

Aus dem
CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Neurologie und Institut für Experimentelle Neurologie, Charité Campus Mitte
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Endres

Habilitationsschrift

Gedächtnisdefizite nach Läsionen des medialen Temporallappens

Zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Carsten Finke
geboren am 18.10.1977 in Leipzig

Eingereicht: August 2012

Dekanin: Prof. Dr. A. Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. A. Richardson-Klavehn / Magdeburg

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. C. E. Elger / Bonn

Memory is the glue that binds our mental life together. It is what allows us to get continuity in our lives. It's the essential feature of our mental life. Without memory we would be nothing.

Eric R. Kandel

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	5
1. Einleitung	6
2. Eigene Arbeiten	12
2.1 Die hippocampale Formation leistet einen relevanten Beitrag zum assoziativen Kurzzeitgedächtnis.	12
<u>Finke C</u> , Braun M, Ostendorf F, Lehmann T-N, Hoffmann K-T, Kopp U, Ploner, CJ. The human hippocampal formation mediates short-term memory of colour-location associations. <i>Neuropsychologia</i> 2008, 46(2):614-23.	
2.2 Schädigungen der hippocampalen Formation führen zu einer Beeinträchtigung des Raumgedächtnisses	24
<u>Finke C</u> , Ostendorf F, Braun M, Ploner CJ. Impaired Representation of Geometric Relationships in Humans with Damage to the Hippocampal Formation. <i>PLoS ONE</i> 2011, 6(5):e19507.	
2.3 Das Musikgedächtnis ist unabhängig vom medialen Temporallappen.....	33
<u>Finke C</u> , Esfahani NE, Ploner CJ. Preservation of musical memory in an amnesic professional cellist. <i>Current Biology</i> 2012, 22: R591–R592.	
2.4 Kognitive Defizite infolge NMDA-Rezeptor-Enzephalitis.	37
<u>Finke C</u> , Kopp UA, Prüss H, Dalmau J, Wandinger K-P, Ploner CJ. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2012, 83(2):195-8.	
2.5 Nachweis von anti-NMDA-Rezeptor-Antikörpern bei Patienten mit Herpesenzephalitis.	43
Prüss H*, <u>Finke C*</u> , Höltje M, Hofmann J, Klingbeil C, Probst C, Borowski K, Ahnert-Hilger G, Harms L, Schwab JM, Ploner CJ, Komorowski L, Stoecker W, Dalmau J, Wandinger KP. N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibodies in Herpes Simplex Encephalitis. <i>Ann Neurol</i> . In press.	

3. Diskussion	55
3.1 Gedächtnisdefizite nach epilepsiechirurgischen Läsionen des rechten medialen Temporallappens	55
3.2 Die Bedeutung des medialen Temporallappens für Musikgedächtnis	58
3.3 Gedächtnisdefizite bei Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Antikörpern	59
4. Zusammenfassung	62
5. Literaturangaben	63
Danksagung	71
Erklärung	72

Abkürzungen

CA	Cornu ammonis
DMTS	Delayed match-to-sample
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
HSE	Herpes-simplex-Enzephalitis
MTL	Medialer Temporallappen
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMDAR	NMDA-Rezeptor
NMDARE	anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

1. Einleitung

Der mediale Temporallappen ist eine komplexe, aus verschiedenen Subregionen aufgebaute anatomische Struktur. Er besteht aus der hippocampalen Formation und zwei anatomisch und funktionell eng verbundenen neokortikalen Arealen, dem perirhinalen und dem parahippocampalen Kortex. Die hippocampale Formation gliedert sich wiederum in den Hippocampus proper (mit den Subregionen CA1, CA2 und CA3; CA = cornu ammonis, Ammonshorn), den Gyrus dentatus, das Subiculum, (inkl. Presubiculum und Parasubiculum) und den entorhinalen Kortex (Amaral, 1999, Abb. 1). Im Folgenden sollen mit eigens entwickelten Paradigmen mehrere kontroverse Punkte zur Funktion der hippocampalen Formation experimentell untersucht werden und die entwickelten Paradigmen im klinischen Kontext angewendet werden.

Kurz nach den ersten detaillierten Studien zur Neuroanatomie des Hippocampus von Camillo Golgi (1886), Karl Schaffer (1892) und Santiago Ramón y Cajal (1893) wurden dem medialen Temporallappen (MTL) erstmals Gedächtnisfunktionen zugeschrieben. Zunächst hatten Sanger Brown und Edward Albert Sharpey-Schäfer über Gedächtnisstörungen nach Läsionen des MTL bei nicht-menschlichen Primaten berichtet (Brown and Schäfer, 1888). Wenige Jahre später präsentierte Wladimir von Bechterew in der Sitzung der St. Petersburger Klinik für Nerven- und Geistesranke vom 1. April 1899 den Fall eines Patienten mit bilateraler Schädigung des medialen Temporallappen und einer „aussergewöhnlichen Gedächtnisschwäche“ und „Erinnerungsverfälschungen“ (von Bechterew, 1900):

„Votr. demonstrirte ein Gehirn, dessen Rinde im Gebiet der vorderen (Gyrus uncinatus) und inneren (Gyrus cornu ammonis) Theile beider Schläfenlappen und die darunterliegenden Theile sich in einem Zustande der Erweichung befanden. Das Gehirn stammt von einem 60jähr. Kranken, bei dem während der letzten 20 Jahre eine aussergewöhnliche Gedächtnisschwäche, Erinnerungsfälschungen und grosse Apathie bestanden hatten.“

Größeres Interesse wurde dem MTL jedoch erst mit der Publikation des Patienten H.M. (Henry Gustav Molaison, 1926-2008) zuteil, der durch eine bilaterale MTL-

Resektion zur Behandlung einer pharmakoresistenten Epilepsie eine schwere retro- und anterograde Amnesie erlitten hatte (Scoville & Milner, 1957). Seitdem haben zahlreiche Läsionsstudien und Studien mit bildgebenden und elektrophysiologischen Methoden die zentrale Rolle des MTL für Gedächtnis bestätigt.

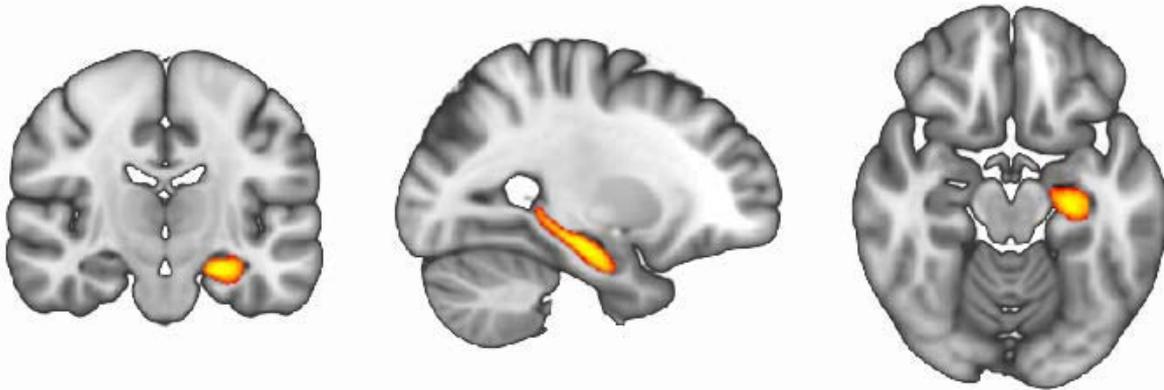


Abb. 1: Darstellung des linken Hippocampus in der koronaren, sagittalen und axialen Ebene.
(FSL, Smith et al., 2004)

Funktionen des medialen Temporallappens

Der MTL ist jedoch nicht für alle Formen von Gedächtnis relevant. Die Studien von Brenda Milner an H.M. und weitere Untersuchungen von Patienten mit Schädigungen des MTL zeigten verschiedene Formen intakten Lernens. Hierzu zählen das Erlernen motorischer Fähigkeiten, klassische und operante Konditionierung, Habituation, Sensitivierung und Priming (Milner, 1962; Cohen & Squire, 1980; Squire et al., 2004). Diese Fähigkeiten werden als nichtdeklaratives (implizites) Gedächtnis zusammengefasst. Im Gegensatz hierzu ist das deklarative (explizite) Gedächtnis von der Integrität des Hippocampus bzw. des MTL abhängig. Das deklarative Gedächtnis wird weiter in ein semantisches Gedächtnis (Gedächtnis für Fakten) und ein episodisches Gedächtnis (Gedächtnis für Ereignisse) unterteilt.

