

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

**DISSERTATION**

**Gedächtnis bei fokaler Epilepsie: Einfluss von Geschlecht,  
Lokalisation und Bildgebung**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Justus Berger**

aus Berlin

Datum der Promotion: 07.12.2018

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
Zusammenfassung .....	4
Abstract .....	5
1 Einleitung .....	6
1.1 Zielstellungen .....	9
2 Methodik .....	10
2.1 Patienten .....	10
2.2 Neuropsychologische Testung.....	10
2.2.1 Verbales Gedächtnis .....	10
2.2.2 Nonverbales Gedächtnis .....	11
2.3 Strukturelle Magnetresonanztomographie.....	11
2.4 <sup>18</sup> F-Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie .....	12
2.5 Statistik .....	12
3 Ergebnisse .....	13
Studie 1 .....	13
Studie 2 .....	14
Studie 3 .....	15
4 Diskussion .....	15
Studie 1 .....	15
Studie 2 .....	17
Studie 3 .....	18
4.1 Fazit und Ausblick.....	19
5 Literaturverzeichnis.....	20
Eidesstattliche Versicherung .....	24
Anteilerklärung .....	25
Ausgewählte Publikationen.....	26
Publikation 1 .....	26
Publikation 2.....	34
Publikation 3.....	41
Lebenslauf .....	49
Komplette Publikationsliste .....	51
Danksagung .....	52

## Abkürzungsverzeichnis

<b>EEG</b>	Elektroenzephalographie
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>FDG</b>	<sup>18</sup> F-Fluordesoxyglukose
<b>FLE</b>	Frontallappenepilepsie
<b>MBq</b>	Megabecquerel
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>MRT-/PET-</b>	negativer MRT-Befund und negativer FDG-PET-Befund
<b>MRT-/PET+</b>	negativer MRT-Befund und positiver FDG-PET-Befund
<b>MRT+/PET+</b>	positiver MRT-Befund und positiver FDG-PET-Befund
<b>MRT+/PET-</b>	positiver MRT-Befund und negativer FDG-PET-Befund
<b>NVLT</b>	Nonverbaler Lerntest
<b>PET</b>	Positronenemissionstomographie
<b>TLE</b>	Temporallappenepilepsie
<b>TL-TR</b>	Temporallappen-Teilresektion
<b>VLMT</b>	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

## Zusammenfassung

Fokale Epilepsien sind häufig mit Beeinträchtigungen im episodischen Gedächtnis verbunden. In der vorliegenden Dissertationsschrift wurde im Rahmen dreier Studien der Einfluss verschiedener Faktoren (u.a. Geschlecht, Lokalisation des Anfallsfokus, Bildgebungsbefunde) auf Gedächtnisleistungen von Patienten mit fokaler Epilepsie untersucht.

In der *ersten Studie* wurde untersucht, ob eine Temporallappenepilepsie (TLE) Einfluss auf den in vorherigen Studien gezeigten episodischen Gedächtnisvorteil von Frauen nimmt und ob Frauen und Männer das gleiche Risiko für Gedächtnisverlust nach Temporallappen-Teilresektion (TL-TR) haben. Einhundertsiebenundsiebzig Patienten mit TLE (95 Frauen und 82 Männer) wurden vor und ein Jahr nach links- bzw. rechtsseitiger TL-TR neuropsychologisch getestet. Frauen mit TLE zeigten eine bessere verbale, aber nicht nonverbale Gedächtnisleistung als Männer mit TLE. Eine TL-TR hatte keinen Einfluss auf den verbalen Gedächtnisvorteil der Frauen. Frauen und Männer zeigten einen ähnlichen postoperativen Gedächtnisverlust. Die Ergebnisse stellen die bisherige Auffassung in Frage, dass der anteriore Temporallappen eine entscheidende Rolle für den verbalen Gedächtnisvorsprung von Frauen spielt.

Die *zweite Studie* verglich 50 Patienten mit unilateraler Frontallappenepilepsie (FLE; 26 Frauen und 24 Männer) mit 183 Patienten mit unilateraler TLE (90 Frauen und 93 Männer) in Hinblick auf Geschlechterunterschiede in der verbalen Lern- und Merkfähigkeit. Frühere funktionelle Bildgebungsstudien gaben Anhaltspunkte dafür, dass neben temporalen Arealen auch frontale Areale den bekannten verbalen Gedächtnisvorteil von Frauen bedingen könnten. In der vorliegenden Studie hatten Frauen bessere verbale Gedächtnisleistungen als Männer in der TLE-Gruppe, jedoch nicht in der FLE-Gruppe. Weiterhin fand sich eine schlechtere verbale Lernleistung bei Patienten mit TLE im Vergleich zu Patienten mit FLE. Unsere Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass der verbale Gedächtnisvorteil von Frauen mit der Funktion des Frontallappens assoziiert ist.

Die *dritte Studie* untersuchte den unterschiedlichen Einfluss von struktureller Auffälligkeit laut Magnetresonanztomographie (MRT) und Hypometabolismus laut  $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) im Temporallappen auf das verbale und nonverbale Gedächtnis. Achtundsechzig Patienten mit unilateraler TLE wurden in drei Gruppen aufgeteilt: (1) kein Hinweis auf Pathologie laut MRT oder FDG-PET (MRT-/PET-,  $n = 15$ ), (2) normaler MRT-Befund und temporaler FDG-PET-Hypometabolismus (MRT-/PET+,  $n = 21$ ) und (3) Hinweis auf temporale Auffälligkeiten sowohl in der MRT als auch FDG-PET

(MRT+/PET+,  $n = 32$ ). Patienten mit MRT+/PET+ Befund zeigten das schlechteste verbale Gedächtnis. Die verbale Gedächtnisleistung von Patienten mit MRT-/PET+ Befund lag zwischen den Leistungen von Patienten mit MRT+/PET+ und MRT-/PET- Befund. Es fanden sich keine Unterschiede im nonverbalen Gedächtnis zwischen den Gruppen. Unsere Ergebnisse legen einen interaktiven negativen Effekt von strukturellen und metabolischen Auffälligkeiten im Temporallappen auf das verbale Gedächtnis nahe.

## **Abstract**

Patients with focal epilepsy often present deficits in episodic memory. This thesis investigated the influence of several factors (i.a. sex, localization of the seizure focus, imaging findings) on memory performance in patients with focal epilepsy, within the scope of three studies.

The *first study* analyzed whether temporal lobe epilepsy (TLE) influences the well-known female episodic memory advantage, and whether women and men have the same risk for memory decline after temporal lobe resection. One hundred seventy-seven patients with TLE (95 women and 82 men) were neuropsychologically tested before and one year after left or right temporal lobe resection. Women with TLE showed better verbal, but not nonverbal memory than men with TLE. Temporal lobe resection did not affect women's verbal memory advantage. Women and men showed a similar postoperative memory decline. These results challenge the prior concept that the anterior temporal lobe plays a central role in women's verbal memory advantage.

The *second study* compared 50 patients with unilateral frontal lobe epilepsy (FLE; 26 women and 24 men) with 183 patients with unilateral TLE (90 women and 93 men) with regard to sex differences in verbal learning and delayed memory. Prior functional imaging studies suggested that in addition to temporal lobe regions, frontal lobe structures may contribute to women's well-known verbal memory advantage. In the present study, women showed better verbal memory performance than men in the TLE group, but not in the FLE group. Further, patients with TLE showed worse verbal learning than patients with FLE. These results support the idea that women's verbal memory advantage may be related to frontal lobe function.

The *third study* investigated the differential influence of temporal structural abnormalities evident in magnetic resonance imaging (MRI) and temporal hypometabolism evident in [18F]fludeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) on verbal and nonverbal memory. Sixty-eight patients with unilateral TLE were divided into three groups: (1) no

evidence of pathology in either MRI or FDG-PET studies (MRI-/PET-,  $n = 15$ ), (2) normal MRI finding with temporal FDG-PET determined hypometabolism (MRI-/PET+,  $n = 21$ ), and (3) evidence of temporal abnormalities in both MRI and FDG-PET studies (MRI+/PET+,  $n = 32$ ). MRI+/PET+ patients showed the worst verbal memory performance. Verbal memory performance of MRI-/PET+ patients was located between MRI+/PET+ and MRI-/PET- patients. No differences were found for nonverbal memory. These results may suggest an interactive negative effect of metabolic and structural temporal lobe abnormalities on verbal memory.

