0,51 (0,04)	0,56 (0,04)
Kontrollgruppe	15	0,30 (0,04)	0,61 (0,04)	0,63 (0,04)
Rechtshänder				
SAH rechts	14	0,12 (0,04)	0,30 (0,04)	0,29 (0,04)
SAH links	16	0,30 (0,04)	0,29 (0,04)	0,30 (0,04)
Kontrollgruppe	15	0,30 (0,03)	0,61 (0,04)	0,63 (0,04)
Rechtshänder mit Wiedererkennungsrate über Zufallslevel und Alter bei Epilepsiebeginn > 6 Jahre				
SAH rechts	10	0,12 (0,04)	0,30 (0,04)	0,30 (0,04)
SAH links	12	0,30 (0,04)	0,29 (0,04)	0,30 (0,04)
Kontrollgruppe	15	0,30 (0,03)	0,61 (0,04)	0,63 (0,04)

Tab. 5: Wiedererkennungsleistung der verschiedenen Untergruppen, aM = arithmetischer Mittelwert, SA = Standardabweichung, SAH = selektive Amygdalahippokampektomie

Alle anderen Variablen trugen nicht signifikant zur Abschätzung bei. Die verbale Lernleistung deutete außerdem auf die Stärke des Verarbeitungstiefe-Effekts hin ($\beta = 0,53$, $T = 3,4$, $p = 0,002$), womit der Einfluss der Läsionsseite nicht als unabhängiger Faktor zur Abschätzung dienen kann. Die unterschiedlichen Effekte der Verarbeitungstiefe zwischen linker und rechter SAH-Gruppe werden somit vollständig durch die Unterschiede in der verbalen Lernleistung erklärt.

4. Diskussion

In dieser Studie haben wir den Effekt von Konditionen unterschiedlicher Verarbeitungstiefe auf das Wiedererkennungsgedächtnis von Patienten nach SAH untersucht. Basierend auf bildgebenden neurologischen Studien mit dem Ergebnis, dass der linke Hippokampus an der Enkodierung verbaler, insbesondere semantischer Daten beteiligt ist und der rechte Hippokampus v. a. für die Verarbeitung figuralen bzw. visuellen Materials zuständig ist (Fliessbach et al., 2010; Golby et al., 2001), formulierten wir unsere Hypothese - nämlich, dass Patienten mit chronischem Schaden oder Fehlen des linken Hippokampus weniger von der zunehmenden Tiefe semantischer Verarbeitung profitieren würden als Patienten mit Läsionen des rechten Hippokampus oder gesunde Kontrollprobanden.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass, obwohl ein signifikant geringerer Anstieg der Anzahl gelernter Wörter von der nicht-semantischen zu den semantischen Aufgaben in der linken SAH-Gruppe vorliegt, das relative Ausmaß des Anstiegs in allen drei Gruppen ähnlich ist. Das relative Level der Gedächtnisbeeinträchtigung in der linken SAH-Gruppe ist unter nicht-semantischen sowie unter semantischen Bedingungen also vergleichbar mit denen der beiden anderen Gruppen.

Deutlich ist jedoch, dass für Patienten mit TLE durchaus ein Unterschied zwischen verzögertem Abruf und Langzeitabruf besteht, sowohl für figurale als auch für semantische Inhalte. Es wäre demnach damit zu rechnen, dass nach einigen Wochen die Wiedererkennungsleistung beider Patientengruppen im Vergleich zu den gesunden Probanden doch erheblich reduziert wäre. Dies ist nicht zuletzt auf die Amygdalasklerose als ursächliche Neuropathologie zurückzuführen.

Frühere Studien haben bereits Verarbeitungstiefe-Effekte auf das Gedächtnis von Epilepsiepatienten mit hippokampaler Sklerose beurteilt (Bresson et al., 2007; Lespinet-Najib et al., 2004). Während in diesen Studien prächirurgische Patienten mit verschiedenen neurologischen Pathologien untersucht wurden, wählten wir Patienten nach SAH, um die funktionelle Beeinträchtigung möglichst wenig variabel zu halten. Lespinet-Najib et al. (2004) stellten bei Patienten mit linksseitiger MTLE verminderte Gedächtnisleistung in phonetischen sowie semantischen Aufgaben fest. Sie zeigten in ihrer Studie auch, dass diese Defizite sowohl unter freiem Abruf als auch unter Abruf auf

Kommando auftraten, was eher auf ein Enkodierungsproblem als auf ein Wiederabrufdefizit als Ursache für die reduzierte Leistung schließen lässt. Wenn auch nicht explizit von Lespinet-Najib et al. (2004) formuliert, so kann man aus den von ihnen veröffentlichten Daten doch ableiten, dass der relative Anstieg der Gedächtnisleistung unter stärker semantischen Bedingungen für linke MTLE Patienten, rechte MTLE Patienten und gesunde Kontrollpersonen vergleichbar ist.

Unsere Studie lehnt also an die vorherigen Ergebnisse an und erweitert sie um verschiedene Enkodierungstechniken sowie eine Wiedererkennungsaufgabe anstatt des freien oder signalisierten Abrufs (Fliessbach et al., 2011). Des Weiteren haben wir identische experimentelle Verfahren angewendet wie bereits andere bildgebende Studien (Fliessbach et al., 2010; Otten und Rugg, 2001b), sodass unsere Ergebnisse sich auf die vorherigen Studienergebnisse beziehen. Bildgebende Studien haben vermehrte Aktivierung des links-inferioren Frontalkortex und des linken Hippokampus während semantischer vs. nicht-semantischer Verarbeitung sowie zusätzliche Effekte bei anschließender Gedächtnisprüfung in diesen Bereichen herausgefunden.