Neben dieser Einteilung von Gedächtnis anhand der Art des zu erinnernden Inhaltes wird eine Unterscheidung in der zeitlichen Dimension vorgenommen und ein Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnis von einem zeitstabileren Langzeitgedächtnis unterschieden. Den Grundstein für diese Theorie legten ebenfalls neuropsychologische

Untersuchungen von Patient H.M., der trotz seiner hochgradigen Amnesie über ein weitgehend intaktes Kurzzeitgedächtnis verfügte (Milner et al., 1968). Broadbent (1958) und Atkinson and Shiffrin (1968) entwickelten einflussreiche Modelle, die bereits unterschiedliche Kurz- und Langzeitgedächtnissysteme postulierten. Von Baddeley and Hitch (1974) stammt das Konzept des Arbeitsgedächtnisses, das die Möglichkeit der aktiven Manipulation von Kurzzeitgedächtnisinhalten betont. Dem medialen Temporallappen wird traditionell eine zentrale Bedeutung für Langzeitgedächtnis zugeschrieben, während der fronto-parietale Kortex als das neuroanatomische Korrelat des Kurzzeitgedächtnisses angesehen wird (Squire & Zola-Morgan, 1991). Nachfolgende Läsionsstudien an Menschen und nichtmenschlichen Primaten bestätigten diesen Befund und zeigten bei Schädigung des Hippocampus ein erhaltenes Kurzzeitgedächtnis für einfache visuelle und räumliche Stimuli (Zola-Morgan et al., 1989a, 1989b; Aggleton et al., 1992). Im Gegensatz hierzu fanden sich Kurzzeitgedächtnisdefizite nach Läsionen des präfrontalen Kortex (Fuster & Alexander, 1970; Funahashi et al., 1993). Weiterhin wurde im präfrontalen Kortex stimulselektive Aktivität während der Gedächtnisphase von Kurzzeitgedächtnisaufgaben nachgewiesen (Fuster & Alexander, 1971; Kubota & Niki, 1971). Aktuelle Studien stellen die klare Dichotomie dieser Befunde jedoch in Frage. So wiesen auch Patienten mit einer Schädigung des medialen Temporallappens Kurzzeitgedächtnisdefizite auf (Olson et al., 2006a, 2006b). Darüber hinaus fand sich in funktionellbildgebenden Studien eine hippocampale Aktivierung während der Durchführung von Kurzzeitgedächtnisaufgaben (Ranganath & D'Esposito, 2001; Piekema et al., 2006). Andere aktuelle Studien fanden jedoch, zumindest bei einer geringen Anzahl zu erinnernder Stimuli, kein Kurzzeitgedächtnisdefizit bei Patienten mit MTL-Läsionen (Jeneson et al., 2010, 2012). Mögliche Ursachen für diese konkurrierenden Befunde sind Unterschiede im Design der Gedächtnisaufgaben und Unterschiede in der Ätiologie und in der Läsionsgröße der untersuchten Patienten.

Zahlreiche Studien haben darüber hinaus die herausragende Bedeutung der hippocampalen Formation für räumliches Gedächtnis und räumliche Navigation belegt (O'Keefe & Nadel, 1978; Burgess et al., 2002). So wurden im Hippocampus ortskodierende Zellen (sog. *place cells*) nachgewiesen, die ihre Feuerrate selektiv erhöhen, wenn ein bestimmter Ort innerhalb einer Umgebung betreten wird (das "*place field*", d.h. das rezeptive Feld der *place cell*; O'Keefe and Dostrovsky, 1971;

Ekstrom et al., 2003). Hippocampale *place cells* bilden damit eine der wesentlichen Grundlagen für die Generierung von kartenartigen Repräsentationen räumlicher Information. Darüber hinaus geht das erfolgreiche Erlernen komplexer räumlicher Layouts mit einer Volumenzunahme des Hippocampus einher (Woollett & Maguire, 2011) und funktionell-bildgebende Studien zeigen eine Aktivierung des Hippocampus während Navigationsaufgaben und räumlichen Gedächtnisaufgaben (Maguire et al., 1998; Hannula & Ranganath, 2008). Die Bedeutung des Hippocampus für räumliche Navigation wird zudem eindrücklich durch eine Studie belegt, in der mit hoch auflösender funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und multivariater Mustererkennung allein aus den Aktivitätsmustern des Hippocampus zuverlässig die Position eines Probanden innerhalb einer virtuellen Realität dekodiert werden konnte (Maguire & Hassabis, 2011). Patienten mit Läsionen des Hippocampus sind folgerichtig in zahlreichen räumlichen Gedächtnisaufgaben beeinträchtigt (Abrahams et al., 1997; Spiers et al., 2001).

Ergebnisse aus Läsionsstudien, Einzelzelleableitungen, neurodevelopmentalen Untersuchungen und bildgebenden Studien zeigen aber auch, dass räumliches Gedächtnis keine monolithische Einheit darstellt, sondern aus verschiedenen und flexibel interagierenden Repräsentationen besteht (Morris, 2007; Burgess, 2006; Banta Lavenex and Lavenex, 2009). So werden bei der Charakterisierung von räumlichem Gedächtnis zwei spatiale Referenzrahmen unterschieden: ein allozentrischer, Umwelt-zentrierter Referenzrahmen (Kodierung eines räumlichen Stimulus relativ zu umgebenden Referenzen oder Landmarken) und ein egozentrischer, Körper-zentrierter Referenzrahmen (Kodierung eines räumlichen Stimulus relativ zum Betrachter). Eine einflussreiche Theorie hippocampaler Funktion zufolge ist der Hippocampus insbesondere für allozentrisches räumliches Gedächtnis verantwortlich (*cognitive map theory*; O'Keefe and Nadel, 1978). Die aktuelle Studienlage hinsichtlich des hippocampalen Beitrags zu egozentrischem und allozentrischem räumlichen Gedächtnis ist jedoch widersprüchlich (Hartley et al., 2007; Shrager et al., 2007). Hierfür werden überwiegend Unterschiede im Design der Gedächtnisaufgaben verantwortlich gemacht, insbesondere hinsichtlich der Aufgabenschwierigkeit und der experimentellen Kontrolle der Verfügbarkeit egozentrischer und allozentrischer Referenzrahmen (Burgess, 2006; Banta Lavenex & Lavenex, 2009).

Im Gegensatz zu den bisher genannten mnestischen Funktionen ist das Gedächtnis für musikalische Inhalte bislang relativ wenig untersucht. Ausgehend von der Bedeutung des MTL für deklaratives Gedächtnis wurde vermutet, dass Musikgedächtnis ebenfalls auf diesen neuroanatomischen Substraten beruht (Peretz & Coltheart, 2003; Schulkind, 2009). Aktuelle Befunde deuten jedoch auf eine Beteiligung des auditorischen Assoziationskortex und des frontalen Kortex hin. So zeigten fMRT-Studien eine bilaterale Aktivierung des medialen und orbitalen frontalen Kortex sowie des Gyrus temporalis medialis und superior beidseits in Musikgedächtnisaufgaben (Platel et al., 2003; Groussard et al., 2010). Auch Patientenstudien sprechen für eine teilweise Lokalisation des Musikgedächtnisses außerhalb des MTL (Peretz et al., 1994; Peretz, 1996). Der Grad der Unabhängigkeit des Musikgedächtnisses vom MTL und von anderen Gedächtnisdomänen ist jedoch weiterhin umstritten (Baird & Samson, 2009).

Molekulare Grundlagen von Lernen und Gedächtnis

Die molekularen Grundlagen von Lernen und Gedächtnis wurden bisher überwiegend am Tiermodell untersucht. Als zentraler Mechanismus wurde die synaptische Plastizität, d.h. eine Änderung der Stärke der synaptischen Übertragung in Abhängigkeit von neuronalen Aktivitätsmustern, identifiziert (Bliss & Lomo, 1973; Martin et al., 2000). Hippocampale NMDA-Rezeptoren (NMDAR) sind dabei von entscheidender Bedeutung, da sie über einen eleganten Mechanismus der Koinzidenzdetektion verfügen (Bliss et al., 2007). Für eine Öffnung des Kanals müssen zwei Kriterien gleichzeitig erfüllt sein: (1) eine präsynaptische Depolarization mit Glutamatausschüttung in den synaptischen Spalt und (2) eine starke postsynaptische Depolarization, die die spannungsabhängige Blockade des Ionenkanals durch Magnesiumionen aufhebt. Eine Leitfähigkeitserhöhung mit Einstrom von Kationen findet somit nur statt, wenn sowohl prä- als auch postsynaptisches Neuron depolarisiert sind. Die höchste Dichte von NMDAR wurde in der CA1-Region des Hippocampus gefunden (Monaghan & Cotman, 1985; Maragos et al., 1986). Eine experimentelle Blockade der hippocampalen NMDAR durch Rezeptor-Antagonisten führt zu ausgeprägten Gedächtnisstörungen (Morris et al., 1986; Nakazawa et al., 2002). Patienten, die an einer anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis (NMDARE) erkrankten, einer 2007 erstmalig beschriebenen Autoimmun-Enzephalitis mit Antikörpern gegen die NR1-Untereinheit des NMDAR, weisen in der Akutphase ebenfalls schwerwiegende Störungen von

Gedächtnis- und Exekutivfunktionen auf (Dalmau et al., 2007, 2011). Während die Akutsymptome dieser Erkrankung mittlerweile ausführlich beschrieben wurden, existieren bislang noch keine Studien zum Langzeitverlauf der kognitiven Störungen. Eine genaue Charakterisierung der mit der NMDARE assoziierten Defizite ist sowohl von klinischer Relevanz, kann aber darüber hinaus auch zum Verständnis der funktionellen Bedeutung der NMDAR beitragen.

Fragestellungen

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in einen grundlagenwissenschaftlichen und einen klinischen Teil. Im ersten Teil der Arbeit wurden mit Hilfe von behavioralen Untersuchungen hippocampale Gedächtnisfunktionen von Patienten mit umschriebenen, epilepsiechirurgischen Läsionen der hippocampalen Formation untersucht. In einem translationalen Ansatz wurden die im ersten Teil der Arbeit entwickelten Gedächtnisparadigmen im zweiten Teil in einem klinischen Kontext angewendet und kognitive Langzeitdefizite von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Antikörpern untersucht.

Folgende Fragestellungen sollten beantwortet werden:

1. Welche Bedeutung hat die hippocampale Formation für Kurzzeitgedächtnis?
2. Leistet die hippocampale Formation einen differentiellen Beitrag zu egozentrischem und allozentrischem Raumgedächtnis?
3. Hängt musikalisches Gedächtnis von der Integrität der hippocampalen Formation ab?
4. Weisen Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Antikörpern behaviorale Zeichen einer hippocampalen Dysfunktion auf?