## 1 Einleitung

Epilepsie ist gekennzeichnet durch die anhaltende Neigung für das Auftreten epileptischer Anfälle [1] und ist mit einer Lebenszeitprävalenz von 0,6-0,9% eine der häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen [2]. Entsprechend der Leitlinie für erste epileptische Anfälle und Epilepsien im Erwachsenenalter sind epileptische Anfälle definiert als „vorrübergehendes Auftreten von Anzeichen und/ oder Symptomen aufgrund einer pathologisch exzessiven oder synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn“ [3]. Die Internationale Liga gegen Epilepsie (*engl.* International League Against Epilepsy; ILAE) klassifiziert Epilepsien als idiopathisch generalisiert, idiopathisch fokal und symptomatisch oder kryptogen fokal [1]. Fokale Epilepsien machen etwa zwei Drittel aller Epilepsien bei Erwachsenen aus [4], wobei sich der epileptogene Ursprung am häufigsten im Temporal- oder Frontallappen befindet [5].

Eine Vielzahl von Faktoren kann sich nachteilig auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit fokaler Epilepsie auswirken. Neben dynamischen epileptischen Funktionsstörungen können unter anderem auch dauerhafte morphologische Veränderungen des Gehirns, die antikonvulsive Medikation oder psychiatrische Komorbiditäten kognitive Leistungen negativ beeinflussen (Übersicht in: [6]). Gedächtnisstörungen gehören zu den am häufigsten berichteten Beschwerden von Patienten mit Epilepsie [7]. Diese betreffen meist das *episodische* Gedächtnis, welches die bewusste Erinnerung an persönliche Episoden und Erfahrungen umfasst [8]. Wichtige neuronale Netzwerke für episodische Gedächtnisfunktionen finden sich im Temporal- und Frontallappen [9,10]. Dementsprechend häufig lassen sich sowohl bei Patienten mit einer Temporallappenepilepsie (TLE) als auch bei Patienten mit einer Frontallappenepilepsie (FLE) Beeinträchtigungen des episodischen Gedächtnisses in neuropsychologischen Untersuchungen feststellen (Übersichten in: [11,12]). Geschlechterunterschiede im Gedächtnis fanden bisher jedoch wenig Berücksichtigung in der Gedächtnisforschung bei Patienten mit Epilepsie.

Für die gesunde Bevölkerung ist mittlerweile gut belegt, dass Frauen im Allgemeinen ein besseres episodisches Gedächtnis haben als Männer (Übersicht in: [13]). Dies trifft vor allem für das Erlernen und Erinnern verbaler Informationen zu [14]. Aber auch für einige nonverbale Gedächtnisinhalte zeigt sich ein Vorteil für Frauen, beispielsweise beim Einprägen von Gesichtern [15]. Die neuropsychologische Grundlage für diesen Vorteil ist bislang noch unzureichend geklärt. Möglicherweise liegen dem Gedächtnisvorsprung von Frauen effektivere Strategien zum Enkodieren und Abrufen von Gedächtnisinhalten zugrunde [14]. So gebrauchen Frauen beispielsweise häufiger semantisches oder phonologisches Clustern beim Erlernen von Wortlisten als Männer [16,17].

Darüber hinaus wurden mehrere neurobiologische Unterschiede zwischen den Geschlechtern gefunden, die den Einfluss des Geschlechts auf die Gedächtnisleistung erklären könnten (Übersicht in: [14]). So haben funktionelle Bildgebungsstudien beispielsweise höhere Aktivierungen anteriorer Temporallappenstrukturen mit besseren episodischen Gedächtnisleistungen bei Frauen assoziiert [18,19]. Ebenso wurden bei Frauen stärkere Aktivierungen in frontalen Arealen während des verbalen Gedächtnisabrufs beschrieben als bei Männern [20,21]. Somit ist es bislang weiterhin unklar, ob der Temporallappen eine entscheidende Rolle für den Gedächtnisvorteil von Frauen spielt, ob sich eher frontale Areale dafür verantwortlich zeichnen oder ob dem Geschlechtereffekt womöglich ein temporo-frontales Netzwerk zugrunde liegt.

Die unterschiedlichen Auswirkungen einer TLE und einer Temporallappen-Teilresektion (TL-TR) auf das Gedächtnis von Frauen und Männern wurden bereits in früheren Studien untersucht. Dabei wurden bislang vor allem verbale Gedächtnisleistungen geprüft. Zwei Untersuchungen fanden einen höheren Verlust im verbalen Gedächtnis bei Männern als bei Frauen nach einer TL-TR [22,23]. Andere Studien konnten keine unterschiedliche Auswirkung einer TL-TR auf das verbale Gedächtnis von Männern und Frauen belegen [24,25]. Bisher gibt es nur wenige Studien, die Geschlechterunterschiede im nonverbalen Gedächtnisverlust nach TL-TR untersucht haben. Während Helmstaedter und Kollegen [25] einen größeren Verlust für eine Subgruppe von Männern feststellten, zeigte eine weitere Studie keine wesentlichen Geschlechterunterschiede im postoperativen Verlauf [26]. Zusammenfassend konnten auch die bisherigen Studien bei Patienten mit TLE die Frage nicht klären, ob der Temporallappen eine entscheidende Rolle für die Geschlechterunterschiede im Gedächtnis spielt. Untersuchungen zu Geschlechterunterschieden im Gedächtnis bei Patienten mit FLE fehlen bislang.

Frühere Studien zu neuropsychologischen Einschränkungen bei Patienten mit FLE haben sich überwiegend auf die Untersuchung attentiver und exekutiver Funktionen beschränkt (Übersicht in: [27]). Im Vergleich zu den zahlreichen Studien zu Gedächtnisdefiziten bei TLE, sind Gedächtnisleistungen bei FLE weitaus weniger erforscht. In früheren Studien wurde aber gezeigt, dass auch Patienten mit FLE im Vergleich zu gesunden Probanden schlechtere Gedächtnisleistungen aufweisen [28,29]. Während einige Studien darauf hindeuten, dass Patienten mit FLE weniger stark ausgeprägte Gedächtnisdefizite haben als Patienten mit TLE, zeigten andere Studien ähnliche Einschränkungen im Gedächtnis bei FLE und TLE (Übersichten in: [12,27]). Daher ist es bisher nicht eindeutig geklärt, ob FLE und TLE einen unterschiedlich starken Einfluss auf das Gedächtnis haben.

Neben dem Einfluss des Geschlechts und der Lokalisation des Anfallsfokus können auch strukturelle und metabolische Veränderungen gedächtnisrelevanter Strukturen die Lern- und Merkfähigkeit von Patienten mit fokaler Epilepsie beeinflussen [30]. Die Magnetresonanztomographie (MRT) wird routinemäßig durchgeführt, um epilepsieassoziierte strukturelle Auffälligkeiten aufzudecken [31]. Die  $^{18}\text{F}$ -Fluorodesoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) zeigt regionalen interiktalen Hypometabolismus und kann zusätzliche Informationen hinsichtlich der Lokalisation von epileptogenen Foci bieten [32]. Bei Patienten mit TLE finden sich häufig strukturelle MRT-Auffälligkeiten und FDG-PET-Hypometabolismus im Temporallappen [33]. Vorherige Studien konnten einen Zusammenhang zwischen verbalen Gedächtnisdefiziten und linksseitigen temporalen MRT-Auffälligkeiten sowie nonverbalen Gedächtnisdefiziten und rechtsseitigen temporalen MRT-Auffälligkeiten bei TLE zeigen [34,35]. Ebenso wurde ein negativer Einfluss von FDG-PET-Hypometabolismus auf materialspezifische Gedächtnisleistungen bei TLE in einigen Studien gefunden [36,37]. Andere Studien konnten diesen Zusammenhang allerdings nicht bestätigen [38,39]. Das Ausmaß des FDG-PET-Hypometabolismus korreliert nicht unbedingt mit dem Schweregrad struktureller MRT-Schädigung [40]. Darüber hinaus findet sich FDG-PET-Hypometabolismus auch in einigen Fällen bei MRT-negativen Patienten [41]. Der differentielle Einfluss von temporaler MRT-Auffälligkeit und FDG-PET-Hypometabolismus auf das Gedächtnis bei Patienten mit TLE ist bisher noch ungeklärt.