Eine mögliche Interpretation dieser bildgebenden Studien ist, dass der Effekt tieferer semantischer Verarbeitung auf das Gedächtnis vor allem von diesen links-hemisphärischen Strukturen vermittelt wird. Folglich wäre eine Abnahme des Effekts von Verarbeitungstiefe auf das Gedächtnis bei Patienten mit linksseitigen Gehirnläsionen der relevanten Strukturen zu erwarten, die überproportional zu den generellen Gedächtnisdefiziten wäre. Unsere Studie gibt jedoch keinerlei Anhalt zu dieser Annahme. Im Gegenteil veranschaulicht sie eine nahezu vollkommen lineare Abnahme des Verarbeitungstiefe-Effekts mit ebenfalls abnehmender Gedächtnisgesamtleistung. Das bedeutet, dass der relative Unterschied zwischen linken SAH-Patienten und den anderen beiden Gruppen für die nicht-semantische und semantische Enkodierung ähnlich ist. Andererseits besagt die Tatsache, dass verglichen mit den anderen Gruppen ein geringerer absoluter Anstieg der erinnerten Wörter unter semantischen vs. nicht-semantischen Bedingungen in der linken SAH-Gruppe vorliegt, dass zwischen den Gruppen doch Unterschiede bestehen. Statistisch gesehen stellt sich bei relativ stabilen gruppenspezifischen Varianzen für alle Aufgaben heraus, dass der Kontrast zwischen linken SAH-Patienten und den zwei anderen Gruppen stärker wird, wenn es sich um höhere Level semantischer Verarbeitung handelt, das heißt dass ihr Gedächtnisdefizit

dann offensichtlicher wird. Diese Erkenntnis ist deckungsgleich mit den Ergebnissen der bildgebenden Studien: mehr noch als qualitative Unterschiede zwischen der Enkodierung semantisch vs. nicht-semantisch verarbeiteter Wörter hervorzuheben, zeigen die Ergebnisse, ob tiefere semantische Verarbeitung zu stärkeren Kontrasten zwischen erinnerten und nicht-erinnerten Wörtern führt.

Durch Assoziation mit den neuropsychologischen Testungen stellte sich eine interessante Aufspaltung heraus: während die Studienleistung unter nicht-semantischen Bedingungen mithilfe der Wiedererkennungsfähigkeit der Personen im VLMT abgeschätzt werden konnte, hingen die Studienleistung bei den semantischen Aufgaben sowie der Unterschied zwischen semantischer und nicht-semantischer Verarbeitung (also der Effekt der Verarbeitungstiefe) von der Lernleistung der Testpersonen ab. Dies deutet an, dass Enkodierungsdefizite mehr als Abrufdefizite zu der eingeschränkten Wiedererkennung der linken SAH-Patienten unter den zwei semantischen Bedingungen beitragen. Außerdem kann ihr reduzierter Verarbeitungstiefeeffekt der allgemein schlechteren Lernfähigkeit zugeschrieben werden. Unsere Ergebnisse ergänzen frühere Erkenntnisse, die besagen, dass Patienten mit linker TLE nicht in gleichem Ausmaß wie solche mit rechter TLE und gesunde Kontrollpersonen von semantischer Assoziation beim Lernen von Wortlisten profitieren (Helmstaedter et al., 1997). Zusammen weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass Defizite des verbalen Gedächtnisses bei Patienten mit Hippokampuschaden teilweise durch verminderte Effekte semantischer Prozesse der hippokampalen Formation zustande kommen und nicht nur durch Festigungs- und Abrufdefizite. Aufgrund der Tatsache, dass linksseitige SAH- oder TLE-Patienten in den beiden Studien nicht schlechter in den semantischen Aufgaben oder bei der Wiedererkennung semantischer Wortassoziiierung abschnitten, lässt sich sagen, dass vermutlich die Unterbrechung von Bereichen der semantischen Verarbeitung (links-inferiorer Frontalkortex) und linkem Hippokampus dem Defizit zugrunde liegen, nicht hingegen eine Dysfunktion der semantischen Verarbeitungsareale selbst.

Mehrere bildgebende Studien haben über rechtshemisphärische Aktivierung berichtet, die spezifisch mit der Enkodierung nicht-semantisch verarbeiteter Wörter zusammen hing (Baker et al., 2001; Fletcher et al., 2003; Otten und Rugg, 2001). In manchen dieser Studien wurden andere nicht-semantische Aufgaben gestellt als in unserer Studie. Es galt beispielsweise zu entscheiden, ob ein Wort in Großbuchstaben erschien oder

nicht (Baker et al., 2001), oder es sollten die Silben eines Wortes gezählt werden (Otten und Rugg, 2001), jedoch war auch eine Studie darunter, die rechtshemisphärische präfrontale Aktivierung bei einer nicht-semantischen Aufgabe ähnlich unserer herausgefunden hat (Fletcher et al., 2003). Demnach ließe sich die Hypothese aufstellen, dass Patienten mit Läsionen des rechten Hippokampus spezifische Gedächtnisdefizite für nicht-semantische Wörter aufweisen. Wiederum kann diese Theorie nicht von unseren Studienergebnissen bestätigt werden. Zwar gab es insgesamt eine Tendenz zu niedrigeren Erkennungsraten in der rechten SAH-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, jedoch war das Verhältnis der Wiedererkennungsraten unter den beiden semantischen Bedingungen und unter der nicht-semantischen Bedingung in beiden Gruppen fast identisch.