2. Eigene Arbeiten

2.1 Die hippocampale Formation leistet einen relevanten Beitrag zum assoziativen Kurzzeitgedächtnis.

Finke C, Braun M, Ostendorf F, Lehmann T-N, Hoffmann K-T, Kopp U, Ploner, CJ. The human hippocampal formation mediates short-term memory of colour-location associations. *Neuropsychologia* 2008, 46(2):614-23.

Traditionell wurde Kurzzeitgedächtnis als unabhängig vom medialen Temporallappen (MTL) angesehen und stattdessen der präfrontale Kortex als neuroanatomisches Substrat postuliert (Squire & Zola-Morgan, 1991). Neuere Studien stellen die Dichotomie zwischen Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis jedoch infrage (Ranganath & Blumenfeld, 2005). So konnten Ranganath and D'Esposito (2001) zeigen, dass das Erinnern von unbekanntem Gesichtern über einen Zeitraum von 7 s mit einer bilateralen Aktivierung des Hippocampus einhergeht. Dieser Befund konnte auch für einfacheres, assoziatives Stimulusmaterial bestätigt werden (Piekema et al., 2006). In einer Untersuchung mit intrakranieller EEG-Ableitung fand sich eine Zunahme der hippocampalen Gammaband-Aktivität mit steigender Anzahl der zu erinnernden Stimuli während der Gedächtnisphase einer Kurzzeitgedächtnisaufgabe (Axmacher et al., 2007). Darüber hinaus wurden bei Patienten mit Läsionen des MTL relevante Kurzzeitgedächtnisdefizite nachgewiesen (Hannula et al., 2006; Nichols et al., 2006; Olson et al., 2006b). In einer assoziativen Kurzzeitgedächtnisaufgabe, die das Erinnern von Objekt-Positions-Assoziationen erforderte, fand sich bei den Patienten ein deutliches Defizit (Olson et al., 2006b). Eine weitere Studie konnte zeigen, dass die Patienten auch im kurzzeitigen Erinnern von nicht-räumlichen Assoziationen beeinträchtigt sind (Hannula et al., 2006). Andere Studien fanden jedoch kein solches Defizit bei Patienten mit MTL-Läsionen (Jeneson et al., 2010, 2012). In den genannten Läsionsstudien wurden jedoch Patienten mit einer globalen zerebralen Hypoxie oder einer Enzephalitis als Modell für eine Schädigung des medialen Temporallappens untersucht. Bei beiden Erkrankungen sind pathologische Veränderungen in der Regel nicht auf den medialen Temporallappen beschränkt und sie

gehen nicht mit einer selektiven Amnesie, sondern mit weiter reichenden neuropsychologischen Defiziten einher (Grubb et al., 2000). Es ist daher denkbar, dass die widersprüchlichen Befunde zumindest teilweise auf unterschiedliche Läsionsmuster mit einer unterschiedlichen Affektion extrahippocampaler Strukturen zurückzuführen sind. In der vorliegenden Arbeit wurden daher Patienten mit isolierten und umschriebenen epilepsiechirurgischen Läsionen der rechten hippocampalen Formation untersucht. Die Patienten führten drei Varianten einer Kurzzeitgedächtnisaufgabe aus (sog. delayed match-to-sample, DMTS), in der entweder Farbe, Position oder Farbe und Position visueller Stimuli für 900 oder 5000 ms erinnert werden mussten. In den nicht-assoziativen Varianten des Paradigmas (Kurzzeitgedächtnis für Farbe *oder* Position) zeigten die Patienten eine intakte Leistung. In der assoziativen Bedingung (Erinnern der Assoziation von Farbe *und* Position) fand sich jedoch ein selektives Defizit der Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Dieses Gedächtnisdefizit war unabhängig von der Anzahl der zu erinnernden Stimuli und kann daher nicht auf eine höhere Komplexität der Assoziationsaufgabe zurückgeführt werden. Diese Befunde zeigen, dass die hippocampale Formation einen relevanten Beitrag zum Kurzzeitgedächtnis von visuell-räumlichen Assoziationen leistet.

2.2 Schädigungen der hippocampalen Formation führen zu einer Beeinträchtigung des Raumgedächtnisses

Finke C, Ostendorf F, Braun M, Ploner CJ. Impaired Representation of Geometric Relationships in Humans with Damage to the Hippocampal Formation. *PLoS ONE* 2011, 6(5):e19507.

Räumliches Gedächtnis basiert auf verschiedenen Repräsentationen, die sich unterschiedlicher spatialer Referenzrahmen (egozentrisch vs. allozentrisch) bedienen. Es ist Gegenstand der aktuellen Diskussion, welche dieser räumlichen Repräsentation tatsächlich Hippocampus-abhängig sind und ob widersprüchliche Studienergebnisse auf Unterschiede im experimentellen Design zurückzuführen sind. So wurden bei Patienten mit Läsionen des Hippocampus selektive Defizite für allozentrisches räumliches Gedächtnis nachgewiesen (Holdstock et al., 2000; Hartley et al., 2007). Eine weitere Untersuchung kam jedoch zu der Schlussfolgerung, dass eine Schädigung des Hippocampus nicht zu einer spezifischen Beeinträchtigung allozentrischer Gedächtnisrepräsentationen führt, sondern dass die zunehmende Anzahl zu erinnernder Stimuli für die beobachteten Gedächtnisdefizite verantwortlich ist (Shrager et al., 2007). Diese divergierenden Befunde wurden mit Unterschieden in der Aufgabenschwierigkeit und der Möglichkeit, räumliche Gedächtnisstimuli parallel egozentrisch und allozentrisch zu enkodieren, erklärt (Burgess, 2006; Banta Lavenex & Lavenex, 2009). In der vorliegenden Arbeit wurde daher untersucht, ob ein hippocampaler Beitrag zum räumlichen Gedächtnis von den im jeweiligen behavioralen Kontext verfügbaren räumlichen Referenzrahmen abhängt. Patienten mit rechtsseitiger hippocampaler Läsion infolge der Resektion eines benignen Hirntumors im medialen Temporallappen führten drei okulomotorische Gedächtnisaufgaben aus, in denen die Verfügbarkeit egozentrischer und allozentrischer Stimuli manipuliert wurde (ALLO, EGO, ALLO/EGO). Das experimentelle Design war so konzipiert, dass eine erfolgreiche Bearbeitung der Aufgaben nur durch eine rein allozentrische (ALLO) oder eine rein egozentrische Strategie (EGO) möglich war. In einer dritten Variante der Aufgabe konnten beide Strategien angewendet werden (ALLO/EGO). Die Patienten zeigten eine normale Leistung in den beiden Aufgaben, die mit einer egozentrischen Strategie lösbar waren (EGO und ALLO/EGO), jedoch ein Defizit in der allozentrischen räumlichen Gedächtnisaufgabe (ALLO). Diese Befunde sind im

Einklang mit der *cognitive map theory* und sprechen für die Bedeutung der hippocampalen Formation für allozentrisches räumliches Gedächtnis. Im Vergleich zu früheren Studien an Patienten mit globaler zerebraler Hypoxie, Enzephalitiden oder vollständiger Resektion des anterioren Temporallappens (z.B. Abrahams et al., 1997; Holdstock et al., 2000; Spiers et al., 2001; Hartley et al., 2007) wiesen die hier untersuchten Patienten sehr umschriebene chirurgische Läsionen der hippocampalen Formation auf. Hervorzuheben ist weiterhin, dass durch das verwendete experimentelle Stimulusdesign streng für die anwendbare räumliche Enkodierungsstrategie (allozentrisch vs. egozentrisch; Banta Lavenex and Lavenex, 2009) und den Schwierigkeitsgrad der Aufgaben (Shrager et al., 2007) kontrolliert werden konnte. Zusammenfassend sprechen die hier erhobenen Befunde für eine flexible Interaktion von allozentrischen und egozentrischen räumlichen Gedächtnisrepräsentationen, wobei der Hippocampus vorwiegend allozentrisches Gedächtnis zu unterstützen scheint.

2.3 Das Musikgedächtnis ist unabhängig vom medialen Temporallappen.

Finke C, Esfahani NE, Ploner CJ. Preservation of musical memory in an amnesic professional cellist. *Current Biology* 2012, 22: R591–R592.