Zusammenfassend konnten in bisherigen Studien verschiedene Faktoren identifiziert werden, welche die Gedächtnisleistungen von Patienten mit fokaler Epilepsie beeinflussen können. Frühere Studien zeigten aber widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf

Geschlechterunterschiede im Gedächtnisverlust bei TLE und nach TL-TR. Bisher wurde noch nicht untersucht, inwieweit ein frontaler Anfallsfokus den bekannten Gedächtnisvorteil von Frauen beeinflusst. Es ist bisher auch nicht eindeutig geklärt, welche unterschiedliche Auswirkung eine FLE im Vergleich zu einer TLE auf das Gedächtnis hat. Obgleich die negative Wirkung von struktureller MRT-Auffälligkeit und FDG-PET-Hypometabolismus im Temporallappen auf Gedächtnisfunktionen bei TLE in früheren Studien bereits belegt wurde, ist bisher nicht untersucht worden, inwieweit diese das Gedächtnis unabhängig voneinander beeinflussen.

## 1.1 Zielstellungen

In der *ersten* Studie wollten wir herausfinden, ob der anteriore Temporallappen eine entscheidende Rolle für den bekannten Gedächtnisvorteil von Frauen spielt und ob eine TL-TR die Gedächtnisfunktionen von Frauen und Männern unterschiedlich beeinflusst. Um diesen Fragen nachzugehen, wurde der differentielle Einfluss einer links- bzw. rechtsseitigen TLE auf das verbale und nonverbale Lernen und Erinnern von Frauen und Männern untersucht. Weiterhin wurden Geschlechterunterschiede im postoperativen Gedächtnisverlust nach einer TL-TR analysiert.

In der *zweiten* Studie wurden Unterschiede im verbalen Gedächtnis zwischen Patienten mit FLE und TLE untersucht. Hierbei wurde vor allem der Frage nachgegangen, ob sich die Lokalisation des epileptogenen Ursprungs (Frontal- versus Temporallappen) auf Geschlechtereffekte in der verbalen Lern- und Merkfähigkeit auswirkt. Es wurde angenommen, dass der verbale Gedächtnisvorteil von Frauen bei einer FLE attenuiert ist und dass Patienten mit TLE eine schlechtere verbale Gedächtnisleistung zeigen als Patienten mit FLE.

Die *dritte* Studie untersuchte den differentiellen Einfluss von struktureller MRT-Auffälligkeit und FDG-PET-Hypometabolismus im Temporallappen auf verbale und nonverbale Gedächtnisleistungen bei Patienten mit TLE. Es wurde vermutet, dass strukturelle MRT-Auffälligkeiten und FDG-PET-Hypometabolismus einen additiven negativen Effekt auf das Gedächtnis haben. Das heißt, dass strukturelle und metabolische Auffälligkeiten demnach unabhängig voneinander mit Gedächtnisdefiziten assoziiert sein müssten. Gleichzeitig wurde angenommen, dass eine Kombination von positiven MRT- und FDG-PET-Befunden mit einer noch stärker ausgeprägten Beeinträchtigung des Gedächtnisses verbunden ist.

## 2 Methodik

### 2.1 Patienten

Für die drei retrospektiven Studien wurden klinische und neuropsychologische Daten von Patienten mit pharmakorefraktärer fokaler Epilepsie aus der Abteilung für prächirurgische Epilepsiediagnostik des Epilepsie-Zentrums Berlin-Brandenburg analysiert. In die *erste* Studie wurden 177 Patienten mit TLE eingeschlossen (53 Frauen und 41 Männer mit linksseitiger TLE, 42 Frauen und 41 Männer mit rechtsseitiger TLE), bei denen ein epilepsiechirurgischer Eingriff erfolgt war. In die *zweite* Studie wurden 233 Patienten mit unilateraler Epilepsie eingeschlossen (26 Frauen und 24 Männer mit FLE, 90 Frauen und 93 Männer mit TLE). In die *dritte* Studie wurden 72 Patienten mit TLE eingeschlossen (37 linksseitige TLE, 35 rechtsseitige TLE), bei denen eine FDG-PET-Untersuchung durchgeführt wurde. Ausschlusskriterien beinhalteten unter anderem: Alter unter 16 Jahren, verbaler Intelligenzquotient unter 75 Punkten, frühere Hirnoperation, mangelnde Deutschkenntnis sowie relevante MRT-Schädigung bzw. FDG-PET-Funktionsstörung außerhalb des Temporal- bzw. Frontallappens. Die Studien wurden von der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin genehmigt.

### 2.2 Neuropsychologische Testung

Alle Patienten wurden im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik routinemäßig einer ausführlichen neuropsychologischen Testung unterzogen. Dabei wurden etablierte Testverfahren für die Bereiche Intelligenz, Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Exekutivfunktionen und Sprache in einer einheitlichen Testbatterie verwendet. Zusätzlich wurden bei einem Großteil der Patienten validierte Fragebögen zur Erfassung psychosozialer und emotionaler Belastungen genutzt (u.a. zu depressiver Symptomatik). Für statistische Analysen wurden Rohwerte der Testergebnisse verwendet. Die zur Beantwortung der Fragestellungen genutzten Gedächtnistests werden im Folgenden genauer vorgestellt.

#### 2.2.1 Verbales Gedächtnis

Die verbale Gedächtnisleistung wurde mit dem Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT; [42]) erfasst. Der Untersucher las über fünf Lerndurchgänge hinweg wiederholt eine Wortliste bestehend aus 15 Wörtern vor. Die Patienten wurden direkt nach jedem Durchgang gebeten, so viele Wörter wie möglich aus dieser Wortliste wiederzugeben. Nach diesen fünf Lerndurchgängen sollten die Patienten als Ablenkung möglichst viele Wörter aus einer zweiten

Wortliste in einem Durchgang lernen und wiedergeben. Anschließend wurden die Patienten gebeten, erneut so viele Wörter wie möglich aus der ersten Wortliste zu nennen. Nach etwa 30 Minuten sollte die erste Wortliste nochmals wiedergegeben werden. Für statistische Analysen wurden die Gesamtzahl der korrekt wiedergegebenen Wörter über alle fünf Lerndurchgänge hinweg (sofortiger Abruf) und die Anzahl der korrekt wiedergegebenen Wörter nach 30 Minuten (verzögerter Abruf) genutzt.

### **2.2.2 Nonverbales Gedächtnis**

Die nonverbale Gedächtnisleistung wurde mit dem Nonverbalen Lerntest (NVL; [43]) getestet. Den Patienten wurden 120 sinnfreie Figuren jeweils für 3 Sekunden auf separaten Karten dargeboten. Acht Figuren wiederholten sich während der Darbietung jeweils fünfmal. Nach einer ersten Lernliste wurden fünf aufeinanderfolgende Wiederkennungslisten gezeigt. Jede Liste enthielt die acht Zielitems, sowie 12 Ablenkungsitems. Die Patienten wurden gebeten bei jeder Karte zu entscheiden, ob die gezeigte Figur schon einmal zu sehen war oder nicht. Die Gesamtzahl der korrekt wiedererkannten Figuren in den fünf Durchgängen (sofortiges Wiedererkennen) und die Anzahl der korrekt wiedererkannten Figuren nach 30 Minuten (verzögertes Wiedererkennen) wurden für statistische Analysen genutzt.

## **2.3 Strukturelle Magnetresonanztomographie**

Im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik wurde bei jedem Patienten routinemäßig eine MRT-Untersuchung durchgeführt. Ein 1,5 Tesla MRT-Gerät wurde bis zum Jahr 2012 genutzt (Siemens Symphony Vision, Erlangen). Seit 2012 kam routinemäßig ein 3 Tesla MRT-Gerät zum Einsatz (Siemens Skyra, Erlangen). Die folgenden Sequenzen mit standardisiertem Epilepsie-Protokoll wurden bei allen Patienten durchgeführt: T2-gewichtete, IR-gewichtete (*engl.* inversion recovery) und FLAIR-gewichtete (*engl.* fluid-attenuated inversion recovery) Axial- und Koronalschnitte, senkrecht zur Längsachse des Hippokampus sowie sagittale T1-gewichtete 3D MPRAGE (*engl.* three-dimension magnetization-prepared rapid gradient-echo).

Alle MRT-Bilder wurden von erfahrenen Epileptologen, Neuroradiologen und Neurochirurgen in einer multidisziplinären Fallkonferenz besprochen und bewertet. Basierend auf Protokollen der Fallkonferenzen wurden die Befunde als positiv (Hinweis auf strukturelle MRT-Auffälligkeit) und negativ (kein Hinweis auf strukturelle MRT-Auffälligkeit) klassifiziert.