So, wie unsere Studie aufgebaut wurde, war es möglich die Hypothese zu untersuchen, dass eine Aufgabe, die die visuellen Eigenschaften der genannten Objekte direkt betrifft (Größenvergleich), für linke SAH-Patienten von größerem Vorteil ist als für rechte SAH-Patienten. Diese Annahme beruhte auf den Ergebnissen einer fMRT-Studie von Fliessbach et al. (2010), in der bei dieser Aufgabe ein spezifischer späterer Gedächtniseffekt im rechten fusiformen Gyrus gemessen wurde, was für die Beteiligung der rechten Hemisphäre bei der Enkodierung unter den eben erwähnten Bedingungen spricht. Letztendlich traten allerdings in keiner Gruppe signifikante Unterschiede in den Wiedererkennungsraten für die Belebtheits- und Größenvergleich-Aufgabe auf. Es gab somit keinen Hinweis auf eine stärkere kausale Beteiligung der rechten Hemisphäre an der Enkodierung von Wörtern unter Bedingungen, die die visuellen Objekteigenschaften ansprachen.

Ebenfalls lassen unsere Ergebnisse sich unter dem Aspekt zweier Modelle zu Gedächtnisprozessen (Brown und Aggleton, 2001; Eichenbaum et al., 2007) betrachten, die zwei dissoziierbare Prozesse des Wiedererkennungsgedächtnisses unterscheiden, nämlich Bekanntheit und Rückerinnerung. Es kann angenommen werden, dass semantisch enkodierte Items eher auf der Basis von Rückerinnerung als von Bekanntheit wiedererkannt werden, wohingegen flacher verarbeitete Items vermutlich Bekanntheit statt Rückerinnerung hervorrufen (Rugg et al., 1998).

Nach wie vor gibt es verschiedene Theorien über die neuronale Grundlage beider Gedächtnisformen. Während einige Autoren der Meinung sind, Rückerinnerung basiere

primär auf dem Hippokampus und Bekanntheit auf parahippokampalen Strukturen, belegen aktuellere wissenschaftliche Daten, dass sowohl Rückerinnerung als auch Bekanntheit abhängig von der Intaktheit des Hippokampus sind, obwohl sie innerhalb der Hippokampusformation räumlich getrennt sind.

Bei einer SAH werden alle diese Strukturen reseziert, sodass mit negativen Auswirkungen auf beide Arten von Gedächtnis gerechnet werden muss. Dies entspricht der Erkenntnis, dass sowohl das Erkennen von flach als auch tief semantisch verarbeiteten Wörtern betroffen ist. Es wäre interessant, die Auswirkung von Manipulation mit Verarbeitungstiefe bei Patienten mit auf den Hippokampus begrenzten Schäden zu untersuchen (Jeneson, 2010).

Ein möglicher Vorbehalt, der berücksichtigt werden muss, ist der der Sprachdominanz. Es ist bekannt, dass das Vorliegen atypischer (bilateraler oder rechtsseitiger) Sprachdominanz in Patienten mit links-hemisphärisch generierter fokaler Epilepsie erhöht ist, besonders bei in jungem Alter erworbener MTLE (Weber et al., 2006). Bei der Mehrheit unserer Testpersonen wurde die Sprachdominanz im Vorfeld nicht formal mittels Wada-Test oder Sprach-fMRT abgeklärt, und Händigkeit allein ist kein ausreichend sensitives Zeichen für die sprachdominante Seite. Es könnte also durchaus sein, dass in der linken SAH-Gruppe auch nach Ausschluss der Linkshänder noch Personen mit atypischer Sprachdominanz vorhanden waren. In dem Fall würde dies den Einfluss der Läsionsseite auf den Verarbeitungstiefeeffekt verzerren, weil in rechtsseitig sprachdominanten Personen mit linksseitiger SAH das typische Muster eines Patienten nach SAH rechts zu erwarten wäre.

Aus zwei Gründen glauben wir jedoch nicht, dass diese Konstellation großen Einfluss auf unsere Ergebnisse hat: erstens hatte das Alter bei Krankheitsbeginn keinen Einfluss auf die Stärke des Verarbeitungstiefeeffekts (lineare Regression) und der Ausschluss von Personen mit erstmaligen Krampfanfällen vor Erwerb der Sprachdominanz (< 6 Jahren) hat unsere Ergebnisse nicht verändert. Zweitens gab die postoperative Gedächtnisleistung keinerlei Hinweise auf Wechsel der Sprachdominanz, das heißt es gab keine Patienten mit stärkeren non-verbale als verbale Gedächtnisdefiziten in der linken SAH-Gruppe.

Zusammenfassend gesagt unterstützen unsere Ergebnisse nicht die ursprüngliche Annahme, dass Manipulation mit Verarbeitungstiefe im Spezifischen mit der Seite der Läsion bei chronischem Hippokampusschaden interagiert.

Aufbauend auf vorherigen Resultaten unterstützen unsere Ergebnisse die Aussage, dass linkshemisphärische Aktivierungen in bildgebenden Studien zum Effekt von Verarbeitungstiefe durch quantitative, nicht jedoch durch qualitative Unterschiede in der Enkodierung semantisch vs. nicht-semantisch verarbeiteter Wörter ausgelöst werden.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand von drei Aufgaben unterschiedlicher Verarbeitungstiefe untersucht, inwieweit zunehmende Verarbeitungstiefe die Gedächtniskodierung von Wörtern verbessern kann. Bildgebende Neurostudien belegen, dass an diesem Effekt linkshemisphärische Strukturen, insbesondere der LIPC und der linke Hippokampus, beteiligt sind.