Ausgehend von der Bedeutung des medialen Temporallappens für semantisches und episodisches Gedächtnis wurde zunächst angenommen, dass auch das Musikgedächtnis auf einer modalitätsübergreifenden Gedächtnisarchitektur beruht (Peretz & Coltheart, 2003; Schulkind, 2009). Jüngere Studien legen jedoch nahe, dass ein dezidiertes neuronales Korrelat für musikalisches Gedächtnis existieren könnte. Funktionell-bildgebende Studien zeigten in Musikgedächtnisaufgaben eine bilaterale Aktivierung des medialen und orbitalen frontalen Kortex sowie des Gyrus temporalis medialis und superior beidseits (Platel et al., 2003; Groussard et al., 2010). Bei Patienten mit bilateraler Läsion des auditorischen Assoziationskortex wurde hingegen ein selektives Defizit für musikalisches Gedächtnis bei erhaltenen intellektuellen Fähigkeiten und erhaltenem Gedächtnis für andere Modalitäten beobachtet (Peretz et al., 1994; Peretz, 1996). Der Grad der Unabhängigkeit des Musikgedächtnisses von anderen Gedächtnisdomänen ist jedoch weiterhin umstritten (Baird & Samson, 2009). In der vorliegenden Arbeit wurde ein 68-jähriger professioneller Cellist (Patient PM) mit einer hochgradigen Amnesie infolge einer Herpesenzephalitis untersucht. Bildgebend fand sich eine bilaterale Schädigung des medialen Temporallappens sowie Schädigungen der linken Insula und des linken inferioren frontalen Kortex. Diese Läsionen führten zu einer schwerwiegenden antero- und retrograden Amnesie, die sowohl das semantische als auch das episodische Gedächtnis betraf. In der Wechsler Memory Scale zeigte sich ein ausgeprägtes Defizit (Allgemeiner Gedächtnisindex, 5 Standardabweichungen < Norm). Patient PM konnte keine Ereignisse aus seinem privaten oder professionellen Leben berichten und konnte sich, außer an seinen Bruder und seinen Pfleger, nicht an Verwandte oder Freunde erinnern. Das Faktenwissen war hochgradig beeinträchtigt, so dass PM beispielsweise keine deutschen Flüsse, keine Bundesländer und keinen Bundeskanzler benennen konnte. Er konnte sich ebenfalls an keinen bekannten Cellisten erinnern und nur Beethoven als Komponisten benennen. PM's musikalische Fähigkeiten wurden mit der Montreal Battery of Evaluation of Amusia untersucht (MBEA, Peretz et al., 2003). Hier fand sich eine normale Leistung in allen Aufgaben zu

perzeptuellen musikalische Fähigkeiten. Darüber hinaus zeigte PM überraschenderweise eine intakte Leistung in einem anschließenden Gedächtnistest für die einfachen, in der MBEA verwendeten Melodien. Zur weiteren systematischen Untersuchung von PM's Musikgedächtnis wurde drei Aufgaben entwickelt, die den Beginn seiner Amnesie berücksichtigten. In allen drei Aufgaben wurden Auszüge aus klassischen Instrumentalwerken verwendet und sowohl retrogrades als auch anterogrades musikalisches Gedächtnis untersucht. Im Vergleich mit aktiven Amateurmusikern und professionellen Musikern der Berliner Philharmoniker zeigte PM in diesen Aufgaben eine normale Gedächtnisleistung. Das Musikgedächtnis stellt bei PM somit eine Insel intakter kognitiver Leistung im Rahmen eines schweren amnestischen Syndroms dar. Dies ist umso überraschender, da mit dem medialen Temporallappen beidseits relevante Strukturen für Lernen und Gedächtnis zerstört sind. Die Befunde legen daher nahe, dass das Musikgedächtnis unabhängig vom medialen Temporallappen organisiert sein könnte.

2.4 Kognitive Defizite infolge NMDA-Rezeptor-Enzephalitis.

Finke C, Kopp UA, Prüss H, Dalmau J, Wandinger K-P, Ploner CJ. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012, 83(2):195-8.

Die NMDA-Rezeptor-Enzephalitis ist eine kürzlich erstmalig beschriebene Autoimmunerkrankung mit einem charakteristischen klinischen Bild und spezifischen Autoantikörpern, die gegen die NR1-Untereinheit des NMDA-Rezeptors (NMDAR) gerichtet sind (Dalmau et al., 2007, 2011). Die Erkrankung betrifft überwiegend junge Frauen und kann mit einem Ovarialteratom assoziiert sein. Die Patienten entwickeln im Anschluss an eine unspezifische Prodromalphase mit subfebrilen Temperaturen, Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit zunächst neuropsychiatrische Symptome, z.B. Halluzinationen, formalen und inhaltliche Denkstörungen und Gedächtnisstörungen. Im weiteren Verlauf können Bewegungsstörungen, autonome Instabilität, Bewusstseinsstörungen und epileptische Anfälle hinzutreten. Die Therapie besteht in der Tumorsektion und einer immunmodulatorischen Behandlung (z.B. Plasmapherese, Immunglobuline, Steroide). Die meisten Patienten erholen sich sehr gut, wobei viele jedoch über persistierende kognitive Defizite berichten (Irani et al., 2010; Dalmau et al., 2011). Diese Defizite sind jedoch bisher nur unzureichend charakterisiert und Langzeituntersuchungen fehlen. In der vorliegenden Arbeit wurden daher neuropsychologische Verlaufsuntersuchungen bei neun Patienten mit NMDAR-Enzephalitis durchgeführt. Mit einer umfangreichen Batterie neuropsychologischer Standardtests wurden verschiedene kognitive Domänen, u.a. Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen und Kurz- und Langzeitgedächtnis untersucht. Aufgrund der zentralen Bedeutung von NMDAR für Lernen und Gedächtnis (Morris et al., 1986; Tsien et al., 1996) absolvierten die Probanden zusätzlich eine Batterie visuell-räumlicher Kurzzeitgedächtnisaufgaben, die im ersten Teil der hier vorliegenden Arbeit entwickelt wurden und die sensitiv für eine hippocampale Dysfunktion sind (DMTS-Aufgaben, s. Kapitel 2.1; Braun et al., 2008; Finke et al., 2008). Bei acht von neun Patienten wurden relevante persistierende kognitive Defizite, insbesondere Störungen von Exekutivfunktionen und Kurz- und Langzeitgedächtnis, beobachtet. Der Schweregrad der Defizite korrelierte mit dem Zeitpunkt der Immuntherapie, wobei die stärksten Einschränkungen bei Patienten mit ineffizienter oder verzögerter

Immuntherapie beobachtet wurden. Darüber hinaus fanden sich bei fünf Patienten Defizite in den DMTS-Kurzzeitgedächtnisaufgaben, von denen drei Patienten in den neuropsychologischen Standarduntersuchungen zum Kurzzeitgedächtnis normale Ergebnisse erreicht hatten. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit NMDAR-Enzephalitis trotz sehr guter Remission der Hauptsymptome auch mehrere Jahre nach der akuten Krankheitsphase noch kognitive Defizite aufweisen können. Diese Defizite scheinen zumindest teilweise auf einer hippocampalen Dysfunktion zu beruhen.

2.5 Nachweis von anti-NMDA-Rezeptor-Antikörpern bei Patienten mit Herpes-enzephalitis.

Prüss H*, Finke C*, Höltje M, Hofmann J, Klingbeil C, Probst C, Borowski K, Ahnert-Hilger G, Harms L, Schwab JM, Ploner CJ, Komorowski L, Stoecker W, Dalmau J, Wandinger KP. N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibodies in Herpes Simplex Encephalitis. *Ann Neurol*. In press.

*equal contribution

Die Herpes-simplex-Enzephalitis (HSE) wird durch das Herpes-simplex-Virus Typ 1 hervorgerufen und ist die häufigste Ursache einer sporadische letalen Virusenzephalitis (Whitley, 2004; Steiner et al., 2007). Trotz der deutlichen Reduktion der Letalität seit Einführung der selektiven antiviralen Therapie mit Aciclovir haben bis zu 30% der Patienten eine ungünstige Prognose mit hochgradigen neurologischen Defektsyndromen oder Tod (Raschilas et al., 2002). Nicht alle Symptome einer HSE sind auf eine direkte Schädigung durch das Virus zurückzuführen, sondern sekundäre Autoimmunmechanismen tragen ebenfalls zur Pathophysiologie der Erkrankung bei (Sellner et al., 2005). Diese Hypothese wird durch den Befund eines besseren klinischen Verlaufs unter einer Kombinationstherapie mit Aciclovir und Steroiden unterstützt (Meyding-Lamadé et al., 2003; Kamei et al., 2005). In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob Antikörper gegen Zelloberflächenantigene mit der HSE assoziiert sind und möglicherweise an sekundären immunvermittelten Mechanismen beteiligt sind. Hierfür wurden archivierte Serum- und Liquorprobenpaare von 44 Patienten mit gesicherter HSE auf onkoneuronale Antikörper und Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene analysiert. Es fanden sich bei ca. 30% der Patienten NMDA-Rezeptor(NMDAR)-Antikörper der Immunglobulinsubklassen IgA, IgG und IgM. In zwei Kontrollgruppen mit Proben von Patienten mit Enterovirus- und Varizella-Zoster-Virus-Enzephalitis wurden hingegen keine Antikörper nachgewiesen. Die Antikörper gegen NMDAR waren häufig schon bei Krankenhausaufnahme nachweisbar, entwickelten sich bei einigen Patienten aber auch erst innerhalb der ersten Woche nach Auftreten der HSE-Symptome. In der untersuchten Kohorte fanden sich hinsichtlich der klinischen und neurokognitiven Symptome, der Basisparameter der Liquordiagnostik und der epidemiologischen Daten keine signifikanten Unterschiede zwischen NMDAR-Antikörper-positiven und NMDAR-Antikörper-negativen HSE-

Patienten, außer einem längeren Zeitintervall vom Auftreten der ersten Prodromalsymptome bis zur Krankenhauseinweisung bei Antikörper-positiven Patienten. Die pathogenetische Bedeutung der nachgewiesenen NMDAR-Antikörper wurde an Kulturen von primären Mäushippocampus-Neuronen untersucht. Hier zeigte Antikörper-positives Patientenserum eine Herunterregulation von NMDAR und synaptischen Proteinen. Der Nachweis von NMDAR-Antikörpern im Serum und Liquor von Patienten mit HSE und die Herunterregulation von NMDAR und synaptischen Proteinen sprechen für eine Relevanz der Antikörper in der Pathogenese von HSE in einer Subgruppe von Patienten. Die HSE geht typischerweise mit Gedächtnisstörungen und teilweise auch mit Störungen der Exekutivfunktionen einher. Bei der durch NMDAR-Antikörper hervorgerufenen Enzephalitis wurden in einer Studie der hier vorliegenden Arbeit sehr ähnliche Symptome beobachtet (s. Kapitel 2.4, Finke et al., 2012b). Ein Beitrag der NMDAR-Antikörper zu den kognitiven Defiziten bei NMDAR-Antikörper-positiven HSE-Patienten erscheint somit denkbar. Die Befunde suggerieren weiterhin, dass die NMDAR-Antikörper-positive HSE-Subgruppe von einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie, z.B. mit Steroiden (Meyding-Lamadé et al., 2003; Martinez-Torres et al., 2008), profitieren könnte.