## 2.4 <sup>18</sup>F-Fluorodesoxyglukose-Positronenemissionstomographie

Eine FDG-PET-Untersuchung wurde während der prächirurgischen Epilepsiediagnostik durchgeführt, wenn Semiologie, EEG- und MRT-Befunde nicht eindeutig oder inkongruent zueinander waren und zusätzliche Informationen zur Lateralisation oder Lokalisation für das weitere Vorgehen erforderlich waren (beispielsweise bei Unterscheidung zwischen frontalem und temporalem Fokus, bei MRT-negativem Befund oder bei Widerspruch zwischen Anfallssemiologie und EEG). Die kombinierten PET/CT-Untersuchungen wurden mit einem üblichen statischen FDG-PET-Bildgebungsprotokoll durchgeführt, 60 Minuten nach intravenöser Injektion von 250 MBq <sup>18</sup>F-Fluorodesoxyglukose. Von 01/2005 bis 05/2011 wurde ein Gemini TF 16 Astonish Scanner (Philips Medical Systems), von 06/2011 bis 12/2016 ein GE Discovery 600 Scanner für die PET/CT-Untersuchungen genutzt. Die Aufnahmen wurden automatisch mit individuellen MRT-Daten koregistriert, mittels Philips Extended Brilliance Workspace v3.5 (GE Advantage Workstation 4.5).

Die FDG-PET-Aufnahmen wurden zum einen visuell von Nuklearmedizinern bewertet. Zum anderen wurden voxel-basierte Analysen zur Bewertung genutzt, mittels der BRASS Software (HERMES Medical Solutions, Schweden). Basierend auf der Gesamtbewertung der visuellen und statistischen Analysen wurden die FDG-PET-Befunde als positiv (Hinweis auf FDG-PET-Auffälligkeit) und negativ (kein Hinweis auf FDG-PET-Auffälligkeit) klassifiziert.

## 2.5 Statistik

In allen drei Studien wurden Unterschiede zwischen den jeweiligen Patientengruppen hinsichtlich verschiedener klinischer, demografischer und neuropsychologischer Variablen mittels univariater Varianzanalysen (*engl.* analyses of variance; ANOVA), Chi-Quadrat-Tests ( $\chi^2$ ) oder Kruskal-Wallis-Tests geprüft. Der Einfluss möglicher Kovariaten auf die Ergebnisse der im Folgenden näher beschriebenen Hauptanalysen wurde in separaten Kovarianzanalysen (*engl.* analyses of covariance; ANCOVA) überprüft. Das Signifikanzniveau für alle Analysen betrug  $\alpha < 0,05$ . Als statistische Trends wurden  $\alpha$ -Werte zwischen 0,05-0,10 betrachtet. Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics Version 21.

**Studie 1:** Um den Unterschied zwischen Frauen und Männern mit links- oder rechtsseitiger TLE vor und nach TL-TR in der verbalen und nonverbalen Lern- und Merkfähigkeit zu untersuchen, wurden Kovarianzanalysen mit Messwiederholung (*engl.* repeated measures analyses of covariance; RANCOVA) mit den Zwischensubjektfaktoren „Seite des Anfallsfokus“ (links,

rechts) und „Geschlecht“ (weiblich, männlich), sowie dem Messwiederholungsfaktor „TL-TR“ (prä-OP-, post-OP-Zeitpunkt) berechnet. Abhängige Variablen waren jeweils die Gesamtlernzahl (sofortiger Abruf bzw. Wiedererkennen) und die Anzahl der erinnerten Items nach 30 Minuten (verzögerter Abruf bzw. Wiedererkennen) für verbales (VLMT) und nonverbales Material (NVLT). Der Einschluss von Kovariaten ist im Ergebnisteil beschrieben (Seite 13). Hierarchische RANCOVAS bzw. ANCOVAS wurden genutzt, um signifikante Haupt- und Interaktionseffekte weiter zu erklären.

**Studie 2:** Um den Unterschied zwischen Frauen und Männern mit FLE und TLE in der verbalen Lern- und Merkfähigkeit zu analysieren, wurden univariate ANCOVAs mit den Zwischensubjektfaktoren „Lokalisation des Anfallsfokus“ (frontal, temporal) und „Geschlecht“ (weiblich, männlich) gerechnet, separat für die Gesamtlernzahl (sofortiger Abruf) und die Anzahl der erinnerten Wörter nach 30 Minuten (verzögerter Abruf) des VLMT als abhängige Variablen. Der Einschluss von Kovariaten ist im Ergebnisteil beschrieben (Seite 14).

**Studie 3:** TLE-Patienten wurden in die folgenden Gruppen aufgeteilt: (1) Patienten mit negativem MRT- und FDG-PET-Befund (MRT-/PET-,  $n = 15$ ), (2) Patienten mit negativem MRT-Befund und positivem FDG-PET-Befund (MRT-/PET+,  $n = 21$ ) und (3) Patienten mit positivem MRT- und FDG-PET-Befund (MRT+/PET+,  $n = 32$ ). Vier Patienten hatten einen positiven MRT- und negativen FDG-PET-Befund (MRT+/PET-). Da diese Gruppe zu klein für statistische Gruppenvergleiche war, wurden diese vier Patienten aus den weiteren Analysen ausgeschlossen. Um den Unterschied zwischen den drei Patientengruppen in der verbalen und nonverbalen Lern- und Merkfähigkeit zu analysieren, wurden separate multivariate Varianzanalysen (*engl.* multivariate analyses of variance; MANOVA) berechnet, mit dem Zwischensubjektfaktor „MRT-/FDG-PET-Auffälligkeiten“ (MRT-/PET-, MRT-/PET+, MRT+/PET+). Als abhängige Variablen wurden die Gesamtlernmenge (sofortiger Abruf bzw. Wiedererkennen) und die Anzahl der erinnerten Items nach 30 Minuten (verzögerter Abruf bzw. Wiedererkennen) genutzt, jeweils für verbales (VLMT) und nonverbales Material (NVLT). Zusätzliche ANOVAS und Tukey-HSD-Tests wurden genutzt, um signifikante Effekte weiter zu erklären.

### 3 Ergebnisse

**Studie 1:** Mehr Patienten mit linksseitiger TLE (L-TLE) als Patienten mit rechtsseitiger TLE (R-TLE) hatten postoperativ weitere Anfälle ( $\chi^2_{(2, N=177)}=4,46, p=0,04$ ). Die Variable

„Anfallsfreiheit“ wurde daher als Kovariate in die unten aufgeführten Hauptanalysen aufgenommen.

RANCOVAs der verbalen Gedächtnismaße zeigten, dass Frauen mit TLE eine bessere Leistung im sofortigen Abruf ( $F_{(1,172)}=4,50$ ,  $p=0,04$ ) und verzögerten Abruf ( $F_{(1,172)}=4,64$ ,  $p=0,03$ ) hatten als Männer mit TLE. Dieser Vorteil für Frauen zeigte keine Veränderung nach TL-TR (alle  $p>0,72$ ). Zudem war ein Verlust im sofortigen Abruf ( $F_{(1,172)}=5,53$ ,  $p=0,02$ ) und im verzögerten Abruf ( $F_{(1,172)}=5,57$ ,  $p<0,001$ ) nach TL-TR für die gesamte Stichprobe feststellbar. Patienten mit L-TLE zeigten einen schlechteren sofortigen Abruf ( $F_{(1,172)}=16,97$ ,  $p<0,001$ ) und verzögerten Abruf ( $F_{(1,172)}=33,27$ ,  $p<0,001$ ) als Patienten mit R-TLE.

RANCOVAs der nonverbalen Gedächtnismaße ergaben keine Unterschiede zwischen Frauen und Männern im sofortigen Wiedererkennen ( $F_{(1,172)}=0,08$ ,  $p=0,78$ ) und verzögerten Wiedererkennen ( $F_{(1,172)}=0,02$ ,  $p=0,89$ ). Es zeigte sich ein Verlust im sofortigen Wiedererkennen nach TL-TR für die gesamte Stichprobe ( $F_{(1,172)}=4,74$ ,  $p<0,01$ ). Vor allem diejenigen Patienten, die nach TL-TR nicht anfallsfrei wurden, zeigten einen postoperativen Verlust in der sofortigen Wiedererkennungsleistung ( $F_{(1,172)}=7,45$ ,  $p=0,01$ ). Patienten mit R-TLE hatten eine schlechtere Leistung im sofortigen Wiedererkennen als Patienten mit L-TLE ( $F_{(1,172)}=5,15$ ,  $p=0,02$ ). Diese Effekte waren nicht für das verzögerte Wiedererkennen nach 30 Minuten feststellbar (alle  $p>0,10$ ).