Wir untersuchten, ob Patienten mit chronischem linksseitigen Hippokampusschaden nach SAH einen geringeren Verarbeitungstiefeeffekt zeigen.

Die Studie umfasst 16 Patienten nach SAH links, 17 nach SAH rechts und 15 gesunde Kontrollprobanden, die Wortklassifizierungsaufgaben unter einer nicht-semantischen und zwei verschiedenen semantischen Bedingungen bearbeiteten. Anschließend wurde die Wortwiedererkennung getestet.

Die Testauswertung ergibt, dass die linke SAH-Gruppe zwar nicht im Sinne einer absoluten Wiedererkennungsverbesserung den Verarbeitungstiefeeffekt zeigt, ihre relative Gedächtnisbeeinträchtigung im Vergleich zu den anderen Gruppen unter den nicht-semantischen sowie semantischen Bedingungen jedoch vergleichbar ist.

Unsere Studie gibt keinen Anhalt dafür, dass zunehmende Verarbeitungstiefe die Seitenspezifität von Gedächtniskodierung beeinflusst.

6. Literaturverzeichnis

- Akert K. Anatomische und physiologische Grundlagen zum Problem der psychomotorischen Epilepsien und des Status psychomotoricus. In: Karbowski K, ed. Status psychomotoricus und seine Differentialdiagnose. Bern: Hans Huber, 1980: 9-38
- Amaral DG, Witter MP. Hippocampal Formation. In: Paxinos G, ed. The Rat Nervous System. San Diego, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, 1995: 443-493
- Anderson JR. Learning and Memory. New York: John Wiley, 1995
- Atkinson RC, Shiffrin RM, Chapter: Human memory: A proposed system and its control processes. In: Spence KW, Spence JT, eds. The psychology of learning and motivation (Volume 2). New York: Academic Press, 1968: 89-195
- Aubert I, Poirier J, Gauthier S, Quirion R. Multiple cholinergic markers are unexpectedly not altered in the rat dentate gyrus following entorhinal cortex lesions. J Neurosci 1994; 14: 2476-2484
- Baayen RH, Piepenbrock R, van Rijn H. The CELEX Lexical Database. Linguistic Data Consortium. Philadelphia, PA: Linguistic Data Consortium, University of Pennsylvania, 1993
- Baker JT, Sanders AL, Maccotta L, Buckner RL. Neural correlates of verbal memory encoding during semantic and structural processing tasks. Neuroreport 2001; 12: 1251-1256
- Baltuch GH. Operative Techniques in Epilepsy Surgery. Stuttgart: Thieme, 2008
- Baxendale S, Thompson PJ. Defining meaningful postoperative change in epilepsy surgery patients: measuring the unmeasurable? Epilepsy Behav 2005; 6: 207-211
- Baxendale S, Thompson PJ, Duncan JS. The role of the Wada test in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy: an international survey. Epilepsia 2008; 49: 715-720
- Behrens E, Schramm J, Zentner J, König R. Surgical and neurological complications in a series of 708 epilepsy surgery procedures. Neurosurgery 1997; 41: 1-9
- Berger H. Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. APN 1929; 87: 527-570
- Blake RV, Wroe SJ, Breen EK, McCarthy RA. Accelerated forgetting in patients with epilepsy: evidence for an impairment in memory consolidation. Brain 2000; 123: 472-483
- Bourne LE, Ekstrand BR. Einführung in die Psychologie. Eschborn bei Frankfurt/M.: Dietmar Klotz, 2005

Brandt C. Epilepsien in Zahlen. Informationszentrum Epilepsie (ize) der Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V., 2008

Breier JI, Plenger PM, Wheless JW, Thomas AB, Brookshire BL, Curtis VL, Papanicolaou A, Willmore LJ, Clifton GL. Memory tests distinguish between patients with focal temporal and extratemporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 165-170

Bresson C, Lespinet-Najib V, Rougier A, Claverie B, N'Kaoua B. Verbal memory compensation: application to left and right temporal lobe epileptic patients. *Brain Lang* 2007; 102: 13-21

Brewer JB, Zhao Z, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. Making memories: brain activity that predicts how well visual experience will be remembered. *Science* 1998; 281: 1185-1187

Brown MW, Aggleton JP. Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 51-61

Buckner RL, Raichle ME, Petersen SE. Dissociation of human prefrontal cortical areas across different speech production tasks and gender groups. *J Neurophysiol* 1995; 74: 2163-2173

Burchiel KJ, Christiano JA. Review of selective Amygdalahippocampectomy techniques. New York: Taylor and Francis Group, 2006

Chelune GJ, Goldstein G. Individual change after epilepsy surgery: practice effects and base-rate information. *Neuropsychology* 1993; 7:41-52

Clark R, Craig TG. Research and Theory on Multi-Media Learning Effects. *J Comput Syst Sci* 1992; 93: 19-30

Cohen NJ, Eichenbaum H. Memory, Amnesia, and the Hippocampal System. Cambridge: MIT Press, 1993

Corkin S. Acquisition of motor skill after bilateral medial temporal-lobe excision. *Neuropsychologia* 1968; 6: 255-265

Corkin S. Lasting consequences of bilateral medial temporal lobectomy: Clinical course and experimental findings in H. M. *Semin Neurol* 1984; 4: 249-259

Corkin S. What's new with the amnesic patient H. M.? *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 153-160

Coughlan AK, Warrington EK. The impairment of verbal semantic memory: a single case study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44: 1079-1083

Craik FI, Lockhart RS. Levels of Processing - Framework for Memory Research. *J Verb Learn Verb Behav* 1972; 11: 671-684

Craik FI. Levels of processing: past, present. And future? *Memory* 2002; 10: 305-318