3. Diskussion

Die vorliegende Habilitationsschrift fasst eine Serie von Arbeiten zur genaueren Charakterisierung von Gedächtnisdefiziten nach Läsionen des medialen Temporallappens zusammen. Es wurden einerseits Gedächtnisleistungen von Patienten mit klar begrenzten und zeitstabilen Läsionen des medialen Temporallappens untersucht. Weiterhin kamen die hierfür entwickelten Gedächtnisparadigmen anschließend zur näheren Charakterisierung von Gedächtnisdefiziten im klinischen Kontext zur Anwendung.

3.1 Gedächtnisdefizite nach epilepsiechirurgischen Läsionen des rechten medialen Temporallappens

Im ersten Teil der Arbeit wurden Patienten mit epilepsiechirurgischen Läsionen als Modell für eine umschriebene Schädigung des medialen Temporallappens in mehreren hierfür entwickelten Gedächtnisparadigmen untersucht. Die erste Studie ging dabei der Frage nach, ob die hippocampale Formation neben ihrer etablierten Rolle für deklaratives Langzeitgedächtnis auch an der kurzzeitigen Repräsentation von Gedächtnisinhalten beteiligt ist. Tatsächlich zeigten Patienten mit einer chirurgischen Läsion des rechten MTL ein Gedächtnisphasen-abhängiges Defizit in der assoziativen Variante der verwendeten Kurzzeitgedächtnisaufgabe. Die gemeinsame Läsionszone der untersuchten Patienten war begrenzt auf die rechte hippocampale Formation und Anteile des perirhinalen Kortex. Dieser Befund ist im Einklang mit fMRT-Studien, die eine Aktivierung der hippocampalen Formation während der Bearbeitung assoziativer Gedächtnisaufgaben mit Gedächtnisphasen von wenigen Sekunden beobachtet haben (Ranganath & D'Esposito, 2001; Piekema et al., 2006; Olsen et al., 2009). Darüber hinaus bietet die anatomisch-funktionelle Position der hippocampalen Formation an der Spitze der MTL-Hierarchie eine ideale Voraussetzung für die Repräsentation assoziativer Gedächtnisinhalte, da sie über den perirhinalen, parahippocampalen und entorhinalen Kortex hochgradig integrierte und

vorverarbeitete Informationen aus allen wichtigen kortikalen Regionen erhält (Lavenex & Amaral, 2000).

Bisherige humane Läsionsstudien zu Kurzzeitgedächtnisfunktionen der hippocampalen Formation haben widersprüchliche Befunde ergeben, jedoch wurden die Läsionen des MTL teilweise nur ungenau charakterisiert oder es wurden Patienten mit einer hippocampalen Funktionsstörung infolge einer globalen zerebralen Hypoxie oder einer Enzephalitis untersucht (Nichols et al., 2006; Olson et al., 2006b; Jeneson et al., 2010, 2012). Obwohl virale Enzephalitiden und eine transiente globale zerebrale Hypoxie mit einer Schädigung der hippocampalen Formation einhergehen, sind regelhaft zahlreiche weitere Hirnregionen betroffen und eine selektive Schädigung der hippocampalen Formation kann nicht angenommen werden (Grubb et al., 2000; Stark, 2007). Ein Beitrag der hier vorgelegten Arbeiten liegt somit in der Selektivität der chirurgischen Läsionen der untersuchten Patienten. Die erhobenen Befunde zeigen die Beteiligung des MTL an Kurzzeitgedächtnisprozessen und sprechen gegen die klassische Lehrmeinung einer strikten Dichotomie der neuronalen Substrate für Kurz- und Langzeitgedächtnis.

In einem nächsten Schritt wurde die Bedeutung der hippocampalen Formation für egozentrisches und allozentrisches räumliches Gedächtnis untersucht. Hierzu wurden Patienten mit epilepsiechirurgischen Läsionen des rechten MTL in einer neu entwickelten okulomotorischen Gedächtnisaufgabe getestet. Divergente Befunde bisheriger Studien zur Rolle der hippocampalen Formation für egozentrisches und allozentrisches Raumgedächtnis (Hartley et al., 2007; Shrager et al., 2007) sind u.a. auf die unzureichend kontrollierte Verfügbarkeit von räumlichen Referenzrahmen zurückgeführt worden (Banta Lavenex & Lavenex, 2009). Die hier präsentierten okulomotorischen Experimente wurden daher in einem vollständig abgedunkelten Raum durchgeführt und zu erinnernde visuelle Stimuli wurden frei von jeglichen externen Reizen auf eine große Mattscheibe projiziert. Somit konnten die zur erfolgreichen Lösung der Gedächtnisaufgaben anwendbaren Strategien zur Enkodierung der visuell-räumlichen Stimuli (egozentrisch vs. allozentrisch) zuverlässig manipuliert werden. Es zeigte sich, dass Patienten mit Läsionen der rechten hippocampalen Formation nur beeinträchtigt waren, wenn sie auf eine allozentrische Strategie angewiesen waren. Die Patienten wiesen jedoch kein Defizit auf, sobald

eine egozentrische Repräsentation möglich war. Die Befunde zeigen, dass allozentrisches Raumgedächtnis auf die Integrität der hippocampalen Formation angewiesen ist. Bemerkenswert ist weiterhin, dass die Defizite für das Erinnern vergleichsweise einfacher visueller Stimuli beobachtet wurden. Diese Befunde ergänzen somit Studien, die Beeinträchtigungen von Patienten mit MTL-Läsionen im Raumgedächtnis für komplexe visuelle Szenen beschrieben haben (King et al., 2002; Hartley et al., 2007). Eine weitere Studie konnte außerdem mittels hochauflösender fMRT eine Aktivierung der CA1-Region des Hippocampus während der Enkodierung allozentrischer räumlicher Informationen zeigen (Suthana et al., 2009). Es wird angenommen, dass egozentrische und allozentrische räumliche Repräsentation parallel generiert und in Abhängigkeit vom jeweiligen behavioralen Kontext flexibel und interagierend verwendet werden (Burgess, 2006). Hierfür spricht, dass die hier untersuchten Patienten in der Variante des Gedächtnis-Paradigmas, die sowohl eine allozentrische als auch eine egozentrische Strategie zuließ, kein Defizit zeigten. Die Patienten konnten somit offensichtlich erfolgreich eine egozentrische Strategie einsetzen. Die Anwendung einer kompensatorischen Strategie könnte auch die intakte Gedächtnisleistung von Patienten mit hippocampalen Läsionen in Aufgaben, die zur Untersuchung von allozentrischem Gedächtnis entwickelt wurden, erklären (Shrager et al., 2007). In der allozentrischen Gedächtnisaufgabe dieser Studie wurde der Blickwinkel des Probanden auf das zu erinnernde Stimulusmaterial graduell verändert. Dieses Aufgabendesign könnte eine egozentrische Kompensationsstrategie ermöglicht haben, die mit einer sofort vollständigen Blickwinkeländerung nicht verfügbar gewesen wäre.

Im Gegensatz zu den einfachen visuellen Stimuli in der vorgestellten Arbeit wurden viele Untersuchungen zum allozentrischen Gedächtnis mit komplexen räumlichen Layouts in virtuellen Realitäten durchgeführt. Während der Gedächtnisphase werden dabei die räumlichen Beziehungen zwischen Betrachter und Umgebung manipuliert. Gedächtnisdefizite in diesen Studien können auf eine Störung der Repräsentation von Landmarken oder der Raumgeometrie zurückzuführen sein. Neurodevelopmentale Studien haben gezeigt, dass diese unterschiedlichen Anteile von räumlichem Gedächtnis auf getrennten neuroanatomischen Substraten basieren könnten (Landau & Lakusta, 2009; Vallortigara et al., 2009). Tatsächlich orientieren sich Kinder zunächst nur mit Hilfe geometrischer Informationen, während sich die

Fähigkeit zur Nutzung von Landmarken erst später entwickelt (Hermer & Spelke, 1994). Das hier beobachtete selektive Defizit für allozentrisches Gedächtnis einfacher visueller Stimuli spricht dafür, dass der Hippocampus auch an der Gedächtnisrepräsentation einfacher geometrischer Informationen entscheidend beteiligt ist.

Die hier vorliegenden Befunde können so interpretiert werden, dass der Hippocampus immer dann entscheidend an Gedächtnisrepräsentation beteiligt ist, wenn eine Aufgabe nicht durch unmittelbare Reiz-Reaktions-Vorgänge gelöst werden kann, sondern beispielsweise mit langen Gedächtnisphasen, großer Stimuluskomplexität oder der Repräsentation komplexer räumlicher Informationen assoziiert ist.

3.2 Die Bedeutung des medialen Temporallappens für Musikgedächtnis

Eine weitere Studie dieser Arbeit widmete sich der Frage, ob auch das Musikgedächtnis von der Integrität des medialen Temporallappens abhängt. Ein Patient (PM) mit einer schweren antero- und retrograden Amnesie infolge einer Herpesenzephalitis, die die hippocampale Formation beidseits sowie weitere angrenzende Strukturen zerstörte, zeigte überraschenderweise ein vollständig intaktes Musikgedächtnis. Von zentraler Bedeutung ist dabei die klare Demarkierung und zeitliche Stabilität der Läsion sowie die Abstimmung der Musikgedächtnisaufgaben auf das prämorbid musikalische Wissen und den Zeitpunkt der Hirnschädigung des Patienten.