Es wurde zusätzlich eine Subanalyse mit den Patienten gerechnet, die eine histologisch gesicherte Hippokampussklerose aufzeigten und nach TL-TR anfallsfrei waren. In dieser Subanalyse fand sich das gleiche Muster an Ergebnissen wie in der Hauptanalyse.

**Studie 2:** Vor der Hauptanalyse wurde der Einfluss verschiedener Kovariaten mittels ANCOVAs für die verbale Lern- und Merkfähigkeit untersucht. Ein signifikanter Haupteffekt fand sich für die Variablen „Alter zum Testzeitpunkt“ im sofortigen Abruf ( $F_{(1,228)}=35,51$ ,  $p<0,001$ ) und im verzögerten Abruf ( $F_{(1,228)}=33,64$ ,  $p<0,001$ ) sowie „Alter bei Epilepsiebeginn“ im verzögerten Abruf ( $F_{(1,228)}=4,44$ ,  $p=0,04$ ). Die Variable „Alter zum Testzeitpunkt“ wurde daher als Kovariate in die Hauptanalyse des sofortigen Abrufs aufgenommen, während sowohl „Alter zum Testzeitpunkt“ als auch „Alter bei Epilepsiebeginn“ als Kovariaten in die Hauptanalyse des verzögerten Abrufs aufgenommen wurden.

Eine ANCOVA der verbalen Gesamtlernmenge ergab einen besseren sofortigen Abruf für Frauen im Vergleich zu Männern für die gesamte Stichprobe ( $F_{(1,228)}=5,22$ ,  $p=0,02$ ). Der

Geschlechtereffekt war für Patienten der TLE-Gruppe erkennbar, aber nicht für Patienten der FLE-Gruppe (statistischer Trend für einen Interaktionseffekt;  $F_{(1,228)}=3,62$ ,  $p=0,06$ ). TLE-Patienten zeigten eine schlechtere Leistung im sofortigen Abruf als FLE-Patienten ( $F_{(1,228)}=5,15$ ,  $p=0,02$ ).

Für den verzögerten verbalen Abruf fand sich mittels ANCOVA ebenfalls ein Geschlechtereffekt für die Gesamtstichprobe ( $F_{(1,228)}=6,24$ ,  $p=0,01$ ). Genauer betrachtet zeigte sich ein Vorteil für Frauen im verzögerten Abruf nur bei TLE-Patienten, aber nicht bei FLE-Patienten ( $F_{(1,228)}=4,12$ ,  $p=0,04$ ). TLE-Patienten zeigten eine etwas schlechtere Leistung im verzögerten Abruf als FLE-Patienten (statistischer Trend;  $F_{(1,228)}=3,50$ ,  $p=0,07$ ).

**Studie 3:** Eine MANOVA der verbalen Gesamtlernmenge (sofortiger Abruf) und der erinnerten Wörter nach 30 Minuten (verzögerter Abruf) ergab signifikante Unterschiede zwischen den drei Bildgebungs-Gruppen ( $F_{(4,130)}=2,79$ ,  $p=0,03$ ). Mittels univariater ANOVA ließ sich feststellen, dass sich die drei Gruppen im sofortigen Abruf unterschieden ( $F_{(2,65)}=5,65$ ,  $p<0,01$ ). Zudem fand sich ein statistischer Trend für Unterschiede zwischen den Gruppen im verzögerten Abruf ( $F_{(2,65)}=2,72$ ,  $p=0,07$ ). In Post-hoc-Analysen mittels Tukey-HSD-Tests fand sich bei Patienten mit MRT+/PET+ Befund eine schlechtere Leistung im sofortigen Abruf ( $p<0,01$ ) sowie eine etwas schlechtere Leistung im verzögerten Abruf (statistischer Trend;  $p<0,10$ ) als bei Patienten mit MRT-/PET- Befund. Es zeigte sich kein Unterschied im verbalen Gedächtnis zwischen Patienten mit MRT-/PET+ Befund und den anderen beiden Gruppen (alle  $p>0,10$ ).

Für das nonverbale Gedächtnis fand sich mittels MANOVA kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $F_{(4,130)}=1,30$ ,  $p=0,27$ ).

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Einflussfaktoren auf Gedächtnisleistungen von Patienten mit fokaler Epilepsie untersucht. Die vorgestellten Studien analysierten Geschlechterunterschiede im Gedächtnis bei Patienten mit TLE und FLE, die Auswirkung einer TL-TR auf Gedächtnisfunktionen von Frauen und Männern sowie die Auswirkung von struktureller MRT-Auffälligkeit und FDG-PET-Hypometabolismus im Temporallappen auf Gedächtnisleistungen von Patienten mit TLE.

**Studie 1:** In dieser Studie wurden verbale und nonverbale Gedächtnisleistungen von Frauen und Männern mit TLE vor und nach einer TL-TR untersucht. Unsere Ergebnisse bestätigen, dass

Frauen mit TLE eine bessere verbale, aber nicht nonverbale Lern- und Merkfähigkeit zeigen als Männer mit TLE. Der verbale Gedächtnisvorteil für Frauen zeigte sich unverändert nach TL-TR. Das gleiche Ergebnismuster zeigte sich in einer homogenen Untergruppe von Patienten mit Hippokampussklerose und postoperativer Anfallsfreiheit. Die erhobenen Daten legen nahe, dass der anteriore Temporallappen, insbesondere der Hippokampus, keine entscheidende Rolle für den Vorteil von Frauen im verbalen Gedächtnis spielt. Die Ergebnisse unserer Arbeit sind vereinbar mit den Daten einer früheren Untersuchung, die ebenfalls keine Veränderung des verbalen Gedächtnisvorteils von Frauen nach TL-TR fand [24]. Auch das Ausmaß der hippokampalen Schädigung hatte in dieser Studie keinen Einfluss auf den Geschlechterunterschied im verbalen Gedächtnis. Unsere Ergebnisse stehen jedoch im Widerspruch zu anderen Studien, die einen größeren postoperativen Verlust im verbalen Gedächtnis bei Männern als bei Frauen nach TL-TR zeigten [22] oder einen postoperativen Gewinn im verbalen Gedächtnis ausschließlich bei Frauen fanden [23]. Auch stehen unsere Daten im Widerspruch zu vorherigen funktionellen MRT-Studien, welche einen Zusammenhang zwischen geschlechterspezifischen Aktivierungen des anterioren Temporallappens und dem verbalen Gedächtnisvorteil von Frauen fanden [18,19]. Unseren Ergebnissen zufolge haben Frauen und Männer das gleiche Risiko für Gedächtnisverlust nach TL-TR. Die sowohl prä- als auch postoperativ schlechtere verbale Gedächtnisleistung von Männern im Vergleich zu Frauen könnte bedeuten, dass sich ein postoperativer Verlust im verbalen Gedächtnis bei Männern auch im Alltag stärker bemerkbar macht.

Im Gegensatz zu früheren Studien [35] konnten wir keinen Geschlechtereffekt im nonverbalen Gedächtnis bei TLE-Patienten feststellen. Es ist zum einen möglich, dass die nonverbale figurale Gedächtnisaufgabe des NVLT nicht sensitiv für Gruppenunterschiede ist. Jedoch fanden wir, wie erwartet, eine schlechtere nonverbale Gedächtnisleistung bei R-TLE als bei L-TLE. Es könnte auch sein, dass der Vorteil für Frauen im episodischen Gedächtnis auf besseren verbalen Fähigkeiten im Allgemeinen beruht und sich daher nur zeigt wenn eine Verbalisierung der Gedächtnisinhalte möglich ist [14,44].

Zusammenfassend sprechen unsere Ergebnisse gegen die Annahme, dass der anteriore Temporallappen eine besondere Relevanz für den verbalen Gedächtnisvorteil von Frauen gegenüber Männern hat. Vorherigen Untersuchungen zufolge könnten auch andere Hirnregionen, insbesondere frontale Strukturen [20,21,45], für den verbalen Gedächtnisvorteil von Frauen von

Bedeutung sein. In *Studie 2* untersuchten wir folglich, inwieweit sich eine FLE auf den verbalen Geschlechtereffekt auswirkt.