Davies KG, Bell BD, Bush AJ, Hermann BP, Dohan FC Jr, Jaap AS. Naming decline after left anterior temporal lobectomy correlates with pathological status of resected hippocampus. *Epilepsia* 1998; 39: 407-419

Davies KG, Risse GL, Gates JR. Naming ability after tailored left temporal resection with extraoperative language mapping: increased risk of decline with later epilepsy onset age. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 273-278

Del Vecchio N, Liporace J, Nei M, Sperling M, Tracy J. A dissociation between implicit and explicit verbal memory in left temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 1124-1133

Dulay MF, Levin HS, York MK, Li X, Mizrahi EM, Goldsmith I, Verma A, Goldman A, Grossman RG, Yoshor D. Changes in individual and group spatial and verbal learning characteristics after anterior temporal lobectomy. *Epilepsia* 2009a; 50: 1385-1395

Dulay MF, Levin HS, York MK, Mizrahi EM, Verma A, Goldsmith I, Grossman RG, Yoshor D. Predictors of individual visual memory decline after unilateral anterior temporal lobe resection. *Neurology* 2009b; 72: 1837-1842

Düweke P. John Hughlings Jackson (1835–1911): ...ich bin nur ein Tollhaus-Theoretiker. In: Düweke P, ed. *Kleine Geschichte der Hirnforschung*. München: Beck, 2001: 73-85

Eichenbaum H. The hippocampus and declarative memory: cognitive mechanisms and neural codes. *Behav Brain Res* 2001; 127: 199-207

Eichenbaum H, Yonelinas AP, Ranganath C. The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu Rev Neurosci* 2007; 30: 123-152

Engel JR. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist* 2001; 7: 340-352

Engman E, Andersson-Roswall L, Svensson E, Malmgren K. Non-parametric evaluation of memory changes at group and individual level following temporal lobe resection for pharmaco-resistant partial epilepsy. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004; 26: 943-954

Engman E, Andersson-Roswall L, Samuelsson H, Malmgren K. Serial cognitive change patterns across time after temporal lobe resection for epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 765-772

Eysenck MW, Keane MT. *Cognitive Psychology: A Student's Handbook* Hove, UK: Psychology Press, 2005

Farah MJ, Feinberg TE. Consciousness of perception after brain damage. *Semin Neurol* 1997; 17: 145-152

Fernandez G, Weyerts H, Schrader-Bölsche M, Tendolkar I, Smid HG, Tempelmann C, Hinrichs H, Scheich H, Elger CE, Mangun GR, Heinze HJ. Successful verbal encoding into episodic memory engages the posterior hippocampus: a parametrically analyzed functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 1998; 18: 1841-1847

Fernandez G, Effern A, Grunwald T, Pezer N, Lehnertz K, Dümpelmann M, van Roost D, Elger CE. Real-time tracking of memory formation in the human rhinal cortex and hippocampus. *Science* 1999; 285: 1582-1585

Fiez JA. Phonology, semantics, and the role of the left inferior prefrontal cortex. *Hum Brain Mapp* 1997; 5: 79-83

Fletcher PC, Stephenson CM, Carpenter TA, Donovan T, Bullmore ET. Regional brain activations predicting subsequent memory success: an event-related fMRI study of the influence of encoding tasks. *Cortex* 2003; 39: 1009-1026

Fliessbach K, Buerger C, Trautner P, Elger CE, Weber B. Differential effects of semantic processing on memory encoding. *Hum Brain Mapp* 2010; 31:1653-1664

Fliessbach K, Witt JA, Packheiser J, von Lehe M, Elger CE, Helmstaedter C. Depth-of-processing effects on memory encoding after selective amygdalohippocampectomy. *Behav Brain Res* 2011; 216: 402-407

Gabrieli JD, Brewer JB, Desmond JE, Glover GH. Separate neural bases of two fundamental memory processes in the human medial temporal lobe. *Science* 1997; 276: 264-266

Gabrieli JD. Cognitive neuroscience of human memory. *Annu Rev Psychol* 1998; 49: 87-115

Glaser GH. Treatment of intractable temporal lobe-limbic epilepsy (complex partial seizures) by temporal lobectomy. *Ann Neurol* 1980; 8: 455-459

Glaser GH. Natural history of temporal lobe-linguistic epilepsy. In: Engle J Jr, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press, 1987: 13-30

Glosser G, Deutsch GK, Cole LC, Corwin J, Saykin AJ. Differential lateralization of memory discrimination and response bias in temporal lobe epilepsy patients. *J Int Neuropsychol Soc* 1998; 4: 502-511

Gol A, Faibish GM. Effects of human hippocampal ablation. *J Neurosurg* 1967; 26: 390-398

Golby AJ, Poldrack RA, Brewer JB, Spencer D, Desmond JE, Aron AP, Gabrieli JDE. Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding. *Brain* 2001; 124: 1841-1854

Green JD. THE HIPPOCAMPUS. *Physiol Rev* 1964; 44: 561-608

Hasebrook J. Multi-Media. In: Rost DH, ed. Handwörterbuch Pädagogische Psychologie. Weinheim: Beltz, 1998: 361-365

Helmstaedter C, Pohl C. Eine modifizierte Version des Diagnostikums für Cerebralschäden (DCS) zur Diagnostik räumlich-visueller Gedächtnisdefizite bei Patienten mit Temporallappenepilepsie. In: Scheffner D, ed. Epilepsie 90. Reinbeck: Einhorn-Press Verlag, 1991a: 272-279