Sowohl der Grad der Dissoziation zwischen musikalischem und nicht-musikalischem Gedächtnis als auch der Erhalt des expliziten Musikgedächtnisses unterscheiden PM hierbei von Studien an amnestischen Patienten mit diffusen Hirnschädigungen, bei denen überwiegend ein erhaltenes implizites Musikgedächtnis beobachtet wurde (Baird & Samson, 2009). Interessanterweise fand sich bei einer Patienten mit einer bilateralen Schädigung des rostralen auditorischen Assoziationskortex ein inverses behaviorales Muster (Peretz et al., 1994; Peretz, 1996). Bei dieser Patientin bestand ein schweres Musikgedächtnisdefizit trotz normaler intellektueller und anderer mnestischer Fähigkeiten. Bereits Penfield und Perot (1963) zeigten, dass nach direkter elektrischer Stimulation des auditorischen Assoziationskortex musikalische Halluzinationen hervorgerufen werden können, auch wenn der ipsilaterale Hippo-

campus entfernt worden war. Weiterhin führten die Ergebnisse funktionell-bildgebender Studien zu der Vermutung, dass der Sulcus temporalis superior einen Hauptbestandteil eines musikalischen lexikalen Netzwerks darstellt (Peretz et al., 2009). Zusammenfassend legen diese Befunde und die Ergebnisse aus der vorliegenden Studie nahe, dass das Musikgedächtnis unabhängig vom medialen Temporallappen organisiert sein könnte. Diese Erkenntnis ist von potentiellem Nutzen für die Rehabilitation von Patienten mit Gedächtnisstörungen, die auf einer Pathologie des medialen Temporallappens beruhen. Zukünftige Studien müssen klären, ob intaktes musikalisches Gedächtnis bei amnestischen Patienten zur Evozierung von Informationen aus anderen Gedächtnisdomänen genutzt werden kann. Darüber hinaus könnten Patienten mit schweren Gedächtnisstörungen durch die Selbsterfahrung einer intakten kognitiven Domäne und eine individuelle Musiktherapie eine relevante Verbesserung ihrer Lebensqualität erfahren.

3.3 Gedächtnisdefizite bei Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Antikörpern

Im letzten Teil der vorliegenden Arbeit sollte geklärt werden, ob Patienten mit NMDA-Rezeptor-Enzephalitis (NMDARE) kognitive Langzeitdefizite aufweisen und wenn ja, ob klinische Prädiktoren hierfür existieren. In einer neuropsychologischen Testbatterie fanden sich persistierende Störungen von Exekutivfunktionen und Gedächtnis. Eine frühe Immuntherapie war mit einer besseren Prognose assoziiert, schwere Defizite wurden nur bei ineffizienter oder verzögerter Therapie beobachtet. Die Patienten wurden weiterhin in dem im ersten Teil der Arbeit entwickelten DMTS-Kurzzeitgedächtnisparadigma untersucht. Eine Mehrheit der Patienten zeigte auch hier Gedächtnisdefizite, insbesondere in der räumlichen und in der assoziativen Variante der Aufgabe. Drei Patienten mit DMTS-Defiziten hatten Normalbefunde in den Gedächtnisuntersuchungen der neuropsychologischen Routineuntersuchung, so dass die DMTS-Aufgabe eine höhere Sensitivität für Gedächtnisdefizite bei diesen Patienten aufzuweisen scheint. Die vorwiegende Beeinträchtigung in der räumlichen und der assoziativen DMTS-Variante suggeriert zudem eine Beeinträchtigung der hippocampalen Funktion.

In den hier beschriebenen Defiziten spiegelt sich die Bedeutung der NMDAR für Gedächtnis und Exekutivfunktionen. Hippocampale NMDAR mit ihrer Fähigkeit zur Koinzidenzdetektion bilden den grundlegenden molekularen Mechanismus für Lernen und Gedächtnis. Eine experimentell verminderte Funktion hippocampaler NMDAR führt zu ausgeprägten Gedächtnisstörungen (Morris et al., 1986; Nakazawa et al., 2002). Infusion von Ketamin, einem NMDAR-Antagonist, führt beim Menschen zu Arbeitsgedächtnisstörungen, formalen Denkstörungen (Adler et al., 1998) und Störung der Exekutivfunktionen (Krystal et al., 2000). Im Einklang mit diesen Befunden wird auch für die Schizophrenie eine gestörte Funktion von NMDAR postuliert (Olney et al., 1999; Coyle, 2006). Passend hierzu finden sich überlappende Symptome bei NMDARE und Schizophrenie, z.B. inhaltliche und formale Denkstörungen, psychotische Symptome, Exekutivfunktionsstörungen und Gedächtnisstörungen mit hippocampaler Dysfunktion (van Os & Kapur, 2009; Dalmau et al., 2011).

Zusammenfassend sprechen die Vorbefunde und die hier nachgewiesenen Defizite für räumliches und assoziatives Gedächtnis für eine Beteiligung hippocampaler NMDAR an der Pathophysiologie der Gedächtnisstörungen bei der NMDAR-Enzephalitis (Tsien et al., 1996; Finke et al., 2008; Li & Tsien, 2009). Persistierende Exekutivfunktionsstörungen sind möglicherweise auf eine zusätzliche Störung präfrontaler NMDAR zurückzuführen (Coyle, 2006). Die Befunde betonen weiterhin den hohen Stellenwert einer frühen und effizienten Therapie für eine gute Langzeitprognose.

Antikörper gegen NMDAR wurden mittlerweile nicht nur bei der NMDARE, sondern auch bei anderen Erkrankungen nachgewiesen. Unklar ist derzeit, ob es sich hierbei um sekundäre Autoimmuneffekte oder um primäre pathogenetische Mechanismen handelt (Johnston et al., 2010; Finke et al., 2012c; Mackay et al., 2012; Prüss et al., 2012). Auch bei der Herpes-simplex-Enzephalitis (HSE) wird vermutet, dass Autoimmunphänomene zur Pathophysiologie beitragen (Sellner et al., 2005). Ein besserer klinischer Verlauf wurde beobachtet, wenn die Standardtherapie mit Aciclovir um Steroide ergänzt wurde. Die letzte Studie dieser Arbeit untersuchte, ob Antikörper gegen Zelloberflächenantigene an der Pathogenese der HSE beteiligt sind. Bei 30% der untersuchten HSE-Patienten wurde NMDAR-Antikörper der Immunglobulin-subklassen IgA, IgG und IgM nachgewiesen. Antikörperpositive Seren bewirkten

dabei eine Herunterregulation von NMDAR und synaptischen Proteinen. Diese Befunde sprechen für eine pathogenetische Relevanz der Antikörper bei einer Subgruppe von Patienten mit HSE. In der aktuellen Untersuchung konnten - bis auf eine unterschiedliches Zeitintervall vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Krankenhauseinweisung - noch keine Unterschiede im klinischen Verlauf von HSE-Patienten mit und ohne NMDAR-Antikörpern nachgewiesen werden. Bei allen Patienten bestanden jedoch aufgrund der überwiegend bilateralen Affektion des medialen Temporallappens ausgeprägte Gedächtnisdefizite. Zukünftige Studien werden zeigen, ob das Vorliegen von NMDAR-Antikörpern bei HSE mit zusätzlichen kognitiven Störungen assoziiert ist. Dies ist auch nach Ende der Akutsymptomatik relevant, da sich bei einem Teil der untersuchten Patienten persistierende NMDAR-Antikörper-Titer fanden. Möglicherweise sind Gedächtnisdefizite bei dieser Patientengruppe keine reiner Defektzustand nach abgelaufener HSE, sondern auch durch anhaltende Autoimmunmechanismen bedingt.

Zusammenfassend sollten bei allen Patienten mit HSE NMDAR-Antikörper aller Immunglobulinsubklassen in Serum und Liquor bestimmt werden, um umfangreichere Daten zum Zusammenhang zwischen klinischen HSE-Symptomen und NMDAR-Antikörper-Titern gewinnen zu können. Interessanterweise ist das kognitive Befundmuster bei der HSE und bei der durch NMDAR-Antikörper hervorgerufenen Enzephalitis sehr ähnlich. Es erscheint daher denkbar, dass NMDAR-Antikörper zu den kognitiven Defiziten bei NMDAR-Antikörper-positiven HSE-Patienten beitragen. Weiterhin suggerieren die erhobenen Befunde, dass diese Subgruppe von HSE-Patienten von einer Immuntherapie profitieren könnte.

4. Zusammenfassung

Der mediale Temporallappen, bestehend aus hippocampaler Formation und den angrenzenden neokortikalen Strukturen, ist das zentrale neuroanatomische Substrat von deklarativem Langzeitgedächtnis. In den vorgestellten Studien sind anhand verschiedener humaner Läsionsmodelle die Funktionen des medialen Temporallappens näher charakterisiert worden. Weiterhin wurden die hierfür entwickelten Paradigmen zur Untersuchung von Gedächtnisstörungen im klinischen Kontext angewendet.

Die Untersuchung von Patienten mit selektiven, epilepsiechirurgischen Läsionen der rechten hippocampalen Formation zeigte, dass der mediale Temporallappen nicht nur für Langzeitgedächtnisprozesse, sondern auch für die Repräsentation von assoziativen Gedächtnisinhalten über sehr kurze Zeiträume relevant ist. Die hippocampale Formation leistet weiterhin einen entscheidenden Beitrag zum räumlichen Gedächtnis, wenn eine egozentrische Enkodierung zu erinnernder Stimuli nicht möglich ist und eine allozentrische Repräsentation erforderlich wird. Im Gegensatz hierzu scheint das Gedächtnis für musikalische Inhalte weitgehend unabhängig vom medialen Temporallappen zu sein.

Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis weisen auch im Langzeitverlauf kognitive Defizite auf, insbesondere Störungen von Exekutivfunktionen und Gedächtnis. Das Ausmaß der persistierenden Defizite ist hierbei von der Effektivität der Immuntherapie in der Akutphase der Erkrankung abhängig. In den beobachteten Defiziten spiegelt sich die zentrale Bedeutung der NMDA-Rezeptoren für synaptische Plastizität, die die molekulare Grundlage für Lernen und Gedächtnis bildet. Auch nach einer durch Herpes-simplex-Virus Typ 1 hervorgerufenen Enzephalitis stehen Gedächtnisdefizite regelmäßig im Vordergrund der Beschwerden. Der Nachweis von Antikörpern gegen den NMDA-Rezeptor bei einem relevanten Anteil von Patienten mit Herpesenzephalitis weist auf einen möglichen pathophysiologischen Beitrag dieser Antikörper zu den kognitiven Defiziten bei der Herpesenzephalitis hin und eröffnet die Möglichkeit einer immuntherapeutischen Behandlung.

5. Literaturangaben

- Abrahams S, Pickering A, Polkey CE, Morris RG (1997) Spatial memory deficits in patients with unilateral damage to the right hippocampal formation. *Neuropsychologia* 35:11–24.
- Adler CM, Goldberg TE, Malhotra a K, Pickar D, Breier a (1998) Effects of ketamine on thought disorder, working memory, and semantic memory in healthy volunteers. *Biological Psychiatry* 43:811–816.
- Aggleton JP, Shaw C, Gaffan EA (1992) The performance of postencephalitic amnesic subjects on two behavioural tests of memory: concurrent discrimination learning and delayed matching-to-sample. *Cortex* 28:359–372.
- Amaral DG (1999) Introduction: what is where in the medial temporal lobe? *Hippocampus* 9:1–6.
- Atkinson RC, Shiffrin RM (1968) Human Memory: A proposed system and its control processes. In: *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory.* (Spence KW, Spence JT, eds). New York: Academic Press.
- Axmacher N, Mormann F, Fernández G, Cohen MX, Elger CE, Fell J (2007) Sustained neural activity patterns during working memory in the human medial temporal lobe. *Journal of Neuroscience* 27:7807–7816.
- Baddeley AD, Hitch G (1974) Working memory. In: *The psychology of learning and motivation.* (Bower GH, ed). New York: Academic Press.
- Baird A, Samson S (2009) Memory for music in Alzheimer's disease: unforgettable? *Neuropsychology Review* 19:85–101.
- Banta Lavenex P, Lavenex P (2009) Spatial memory and the monkey hippocampus: not all space is created equal. *Hippocampus* 19:8–19.
- Bliss TV, Collingridge G, Morris RG (2007) Synaptic Plasticity in the Hippocampus. In: *The hippocampus book* (Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J, eds). Oxford: Oxford University Press.
- Bliss TV, Lomo T (1973) Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology* 232:331–356.
- Braun M, Finke C, Ostendorf F, Lehmann T-N, Hoffmann K-T, Ploner CJ (2008) Reorganization of associative memory in humans with long-standing hippocampal damage. *Brain* 131:2742–2750.
- Broadbent ED (1958) *Perception and Communication.* Oxford: Pergamon.

- Brown S, Schäfer EA (1888) An Investigation into the Functions of the Occipital and Temporal Lobes of the Monkey's Brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 179:303–327.
- Burgess N (2006) Spatial memory: how egocentric and allocentric combine. *Trends in Cognitive Sciences* 10:551–557.
- Burgess N, Maguire E a, O'Keefe J (2002) The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron* 35:625–641.
- Cohen NJ, Squire LR (1980) Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science* 210:207–210.
- Coyle JT (2006) Glutamate and Schizophrenia : Beyond the Dopamine Hypothesis. *Cell Molecular Neurobiology* 26:365–384.
- Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R (2011) Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurology* 10:63–74.
- Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shima-zaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR (2007) Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Annals of Neurology* 61:25–36.
- Ekstrom AD, Kahana MJ, Caplan JB, Fields TA, Isham EA, Newman EL, Fried I (2003) Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature* 425:184–188.
- Finke C, Braun M, Ostendorf F, Lehmann T-N, Hoffmann K-T, Kopp U, Ploner CJ (2008) The human hippocampal formation mediates short-term memory of colour-location associations. *Neuropsychologia* 46:614–623.
- Finke C, Esfahani NE, Ploner CJ (2012a) Preservation of musical memory in an amnesic professional cellist. *Current Biology* 22:R591–R592.
- Finke C, Kopp U a, Prüss H, Dalmau J, Wandinger K-P, Ploner CJ (2012b) Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 83:195–198.
- Finke C, Ostendorf F, Braun M, Ploner CJ (2011) Impaired representation of geometric relationships in humans with damage to the hippocampal formation. *PloS One* 6:e19507.
- Finke C, Prüss H, Scheel M, Ostendorf F, Harms L, Borowski K, Wandinger K-P, Ploner CJ (2012c) Anti-NMDA receptor antibodies in a case of MELAS syndrome. *Journal of Neurology* 259:582–584.

- Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS (1993) Dorsolateral prefrontal lesions and oculomotor delayed-response performance: evidence for mnemonic “scotomas”. *Journal of Neuroscience* 13:1479–1497.
- Fuster JM, Alexander GE (1970) Delayed response deficit by cryogenic depression of frontal cortex. *Brain Research* 20:85–90.
- Fuster JM, Alexander GE (1971) Neuron activity related to short-term memory. *Science* 173:652–654.
- Golgi C (1886) *Sulla fina anatomia degli organi centrali del sistema nervoso*. Milan: Hoepli.
- Groussard M, Rauchs G, Landeau B, Viader F, Desgranges B, Eustache F, Platel H (2010) The neural substrates of musical memory revealed by fMRI and two semantic tasks. *NeuroImage* 53:1301–1309.
- Grubb NR, Fox KA, Smith K, Best J, Blane A, Ebmeier KP, Glabus MF, O’Carroll RE (2000) Memory impairment in out-of-hospital cardiac arrest survivors is associated with global reduction in brain volume, not focal hippocampal injury. *Stroke* 31:1509–1514.
- Hannula DE, Ranganath C (2008) Medial temporal lobe activity predicts successful relational memory binding. *Journal of Neuroscience* 28:116–124.
- Hannula DE, Tranel D, Cohen NJ (2006) The long and the short of it: relational memory impairments in amnesia, even at short lags. *Journal of Neuroscience* 26:8352–8359.
- Hartley T, Bird CM, Chan D, Cipolotti L, Husain M, Vargha-Khadem F, Burgess N (2007) The hippocampus is required for short-term topographical memory in humans. *Hippocampus* 17:34–48.
- Hermer L, Spelke ES (1994) A geometric process for spatial reorientation in young children. *Nature* 370:57–59.
- Holdstock JS, Mayes a R, Cezayirli E, Isaac CL, Aggleton JP, Roberts N (2000) A comparison of egocentric and allocentric spatial memory in a patient with selective hippocampal damage. *Neuropsychologia* 38:410–425.
- Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, Friese M a, Galea I, Kullmann DM, Beeson D, Lang B, Bien CG, Vincent A (2010) N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 133:1655–1667.
- Jeneson A, Mauldin KN, Squire LR (2010) Intact working memory for relational information after medial temporal lobe damage. *Journal of Neuroscience* 30:13624–13629.

- Jeneson A, Wixted JT, Hopkins RO, Squire LR (2012) Visual working memory capacity and the medial temporal lobe. *Journal of Neuroscience* 32:3584–3589.
- Johnston J, Ali K, Pearson OR, Rickards C, Vincent A (2010) Multiple sclerosis: a potential association with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 81:e56–e56.
- Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, Mizutani T, Itoyama Y, Takasu T, Morishima T, Hirayanagi K (2005) Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 76:1544–1549.
- King J, Burgess N, Hartley T, Vargha-Khadem F, O’Keefe J (2002) Human hippocampus and viewpoint dependence in spatial memory. *Hippocampus* 12:811–820.
- Krystal JH, Bennett A, Abi-Saab D, Belger A, Karper LP, D’Souza DC, Lipschitz D, Abi-Dargham A, Charney DS (2000) Dissociation of ketamine effects on rule acquisition and rule implementation: possible relevance to NMDA receptor contributions to executive cognitive functions. *Biological Psychiatry* 47:137–143.
- Kubota K, Niki H (1971) Prefrontal cortical unit activity and delayed alternation performance in monkeys. *Journal of Neurophysiology* 34:337–347.
- Landau B, Lakusta L (2009) Spatial representation across species: geometry, language, and maps. *Current Opinion in Neurobiology* 19:12–19.
- Lavenex P, Amaral DG (2000) Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity. *Hippocampus* 10:420–430.
- Li F, Tsien JZ (2009) Memory and the NMDA receptors. *The New England Journal of Medicine* 361:302–303.
- Mackay G, Ahmad K, Stone J, Sudlow C, Summers D, Knight R, Will R, Irani SR, Vincent A, Maddison P (2012) NMDA receptor autoantibodies in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Journal of Neurology* 259:1979–1981.
- Maguire E, Burgess N, Donnett JG, Frackowiak RS, Frith CD, O’Keefe J (1998) Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science* 280:921–924.
- Maguire EA, Hassabis D (2011) Role of the hippocampus in imagination and future thinking. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108:E39.
- Maragos WF, Chu DC, Greenamyre JT, Penney JB, Young AB (1986) High correlation between the localization of [3H]TCP binding and NMDA receptors. *European Journal of Pharmacology* 123:173–174.
- Martin SJ, Grimwood PD, Morris RG (2000) Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annual Review of Neuroscience* 23:649–711.