**Studie 2:** In dieser Arbeit wurden Patienten mit FLE und TLE in Bezug auf Geschlechterunterschiede im verbalen Gedächtnis verglichen. Wie vermutet war ein verbaler Gedächtnisvorteil von Frauen gegenüber Männern nur in der TLE-Gruppe zu finden, während sich kein Geschlechtereffekt in der FLE-Gruppe zeigte. Unsere Ergebnisse unterstützen damit die Annahme, dass der Gedächtnisvorteil von Frauen möglicherweise auf der Funktionsfähigkeit des Frontallappens beruht [24,45]. Die Ergebnisse sind vereinbar mit vorherigen funktionellen Bildgebungsstudien, die eine Verbindung zwischen dem verbalen Gedächtnisvorteil von Frauen und der Aktivität frontaler Strukturen zeigten [20,21]. Es ist daher möglich, dass eine FLE insbesondere die verbale Gedächtnisleistung von Frauen und weniger von Männern beeinträchtigt. Ähnlich wurde dies in einer früheren Studie bei Patienten mit Frontallappenpathologie im Rahmen einer Parkinson-Erkrankung gezeigt, wo sich im Vergleich zu gesunden Probanden Gedächtnisdefizite bei Frauen, aber nicht bei Männern feststellen ließen [45]. Wie bereits einleitend dargestellt, nutzen Frauen häufiger Gedächtnisstrategien als Männer [14]. Gleichzeitig ist der Gebrauch von Gedächtnisstrategien, wie beispielweise das semantische Clustern, mit einer Aktivierung frontaler Areale assoziiert [46]. Eine Einschränkung in der Nutzung von Strategien könnte daher eine Erklärung für die vermutete stärkere Beeinträchtigung der verbalen Gedächtnisleistung von Frauen bei frontaler Dysfunktion sein.

Weiterhin fanden wir in unserer Studie, dass Patienten mit TLE eine schlechtere verbale Lernleistung und etwas schlechtere verbale Merkfähigkeit zeigten als Patienten mit FLE. Unsere Ergebnisse unterstützen daher die Annahme, dass der Temporallappen besonders relevant für verbale Gedächtnisleistungen ist [9]. In Übereinstimmung mit unseren Daten fanden auch einige frühere Studien eine schlechtere verbale Gedächtnisleistung bei TLE als bei FLE [47,48]. Andere Studien zeigten jedoch keine Unterschiede zwischen Patienten mit FLE und TLE im verbalen Gedächtnis [49,50]. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie wurden in den aufgeführten früheren Untersuchungen Patienten mit strukturellen MRT-Auffälligkeiten außerhalb des Frontal- bzw. Temporallappens nicht explizit ausgeschlossen, was möglicherweise zu Konfundierungen in früheren Studien geführt hat.

Da es bisher kaum Forschung zum Gedächtnisvorteil von Frauen bei frontaler Dysfunktion gibt, sind zukünftig weitere Studien nötig, um unsere Ergebnisse zu validieren. Dabei sollte auch die Rolle einer geschlechterspezifischen Strategienutzung näher beleuchtet werden. Bei Patienten

mit FLE stellt sich zudem die Frage, inwieweit sich Frauen und Männer in Bezug auf Gedächtnisverlust nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff unterscheiden.

**Studie 3:** In dieser Untersuchung wurde der Einfluss von struktureller MRT-Auffälligkeit und FDG-PET-Hypometabolismus im Temporallappen auf verbale und nonverbale Gedächtnisleistungen bei Patienten mit unilateraler TLE untersucht. Patienten mit MRT+/PET+ Befund zeigten eine schlechtere verbale Gedächtnisleistung als Patienten mit MRT-/PET- Befund. Dieser Effekt zeigte sich in einer ergänzenden Analyse unabhängig davon, ob der linke oder rechte Temporallappen betroffen war. Die verbale Gedächtnisleistung von Patienten mit MRT-/PET+ Befund lag zwischen den Leistungen von Patienten mit MRT-/PET- und MRT+/PET+ Befund, wobei sich die Unterschiede in Post-hoc-Analysen mit Alpha-Fehler-Korrektur als nicht signifikant erwiesen. Diese Ergebnisse könnten, anders als erwartet, für einen *interaktiven* negativen Effekt von struktureller MRT-Auffälligkeit und FDG-PET-Hypometabolismus auf das verbale Gedächtnis bei Patienten mit TLE sprechen. Das heißt, sowohl strukturelle als auch metabolische Veränderungen des Temporallappens müssen vorliegen, bevor verbale Gedächtnisdefizite feststellbar sind. Da in unserer Studie nur vier Patienten einen MRT+/PET- Befund aufwiesen, konnten wir jedoch nicht ermitteln, inwieweit eine strukturelle MRT-Auffälligkeit ohne zusätzlichen FDG-PET-Hypometabolismus das verbale Gedächtnis ebenfalls negativ beeinflusst oder ob erst die Interaktion mit FDG-PET-Hypometabolismus zu verbalen Gedächtnisdefiziten führt. Frühere Studien, die einen Zusammenhang zwischen struktureller MRT-Auffälligkeit des Temporallappens und verbalen Gedächtnisdefiziten nachweisen konnten, sind dadurch eingeschränkt, dass FDG-PET-Hypometabolismus nicht als moderierender Faktor berücksichtigt wurde [34,51].

Für das nonverbale Gedächtnis waren keine Unterschiede zwischen den drei Bildgebungsgruppen feststellbar. Ebenso konnte in einigen früheren Untersuchungen kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von temporaler MRT-Auffälligkeit oder FDG-PET-Hypometabolismus und nonverbalen Gedächtnisdefiziten nachgewiesen werden [51,52]. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass nonverbale Gedächtnisleistungen im Vergleich zu verbalen Gedächtnisleistungen möglicherweise weniger abhängig von der strukturellen oder funktionellen Integrität des Temporallappens sind.

Unser Ergebnis, dass Patienten mit MRT-/PET+ Befund sich von solchen mit MRT-/PET- Befund in der verbalen Gedächtnisleistung nicht unterscheiden, stimmt mit Ergebnissen einiger früherer Studien überein, die zeigten, dass FDG-PET-Hypometabolismus nicht mit verbalen

Gedächtnisdefiziten assoziiert ist [53,54]. Im Gegensatz dazu konnten andere Studien einen Zusammenhang zwischen FDG-PET-Hypometabolismus und verbalen Gedächtnisdefiziten bei TLE-Patienten nachweisen [36,37]. Jedoch haben die aufgeführten Studien Patienten mit MRT-positivem Befund nicht explizit ausgeschlossen, was die Ergebnisse konfundiert haben könnte. Die meisten bisherigen Studien untersuchten zudem Korrelationen zwischen Gedächtniswerten und quantitativen metabolischen Messwerten umschriebener Temporallappenregionen. Unsere Studie nutzte dagegen dichotome (positive und negative) FDG-PET-Befunde des gesamten Temporallappens. Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit Daten aus früheren Studien gestaltet sich daher schwierig. Größere Stichproben MRT-negativer TLE-Patienten mit und ohne FDG-PET-Hypometabolismus müssen zukünftig untersucht werden, um der Frage weiter nachzugehen, inwieweit sich metabolische Veränderungen im Temporallappen auf das Gedächtnis auswirken.

#### **4.1 Fazit und Ausblick**

Die Ergebnisse der drei vorgestellten Studien leisten einen Beitrag zum Verständnis der neuropsychologischen Grundlagen von Gedächtnisdefiziten und Geschlechterunterschieden im Gedächtnis bei fokaler Epilepsie. In den drei Studien ließen sich verschiedene Einflussfaktoren auf Gedächtnisleistungen von Patienten mit fokaler Epilepsie identifizieren. Eine schlechtere verbale Gedächtnisleistung ist demnach mit männlichem Geschlecht, einem temporalen Anfallsfokus sowie dem gleichzeitigen Vorliegen von struktureller MRT-Auffälligkeit und FDG-PET-Hypometabolismus im Temporallappen assoziiert. Die Ergebnisse können dazu beitragen, die Diagnostik von Gedächtnisdefiziten bei Patienten mit fokaler Epilepsie zu optimieren. Unseren Daten zufolge sollten verbale Gedächtnistests ohne geschlechterspezifische Normierung bei Patienten mit TLE vermieden werden, da diese Gedächtnisdefizite von Frauen mit TLE unterschätzen bzw. von Männern mit TLE überschätzen können. Auch können die Ergebnisse zu einer verbesserten präoperativen Beratung von pharmakorefraktären Patienten mit TLE genutzt werden. Besonders Männer mit bereits präoperativ schlechten verbalen Gedächtnisleistungen sollten demnach auf die Gefahr alltagsrelevanter postoperativer Gedächtniseinbußen hingewiesen werden. Weiterhin sollte man unseren Daten zufolge insbesondere bei Patienten mit MRT+/PET+ Befund mit einer Beeinträchtigung des verbalen Gedächtnisses rechnen und daher eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung und gegebenenfalls weiterführende Beratung einleiten.