Helmstaedter C, Pohl C, Hufnagel A, Elger CE. Visual learning deficits in nonresected patients with right temporal lobe epilepsy. *Cortex* 1991b; 27: 547-555

Helmstaedter C, Gleissner U, Di Perna M, Elger CE. Relational verbal memory processing in patients with temporal lobe epilepsy. *Cortex* 1997; 33: 667-678

Helmstaedter C, Elger CE. Functional plasticity after left anterior temporal lobectomy: reconstitution and compensation of verbal memory functions. *Epilepsia* 1998; 39: 399-406

Helmstaedter C, Kurthen M. Memory and epilepsy: characteristics, course, and influence of drugs and surgery. *Curr Opin Neurol* 2001a; 14: 211-306

Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstst: VLMT. Göttingen: Beltz Test GmbH, 2001b

Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, Reuber M, Elger CE. Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2003; 54: 425-432

Horel JA. Some comments on the special cognitive functions claimed for the hippocampus. *Cortex* 1994; 30: 269-280

Jeneson A, Kirwan CB, Hopkins RO, Wixted JT, Squire LR. Recognition memory and the hippocampus: A test of the hippocampal contribution to recollection and familiarity. *Learn Mem* 2010; 17: 63-70

Kapur S, Tulving E, Cabeza R, McIntosh AR, Houle S, Craik FIM. The neural correlates of intentional learning of verbal materials: a PET study in humans. *Brain Res Cogn Brain Res* 1996; 4: 243-249

Kapur S, Craik FI, Tulving E, Wilson AA, Houle S, Brown GM. Neuroanatomical correlates of encoding in episodic memory: levels of processing effect. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 2008-2011

Kelley WM, Miezin FM, McDermott KB, Buckner RL, Raichle ME, Cohen NJ, Ollinger JM, Akbudak E, Conturo TE, Snyder AZ, Petersen SE. Hemispheric specialization in human dorsal frontal cortex and medial temporal lobe for verbal and nonverbal memory encoding. *Neuron* 1998; 20: 927-936

Kimura D. Right temporal-lobe damage. Perception of unfamiliar stimuli after damage. *Arch Neurol* 1963; 8: 264-271

- Kirchhoff BA, Wagner AD, Maril A, Stern CE. Prefrontal-temporal circuitry for episodic encoding and subsequent memory. *J Neurosci* 2000; 20: 6173-6180
- Kolb B, Whishaw IQ. *Fundamentals of human neuropsychology*. New York: WH Freeman & Co, 1996
- Krämer G. *Epilepsie. Antworten auf die häufigsten Fragen. Hilfreiche Informationen für Betroffene und Interessierte*. Stuttgart: TRIAS/Thieme, 2000
- Krämer G. *Epilepsie von A-Z. Medizinische Fachwörter verstehen*. Stuttgart: TRIAS/Thieme, 2001
- Kurthen M, Grunwald T. Prädiktoren der kurz- und langfristigen Anfallskontrolle nach resektiver Epilepsiechirurgie. *Epileptologie* 2006; 23: 131-139
- Kurthen M, Grunwald T, Huppertz HJ, Bernays R, Bertalanffy H. Epilepsiechirurgie – Wann, wie und mit welchem Ergebnis? *Ars Medici* 2010; 8: 322-332
- Lehrl S. *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B*. Balingen: Spitta, 2005
- Leppik IE. *Intractable epilepsy in adults*. Amsterdam: Elsevier, 1992
- Lespinet-Najib V, N'Kaoua B, Sauzéon H, Bresson C, Rougier A, Claverie B. Levels of processing with free and cued recall and unilateral temporal lobe epilepsy. *Brain Lang* 2004; 89: 83-90
- Lineweaver TT, Naugle RI, Cafaro AM, Bingaman W, Lüders HO. Patients' perceptions of memory functioning before and after surgical intervention to treat medically refractory epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 1604-1612
- Lineweaver TT, Morris HH, Naugle RI, Najm IM, Diehl B, Bingaman W. Evaluating the contributions of state-of-the-art assessment techniques to predicting memory outcome after unilateral anterior temporal lobectomy. *Epilepsia* 2006; 47: 1895-1903
- Lorente de Nó R. Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system. *J Psychol Neurol* 1934; 46: 113- 177
- Markowitsch HJ. Disordered retrograde memory: diagnostic procedures in brain damage. *Rehabilitation* 1992a; 31: 11-19
- Markowitsch HJ. *Neuropsychologie des Gedächtnisses*. Göttingen: Hogrefe 1992b
- Martin A, Wiggs CL, Weisberg J. Modulation of human medial temporal lobe activity by form, meaning, and experience. *Hippocampus* 1997; 7: 587-593
- Martin RC, Sawrie SM, Roth DL, Gilliam FG, Faught E, Morawetz RB, Kuznieck R. Individual Memory Change After Anterior Temporal Lobectomy: A Base Rate Analysis Using Regression-Based Outcome Methodology. *Epilepsia* 1998; 39: 1025-1132

Martin RC, Sawrie SM, Edwards R, Roth DL, Faught E, Kuzniecky RI, Morawetz RB, Gilliam FG. Investigation of executive function change following anterior temporal lobectomy: selective normalization of verbal fluency. *Neuropsychology* 2000; 14: 501-508

Martin RC, Meador K, Turrentine L, Faught E, Sinclair K, Kuzniecky R, Gilliam F. Comparative cognitive effects of carbamazepine and gabapentin in healthy senior adults. *Epilepsia* 2001a; 42: 764-771

Martin RC, Sawrie SM, Knowlton RC, Bilir E, Gilliam FG, Faught E, Morawetz RB, Kuzniecky R. Bilateral hippocampal atrophy: consequences to verbal memory following temporal lobectomy. *Neurology* 2001b; 57: 597-604