- Martinez-Torres F, Menon S, Pritsch M, Victor N, Jenetzky E, Jensen K, Schielke E, Schmutzhard E, de Gans J, Chung C-H, Luntz S, Hacke W, Meyding-Lamadé U (2008) Protocol for German trial of Acyclovir and corticosteroids in Herpes-simplex-virus-encephalitis (GACHE): a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled German, Austrian and Dutch trial [ISRCTN45122933]. *BMC Neurology* 8:40.
- Meyding-Lamadé UK, Oberlinner C, Rau PR, Seyfer S, Heiland S, Sellner J, Wildemann BT, Lamadé WR (2003) Experimental herpes simplex virus encephalitis: a combination therapy of acyclovir and glucocorticoids reduces long-term magnetic resonance imaging abnormalities. *Journal of Neurovirology* 9:118–125.
- Milner B (1962) Les troubles de la mémoire accompagnant les lésions hippocampiques bilatérales. In: *Physiologie de l'Hippocampe, Colloques Internationaux No. 107*, pp 257–272. Paris: C.N.R.S.
- Milner B, Corkin S, Teuber H (1968) Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year followup study of H.M. *Neuropsychologia* 6:215–230.
- Monaghan DT, Cotman CW (1985) Distribution of N-methyl-D-aspartate-sensitive L-[3H]glutamate-binding sites in rat brain. *Journal of Neuroscience* 5:2909–2919.
- Morris RG (2007) Theories of hippocampal function. In: *The hippocampus book* (Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J, eds), pp 581–714. Oxford: Oxford University Press.
- Morris RG, Anderson E, Lynch GS, Baudry M (1986) Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 319:774–776.
- Nakazawa K, Quirk MC, Chitwood R a, Watanabe M, Yeckel MF, Sun LD, Kato A, Carr C a, Johnston D, Wilson M a, Tonegawa S (2002) Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall. *Science* 297:211–218.
- Nichols EA, Kao Y, Verfaellie M, Gabrieli JDE (2006) Working memory and long-term memory for faces: Evidence from fMRI and global amnesia for involvement of the medial temporal lobes. *Hippocampus* 16:604–616.
- Olney JW, Newcomer JW, Farber NB (1999) NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 33:523–533.
- Olsen RK, Nichols E a, Chen J, Hunt JF, Glover GH, Gabrieli JDE, Wagner AD (2009) Performance-related sustained and anticipatory activity in human medial temporal lobe during delayed match-to-sample. *Journal of Neuroscience* 29:11880–11890.
- Olson IR, Moore KS, Stark M, Chatterjee A (2006a) Visual working memory is impaired when the medial temporal lobe is damaged. *Journal of Cognitive Neuroscience* 18:1087–1097.

- Olson IR, Page K, Moore KS, Chatterjee A, Verfaellie M (2006b) Working memory for conjunctions relies on the medial temporal lobe. *Journal of Neuroscience* 26:4596–4601.
- O'Keefe J, Dostrovsky J (1971) The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research* 34:171–175.
- O'Keefe J, Nadel L (1978) *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford: Oxford University Press.
- Penfield W, Perot P (1963) The Brain's Record of Auditory and Visual Experience: A Final Summary and Discussion. *Brain* 86:595–696.
- Peretz I (1996) Can We Lose Memory for Music? A Case of Music Agnosia in a Nonmusician. *Journal of Cognitive Neuroscience* 8:481–496.
- Peretz I, Champod AS, Hyde K (2003) Varieties of musical disorders. The Montreal Battery of Evaluation of Amusia. *Annals of the New York Academy of Sciences* 999:58–75.
- Peretz I, Coltheart M (2003) Modularity of music processing. *Nature Neuroscience* 6:688–691.
- Peretz I, Gosselin N, Belin P, Zatorre RJ, Plailly J, Tillmann B (2009) Music lexical networks: the cortical organization of music recognition. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1169:256–265.
- Peretz I, Kolinsky R, Tramo M, Labrecque R, Hublet C, Demeurisse G, Belleville S (1994) Functional dissociations following bilateral lesions of auditory cortex. *Brain* 117:1283–1301.
- Piekema C, Kessels RPC, Mars RB, Petersson KM, Fernández G (2006) The right hippocampus participates in short-term memory maintenance of object-location associations. *NeuroImage* 33:374–382.
- Platel H, Baron J-C, Desgranges B, Bernard F, Eustache F (2003) Semantic and episodic memory of music are subserved by distinct neural networks. *NeuroImage* 20:244–256.
- Prüss H, Höltje M, Maier N, Gomez A, Buchert R, Harms L, Ahnert-Hilger G, Schmitz D, Terborg C, Kopp U, Klingbeil C, Probst C, Kohler S, Schwab JM, Stoecker W, Dalmau J, Wandinger KP (2012) IgA NMDA receptor antibodies are markers of synaptic immunity in slow cognitive impairment. *Neurology* 78:1743–1753.
- Prüss H, Finke C, Höltje M, Hofmann J, Klingbeil C, Probst C, Borowski K, Ahnert-Hilger G, Harms L, Schwab JM, Ploner CJ, Komorowski L, Stoecker W, Dalmau J, Wandinger KP. NMDA receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol*. In press.
- Ramón y Cajal S (1893) Estructura del asta de Ammon y fascia dentata. *An Soc Esp Hist Nat* 22:53–114.

- Ranganath C, Blumenfeld RS (2005) Doubts about double dissociations between short- and long-term memory. *Trends in Cognitive Sciences* 9:374–380.
- Ranganath C, D'Esposito M (2001) Medial temporal lobe activity associated with active maintenance of novel information. *Neuron* 31:865–873.
- Raschilas F, Wolff M, Delatour F, Chaffaut C, De Broucker T, Chevret S, Lebon P, Canton P, Rozenberg F (2002) Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clinical infectious diseases* 35:254–260.
- Schaffer K (1892) Beitrag zur Histologie der Ammonshornformation. *Archiv für Mikroskopische Anatomie* 39:611–632.
- Schulkind MD (2009) Is memory for music special? *Annals of the New York Academy of Sciences* 1169:216–224.
- Scoville WB, Milner B (1957) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 20:11–21.
- Sellner J, Dvorak F, Zhou Y, Haas J, Kehm R, Wildemann B, Meyding-Lamadè U (2005) Acute and long-term alteration of chemokine mRNA expression after antiviral and anti-inflammatory treatment in herpes simplex virus encephalitis. *Neuroscience Letters* 374:197–202.
- Shrager Y, Bayley PJ, Bontempi B, Hopkins RO, Squire LR (2007) Spatial memory and the human hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104:2961–2966.
- Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM (2004) Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage* 23:S208–19.
- Spiers H, Burgess N, Maguire E, Baxendale S (2001) Unilateral temporal lobectomy patients show lateralized topographical and episodic memory deficits in a virtual town. *Brain* 33:528–534.
- Squire LR, Stark CEL, Clark RE (2004) The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience* 27:279–306.
- Squire LR, Zola-Morgan S (1991) The medial temporal lobe memory system. *Science* 253:1380–1386.
- Stark CE (2007) Functional role of the human hippocampus. In: *The hippocampus book* (Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J, eds), pp 549–579. Oxford: Oxford University Press.
- Steiner I, Kennedy PGE, Pachner AR (2007) The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurology* 6:1015–1028.

- Suthana NA, Ekstrom AD, Moshirvaziri S, Knowlton B, Bookheimer SY (2009) Human hippocampal CA1 involvement during allocentric encoding of spatial information. *Journal of Neuroscience* 29:10512–10519.
- Tsien JZ, Huerta PT, Tonegawa S (1996) The Essential Role of Hippocampal CA1 NMDA Receptor – Dependent Synaptic Plasticity in Spatial Memory. *Cell* 87:1327–1338.
- Vallortigara G, Sovrano VA, Chiandetti C (2009) Doing Socrates experiment right: controlled rearing studies of geometrical knowledge in animals. *Current Opinion in Neurobiology* 19:20–26.
- Whitley R (2004) Herpes simplex virus. In, 3rd edn. (Sheld W, Whitley R, Marra C, eds), pp 123–144. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Woollett K, Maguire EA (2011) Acquiring “the Knowledge” of London’s layout drives structural brain changes. *Current Biology* 21:2109–2114.
- Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG (1989a) Lesions of the hippocampal formation but not lesions of the fornix or the mammillary nuclei produce long-lasting memory impairment in monkeys. *Journal of Neuroscience* 9:898–913.
- Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG, Suzuki W a (1989b) Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. *Journal of Neuroscience* 9:4355–4370.
- van Os J, Kapur S (2009) Schizophrenia. *Lancet* 374:635–645.
- von Bechterew WV (1900) Demonstration eines Gehirns mit Zerstörung der vorderen und innern Theile der Hirnrinde beider Schläfenlappen. *Neurologisches Centralblatt* 19:990–991.

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Christoph Ploner für die großzügige und freundschaftliche Förderung, die produktive Zusammenarbeit und die zahlreichen anregenden Diskussionen.

Weiterhin möchte ich mich bei allen an den hier zusammengefassten Arbeiten beteiligten Wissenschaftlern bedanken. Mein herzlicher Dank gilt insbesondere Dr. Florian Ostendorf, Dr. Mischa Braun und Nazli Esfahani für die harmonische und freundschaftliche Zusammenarbeit, konstruktive Diskussionen und vielfältige Hilfestellungen.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern und Tanja Dammertz für ihre fortwährende liebevolle Unterstützung.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde.
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist

Berlin, den 1. August 2012

Dr. Carsten Finke