Weitere Studien mit größeren Stichproben sind nötig, um die dargestellten Ergebnisse zu validieren. Hierbei sollten zukünftig Geschlechterunterschiede im Gedächtnis und geschlechterspezifische Strategienutzung bei unterschiedlichen Patientengruppen mit Störungen des Frontallappens untersucht werden, um die spezifische Rolle frontaler Strukturen für den verbalen Gedächtnisvorteil von Frauen genauer zu determinieren. Auch sollten weitere Studien mit quantitativen Bildgebungs-Analysemethoden untersuchen, inwieweit strukturelle MRT-Auffälligkeiten und FDG-PET-Hypometabolismus unabhängig voneinander Gedächtnisfunktionen von Patienten mit fokaler Epilepsie beeinflussen.

## 5 Literaturverzeichnis

- [1] Fisher RA, Acevado C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel Jr J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-82.
- [2] Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2017;88:296-303.
- [3] Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Leitlinien der DGN: Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. 2017;(Accessed January 5, 2018, at <https://www.dgn.org/leitlinien/3410-030-041-erster-epileptischer-anfall-und-epilepsien-im-erwachsenenalter-2017>).
- [4] Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe: a systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12:245-53.
- [5] Skidmore CT. Adult focal epilepsies. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22:94-115.
- [6] Hermann B, Seidenberg M. Epilepsy and cognition. *Epilepsy Curr* 2007;7:1-6.
- [7] McAuley JW, Elliott JO, Patankar S, Hart S, Long L, Moore JL, Shneker BF. Comparing patients' and practitioners' views on epilepsy concerns: a call to address memory concerns. *Epilepsy Behav* 2010;19:580-3.
- [8] Tulving E. *Elements of episodic memory*. Oxford: Clarendon, 1983.
- [9] Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science* 1991;253:1380-6.
- [10] Fletcher PC, Henson RN. Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 2001;124:849-81.
- [11] Zhao F, Kang H, You L, Rastogi P, Venkatesh D, Chandra M. Neuropsychological deficits in temporal lobe epilepsy: a comprehensive review. *Ann Indian Acad Neurol* 2014;17:374-82.

- 
- [12] Centeno M, Thompson PJ, Koeppe MJ, Helmstaedter C, Duncan JS. Memory in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2010;91:123-32.
- [13] Herlitz A, Rehnman J. Sex differences in episodic memory. *Curr Dir Psychol Sci* 2008;17:52-6.
- [14] Andreano JM, Cahill L. Sex influences on the neurobiology of learning and memory. *Learn Memory* 2009;16:248-66.
- [15] Herlitz A, Lovén J. Sex differences and the own-gender bias in face recognition: a meta-analytic review. *Vis Cogn* 2013;21:1306-36.
- [16] Kramer JH, Delis DC, Daniel M. Sex differences in verbal learning. *J Clin Psychol* 1988;44:907-15.
- [17] Weiss EM, Ragland JD, Brensinger CM, Bilker WB, Deisenhammer EA, Delazer M. Sex differences in clustering and switching in verbal fluency tasks. *J Int Neuropsychol Soc* 2006;12:502-9.
- [18] Ragland JD, Coleman AR, Gur RC, Glahn DC, Gur RE. Sex differences in brain-behavior relationships between verbal episodic memory and resting regional cerebral blood flow. *Neuropsychologia* 2000;38:451-61.
- [19] Banks SJ, Jones-Gotman M, Ladowski D, Sziklas V. Sex differences in the medial temporal lobe during encoding and recognition of pseudowords and abstract designs. *Neuroimage* 2012;59:1888-95.
- [20] Nyberg L, Habib R, Herlitz A. Brain activation during episodic memory retrieval: sex differences. *Acta Psychol* 2000;105:181-94.
- [21] Young KD, Bellgowan PS, Bodurka J, Drevets WC. Functional neuroimaging of sex differences in autobiographical memory recall. *Hum Brain Mapp* 2013;34:3320-32.
- [22] Trenerry MR, Jack CR, Cascino GD, Sharbrough FW, Ivnik RJ. Gender differences in post-temporal lobectomy verbal memory and relationships between MRI hippocampal volumes and preoperative verbal memory. *Epilepsy Res* 1995;20:69-76.
- [23] Bengtson M, Martin R, Sawrie S, Gilliam F, Faught E, Morawetz R, Kuzniecky R. Gender, memory, and hippocampal volumes: relationships in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2000;1:112-9.
- [24] Berenbaum SA, Baxter L, Seidenberg M, Hermann B. Role of the hippocampus in sex differences in verbal memory: memory outcome following left anterior temporal lobectomy. *Neuropsychology* 1997;11:585-91.
- [25] Helmstaedter C, Brosch T, Kurthen M, Elger CE. The impact of sex and language dominance on material-specific memory before and after left temporal lobe surgery. *Brain* 2004;127:1518-25.
- [26] Bjørnæs H, Stabell KE, Røste GK, Bakke SJ. Changes in verbal and nonverbal memory following anterior temporal lobe surgery for refractory seizures: effects of sex and laterality. *Epilepsy Behav* 2005;6:71-84.

- 
- [27] Patrikelis P, Angelakis E, Gatzonis S. Neurocognitive and behavioral functioning in frontal lobe epilepsy: a review. *Epilepsy Behav* 2009;14:19-26.
- [28] Centeno M, Vollmar C, O'Muircheartaigh J, Stretton J, Bonelli SB, Symms MR, Barker GJ, Kumari V, Thompson PJ, Duncan JS, Richardson MP, Koepp MJ. Memory in frontal lobe epilepsy: an fMRI study. *Epilepsia* 2012;53:1756-64.
- [29] Patrikelis P, Gatzonis S, Siatouni A, Angelopoulos E, Konstantakopoulos G, Takousi M, Sakas DE, Zalonis I. Preoperative neuropsychological presentation of patients with refractory frontal lobe epilepsy. *Acta Neurochir* 2016;158:1139-50.
- [30] Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol* 2004;3:663-72.
- [31] Woermann FG, Vollmar C. Clinical MRI in children and adults with focal epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009;15:40-9.
- [32] Peter J, Houshmand S, Werner TJ, Rubello D, Alavi A. Applications of global quantitative 18F-FDG-PET analysis in temporal lobe epilepsy. *Nucl Med Commun* 2016;37:223-30.
- [33] Roy T, Pandit A. Neuroimaging in epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol* 2011;14:78-80.
- [34] Alessio A, Bonilha L, Rorden C, Kobayashi E, Min LL, Damasceno BP, Cendes F. Memory and language impairments and their relationships to hippocampal and perirhinal cortex damage in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;8:593-600.
- [35] Bengner T, Malina T, Lindenau M, Voges B, Goebell E, Stodieck S. Face memory in MRI-positive and MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:1904-14.
- [36] Rausch R, Henry TR, Ary CM, Engel Jr J, Mazziotta J. Asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive performance in epileptic patients. *Arch Neurol* 1994;51:139-44.
- [37] Knopman AA, Wong CH, Stevenson RJ, Homewood J, Mohamed A, Somerville E, Eberl S, Wen L, Fulham M, Bleasel AF. The relationship between neuropsychological functioning and FDG-PET hypometabolism in intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015;44:136-42.
- [38] Harris IM, Fulham MJ, Miller LA. The effects of mesial temporal and cerebellar hypometabolism on learning and memory. *J Int Neuropsychol Soc* 2001;7:353-62.
- [39] Griffith HR, Perlman SB, Woodard AR, Rutecki PA, Jones JC, Ramirez LF. Preoperative FDG-PET temporal lobe hypometabolism and verbal memory after temporal lobectomy. *Neurology* 2000;54:1161-5.
- [40] O'Brien TJ, Newton MR, Cook MJ, Berlangieri SU, Kilpatrick C, Morris K, Berkovic SF. Hippocampal atrophy is not a major determinant of regional hypometabolism in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:74-80.
- [41] Carne RP, O'Brien TJ, Kilpatrick CJ, MacGregor LR, Hicks RJ, Murphy MA, Bowden SC, Kaye AH, Cook MJ. MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: A distinct surgically remediable syndrome. *Brain* 2004;127:2276-85.