Martin RC, Griffith HR, Sawrie S, Knowlton R, Faught E. Determining empirically based self-reported cognitive change: development of reliable change indices and standardized regression-based change norms for the multiple abilities self-report questionnaire in an epilepsy sample. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 239-245

Mathern GW, Babb TL, Armstrong DL. Hippocampal Sclerosis. In: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997: 133-155

Miller GA. The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev* 1956; 63: 81-97

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

Milner B. Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *Clin Neurosurg* 1972; 19: 421-446

Milner B, Petrides M. Behavioral effects of frontal-lobe lesions in man. *Trends Neurosci* 1984; 7: 403-407

Mitchell JP, Macrae CN, Banaji MR. Encoding-specific effects of social cognition on the neural correlates of subsequent memory. *J Neurosci* 2004; 24: 4912-4917

Moscovitch M, Rosenbaum RS, Gilboa A, Addis DR, Westmacott R, Grady C, McAndrews MP, Levine B, Black S, Winocur G, Nadel L. Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *J Anat* 2005; 207: 35-66

Nadel L, 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

Niki K, Luo J. An fMRI study on the time-limited role of the medial temporal lobe in long-term topographical autobiographic memory. *J Cogn Neurosci* 2002; 14: 500-507

Nyberg L, McIntosh AR, Cabeza R, Habib R, Houle S, Tulving E. General and specific brain regions involved in encoding and retrieval of events: what, where, and when. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 11280-11285

Otten LJ, Henson RN, Rugg MD. Depth of processing effects on neural correlates of memory encoding: relationship between findings from across- and within-task comparisons. *Brain* 2001; 124: 399-412

Otten LJ, Rugg MD. Task-dependency of the neural correlates of episodic encoding as measured by fMRI. *Cereb Cortex* 2001; 11: 1150-1160

Paivio A. *Imagery and verbal processes*. New York: Holt, Rinehart and Winston, 1971 (Reprinted Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1979)

Paivio A, Clark JM, Khan M. Effects of concreteness and semantic relatedness on composite imagery ratings and cued recall. *Mem Cognition* 1988; 16: 422-430

Paivio A. Dual coding theory: Retrospect and current status. *Can J Psychol* 1991; 45: 255-287

Paivio A, Khan M, Begg I. Concreteness and Relational Effects on Recall of Adjective-Noun Pairs. *Canadian Journal of Exp. Psych* 2000; 54: 149-159

Park H, Uncapher MR, Rugg MD. Effects of study task on the neural correlates of source encoding. *Learn Mem* 2008; 15: 417-425

Petersen SE, Fiez JA. The processing of single words studied with positron emission tomography. *Annu Rev Neurosci* 1993; 16: 509-530

Peterson DA, Lucidi-Phillipi CA, Eagle KL, Gage FH. Perforant path damage results in progressive neuronal death and somal atrophy in layer II of entorhinal cortex and functional impairment with increasing postdamage age. *J Neurosci* 1994; 14: 6872-6885

Petrides M. Frontal lobes and memory. In: Boller F, Grafman J, eds. *Handbook of neuropsychology*. Amsterdam: Elsevier, 1989: 75-90

Phelps EA. The human amygdala and awareness: Interactions between emotion and cognition. In: Gazzaniga MS, ed. *The Cognitive Neurosciences*, 3rd ed. Cambridge: MIT Press, 2004

Poldrack RA, Wagner AD, Prull MW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. *Neuroimage* 1999; 10: 15-35

Pulvermuller F, Hauk O. Category-specific conceptual processing of color and form in left fronto-temporal cortex. *Cereb Cortex* 2006; 16: 1193-1201

Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. (Les problems). *Ar. de Ps* 1941; 28: 215-285

- Rosenbaum RS, Winocur G, Moscovitch M. New views on old memories: re-evaluating the role of the hippocampal complex. *Behav Brain Res* 2001; 127: 183-197
- Rugg MD, Walla P, Schloerscheidt AM, Fletcher PC, Frith CD, Dolan RJ. Neural correlates of depth of processing effects on recollection: evidence from brain potentials and positron emission tomography. *Exp Brain Res* 1998; 123: 18-23
- Sadoski M, Paivio A. A dual coding theoretical model of reading. Newark, DE: International Reading Association, 2004
- Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 165-170
- Sawrie SM, Martin RC, Kuzniecky R, Faught E, Morawetz R, Jamil F, Vilkinsalo M, Gilliam F. Subjective versus objective memory change after temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology* 1999; 53: 1511-1517
- Schwarz M, Pauli E, Stefan H. Model based prognosis of postoperative object naming in left temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2005; 14: 562-568
- Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20: 11-21
- Serles W, Baumgartner C, Baumhackl U, Feucht M, Gruber-Sedlmayr U, Körner E, Ladurner G, Laich E, Rimpl E, Trinka E. Behandlung des akuten epileptischen Anfalls, repetitiver Anfälle und des Status epilepticus. *Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie* 2002; 2: 14-21
- Sherman E, Slick DJ, Connolly MB, Steinbok P, Martin R, Strauss E, Chelune GJ, Farrell K. Reexamining the effects of epilepsy surgery on IQ in children: use of regression-based change scores. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9: 879-886
- Sherman EMS, Wiebe S, Fay-McClymont TB, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, Hernandez-Ronquillo L, Hader WJ, Jette N. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: systematic review and pooled estimates. *Epilepsia* 2011; 52: 857-869
- Smith ML, Elliott IM, Lach L. Memory outcome after pediatric epilepsy surgery: objective and subjective perspectives. *Child Neuropsychol* 2006; 12: 151-164
- Squire LR, Cohen NJ, Nadel L. The medial temporal lobe region and memory consolidation: a new hypothesis. In: Weingartner H, Parker E, eds. *Memory consolidation*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1984
- Squire LR. The organization and neural substrates of human memory. *Int J Neurol* 1987; 21-22: 218-222
- Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science* 1991; 253: 1380-1386