- 
- [42] Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Göttingen: Beltz Test GmbH; 2001.
- [43] Sturm W, Willmes K. Verbaler und nonverbaler Lerntest. Manual. Göttingen: Hogrefe; 1999.
- [44] Hyde JS, Linn MC. Gender differences in verbal ability: a meta-analysis. *Psychol Bull* 1988;104:53-69.
- [45] Arndt LR, Esser G, Weirich S, Oelsner H, Ebersbach G, Bengner T. Face memory in idiopathic parkinson's disease moderated by sex and encoding duration. *Z Neuropsychol* 2015;26:109-20.
- [46] Savage CR, Deckersbach T, Heckers S, Wagner AD, Schacter DL, Alpert NM, Fischman AJ, Rauch SL. Prefrontal regions supporting spontaneous and directed application of verbal learning strategies. *Brain* 2001;124:219-31.
- [47] Delaney RC, Rosen AJ, Mattson RH, Novelly RA. Memory function in focal epilepsy: a comparison of non-surgical, unilateral temporal lobe and frontal lobe samples. *Cortex* 1980;16:103-17.
- [48] Nolan MA, Redoblado MA, Lah S, Sabaz M, Lawson JA, Cunningham AM, Bleasel AF, Bye AM. Memory function in childhood epilepsy syndromes. *J Paediatr Child Health* 2004;40:20-7.
- [49] Exner C, Boucsein K, Lange C, Winter H, Weniger G, Steinhoff BJ, Irle E. Neuropsychological performance in frontal lobe epilepsy. *Seizure* 2002;11:20-32.
- [50] Johnson-Markve BL, Lee GP, Loring DW, Viner KM. Usefulness of verbal selective reminding in distinguishing frontal lobe memory disorders in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011;22:313-7.
- [51] Doucet GE, He X, Sperling M, Sharan A, Tracy JI. Gray matter abnormalities in temporal lobe epilepsy: relationships with resting-state functional connectivity and episodic memory performance. *PloS one* 2016;11:e0154660.
- [52] Alessio A, Danasceno BP, Camargo CH, Kobayashi E, Guerreiro CA, Cendes F. Differences in memory performance and other clinical characteristics in patients with mesial temporal epilepsy with and without hippocampal atrophy. *Epilepsy Behav* 2004;5:22-7.
- [53] Griffith HR, Pyzalski RW, Seidenberg M, Hermann BP. Memory relationships between MRI volumes and resting PET metabolism of medial temporal lobe structures. *Epilepsy Behav* 2004;5:669-76.
- [54] Arnold S, Schlaug G, Niemann H, Ebner A, Luders H, Witte OW, Seitz RJ. Topography of interictal glucose hypometabolism in unilateral mesiotemporal epilepsy. *Neurology* 1996;46:1422-30.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Justus Berger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Gedächtnis bei fokaler Epilepsie: Einfluss von Geschlecht, Lokalisation und Bildgebung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

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

Datum

---

Unterschrift

## Anteilserklärung

Justus Berger hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**Publikation 1: Justus Berger**, Frank Oltmanns, Martin Holtkamp, Thomas Bengner, „Sex differences in verbal and nonverbal learning before and after temporal lobe epilepsy surgery“, *Epilepsy & Behavior*, 2017.

**Beitrag im Einzelnen:** Literaturrecherche, Entwicklung und Definition der Fragestellung in Zusammenarbeit mit den Koautoren, Eingabe und Verwaltung der Daten, Durchführung der statistischen Analysen, Ergebnisinterpretation in Zusammenarbeit mit den Koautoren, Manuskriptentwurf, Einreichung des Manuskripts, Bearbeitung der Revision

**Publikation 2: Justus Berger**, Katharina Demin, Martin Holtkamp, Thomas Bengner, „Female verbal memory advantage in temporal, but not frontal lobe epilepsy“, *Epilepsy Research*, 2018.

**Beitrag im Einzelnen:** Literaturrecherche, Entwicklung und Definition der Fragestellung in Zusammenarbeit mit den Koautoren, Eingabe und Verwaltung der Daten, Durchführung der statistischen Analysen, Ergebnisinterpretation in Zusammenarbeit mit den Koautoren, Manuskriptentwurf, Einreichung des Manuskripts, Bearbeitung der Revision

**Publikation 3: Justus Berger**, Michail Plotkin, Katharina Demin, Martin Holtkamp, Thomas Bengner, „The relationship between structural MRI, FDG-PET and memory in temporal lobe epilepsy: preliminary results“, *Epilepsy & Behavior*, 2018.

**Beitrag im Einzelnen:** Literaturrecherche, Entwicklung und Definition der Fragestellung in Zusammenarbeit mit den Koautoren, Eingabe und Verwaltung der Daten, Durchführung der statistischen Analysen, Ergebnisinterpretation in Zusammenarbeit mit den Koautoren, Manuskriptentwurf, Einreichung des Manuskripts, Bearbeitung der Revision

Unterschrift, Datum und Stempel PD Dr. rer. medic. Thomas Bengner

---

Unterschrift Justus Berger

---

**Publikation 1:**

**Berger J**, Oltmanns F, Holtkamp M, Bengner T. Sex differences in verbal and nonverbal learning before and after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2017;66:57-63.

Impact Factor: 2.631

**<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.037>**

**Publikation 2:**

**Berger J**, Demin K, Holtkamp M, Bengner T. Female verbal memory advantage in temporal, but not frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2018;139:129-34.

Impact Factor: 2.367

**<https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2017.11.018>**

**Publikation 3:**

**Berger J**, Plotkin M, Demin K, Holtkamp M, Bengner T. The relationship between structural MRI, FDG-PET and memory in temporal lobe epilepsy: preliminary results. *Epilepsy Behav* 2018;80:61-7.

Impact Factor: 2.631

**<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.12.022>**

---

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

## Komplette Publikationsliste

### Originalartikel:

Demin K, **Berger J**, Holtkamp M, Bengner T. Are mental distress and cognitive impairment related in temporal lobe epilepsy?, *in prep.*

**Berger J**, Plotkin M, Demin K, Holtkamp M, Bengner T. The relationship between structural MRI, FDG-PET and memory in temporal lobe epilepsy: preliminary results. *Epilepsy Behav* 2018;80:61-7.

**Berger J**, Demin K, Holtkamp M, Bengner T. Female verbal memory advantage in temporal, but not frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2018;139:129-34.

**Berger J**, Oltmanns F, Holtkamp M, Bengner T. Sex differences in verbal and nonverbal learning before and after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2017;66:57-63.

**Berger J**, Heinrichs M, von Dawans B, Way BM, Chen FS. Cortisol modulates men's affiliative responses to acute social stress. *Psychoneuroendocrinology* 2016;63:1-9.

Mueller AK, **Berger J**, Tucha O, Falter CM. Selective impairment of timing functions in non-clinical impulsiveness. *Timing Time Percept* 2013;2:20-34.

### Poster:

**Berger J**, Oltmanns F, Holtkamp M, Bengner T. Materialspezifisches Lernen und Erinnern: Geschlechtseffekt vor und nach Temporallappen-Teilresektion. 10. Gemeinsame Tagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Epilepsie-Liga, 2017, Wien, Österreich.

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn PD Dr. Thomas Bengner für die freundliche Überlassung des Themas, die ausgezeichnete Betreuung und die kompetente Unterstützung in allen Phasen der Promotion bedanken. Ohne den stetigen fachlichen Austausch und die persönlichen Ratschläge wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. Martin Holtkamp für die intensive Förderung und Unterstützung meiner wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeit in der Epileptologie und die wertvollen Hinweise bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Ich möchte mich auch bei Katharina Demin bedanken, die mir mit kollegialem und freundschaftlichem Rat immer zur Seite stand.

Abschließend möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, für die anhaltende Unterstützung und Ermutigung in der gesamten Zeit der Promotion.