Squire LR. Declarative and nondeclarative memory: multiple brain systems supporting learning and memory. *J cognitive neurosci* 1992; 4: 232-243

Squire LR, Knowlton BJ. The medial temporal lobe, the hippocampus, and the memory systems of the brain. In: Gazzangia M, ed. *The new Cognitive Neuroscience*. Cambridge, MA: MIT Press: 1999; 765-779

Squire LR, Kandel ER. *Memory - From Mind to Molecules*. New York: Scientific American Library, 1999

Squire LR, Clark R, Stark E. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci* 2004; 27: 279-306

Steinvorth S, Levine B, Corkin S. Medial temporal lobe structures are needed to re-experience remote autobiographical memories: evidence from H. M. and W.R. *Neuropsychologia* 2005; 43: 479-496

Stern CE, Corkin S, González RG, Guimaraes AR, Baker JR, Jennings PJ, Carr CA, Sugiura RM, Vedantham V, Rosen BR. The hippocampal formation participates in novel picture encoding: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 8660-8665

Stroup E, Langfitt J, Berg M, McDermott M, Pilcher W, Como P. Predicting verbal memory decline following anterior temporal lobectomy (ATL). *Neurology* 2003; 60: 1266-1273

Teyler TJ, DiScenna P. The role of hippocampus in memory: a hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 1985; 9: 377-389

Trinka E. Klinische Anfallssemiologie: Temporallappenanfälle. *Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie (Sonderheft 1)*: 2004: 1-30

Tulving E. Episodic and semantic memory. In: Tulving E, Donaldson W, eds. *Organization of memory*. New York: Academic Press, 1972: 381-403

Tulving E. *Elements of Episodic Memory*. New York: Oxford University Press, 1983

Tulving E, Kapur S, Craik FI, Moscovitch M, Houle S. Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 2016-2020

Tulving E, Markowitsch HJ, Craik FIM, Habib R, Houle S. Novelty and familiarity activations in PET studies of memory encoding and retrieval. *Cereb Cortex* 1996; 6: 71-79

Wagner AD, Schacter DL, Rotte M, Koutstaal W, Maril A, Dale AM, Rosen BR, Buckner RL. Building memories: Remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science* 1998; 281: 1188-1191

Walla P, Hufnagl B, Lindinger G, Imhof H, Deecke L, Lang W. Left temporal and temporoparietal brain activity depends on depth of word encoding: a magnetoencephalographic study in healthy young subjects. *Neuroimage* 2001; 13: 402-409

Walsh GO, Delgado-Escueta AV. Type II complex partial seizures: poor results of anterior temporal lobectomy. *Neurology* 1984; 34: 1-13

Weber B, Wellmer J, Reuber M, Mormann F, Weis S, Urbach H, Ruhlmann J, Elger CE, Fernández G. Left hippocampal pathology is associated with atypical language lateralization in patients with focal epilepsy. *Brain* 2006; 129: 346-351

Weber B, Fliessbach K, Lange N, Kügler F, Elger CE. Material-specific memory processing is related to language dominance. *Neuroimage* 2007; 37: 611-617

Weidlich S, Lamberti G, Hartje D. *Diagnosticum für Cerebralschädigung (DCS). Ein visueller Lern- und Gedächtnistest nach F. Hillers.* Göttingen: Hans Huber, 2001

Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311-318

Wieser H. *Electrical features of the psychomotor seizure: a stereoelectroencephalographic study of interictal symptoms and chronotopographical seizure patterns including clinical effects of intracerebral stimulation.* Stuttgart: Fischer, 1983

Wieser HW, Williamson PD. Ictal semiology. In: Engel J, ed. *Surgical treatment of the epilepsies.* New York: Raven Press, 1993: 161-171

Wilkins A, Moscovitch M. Selective impairment of semantic memory after temporal lobectomy. *Neuropsychologia* 1978; 16: 73-79

Yonelinas AP, Kroll NE, Quamme JR, Lazzara MM, Sauvé MJ, Widaman KF, Knight RT. Effects of extensive temporal lobe damage or mild hypoxia on recollection and familiarity. *Nat Neurosci* 2002; 5: 1236-1241

Zimbardo P, Gerrig R. *Psychologie.* Berlin: Springer, 1999

7. Danksagung

Herrn PD Dr. Dipl.-Psych. Klaus Fließbach, Klinik für Epileptologie der Universität Bonn, danke ich sowohl für die Ermöglichung und Begleitung der vorliegenden Promotionsarbeit als auch für die konstruktive Kritik bei ihrer Entstehung.

Für die Bereitstellung sämtlicher neuropsychologischer Daten sowie Hilfe bei deren Auswertung danke ich Herrn Dr. Juri A. Witt und Prof. Dr. Christoph Helmstaedter.

Des Weiteren möchte ich Herrn PD Dr. Marec von Lehe für die Vermittlung der Patientenkontakte danken und den Mitarbeiterinnen der epileptologischen Ambulanz für die gute Koordination sowie die stets freundliche Unterstützung im Rahmen der klinischen Arbeit.

Zuletzt danke ich meiner Familie, die mich jederzeit motiviert und ausnahmslos unterstützt hat.

