

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

DISSERTATION

Neuropsychologische Untersuchung bei Patienten mit Juveniler
Myoklonischer Epilepsie und ihren gesunden Geschwistern

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Britta Wandschneider

aus Lörrach

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. B. Schmitz
 2. Prof. Dr. med. G. Kurlemann
 3. Prof. Dr. M. Köpp

Datum der Promotion: 19.11.2010

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1	Die Juvenile Myoklonische Epilepsie- Stand der Forschung	5
1.1.1	Definition	5
1.1.2	Geschichte	6
1.1.3	Epidemiologie	6
1.1.4	Ätiologie	7
1.1.5	EEG	8
1.1.6	Genetik	9
1.1.7	Klinisches Bild der JME	11
1.1.8	Schlaf-Wach-Verhalten, Persönlichkeitsprofil und psychiatrische Komorbidität	14
1.2	Neuropsychologische Grundlagen	16
1.2.1	Das prospektive Gedächtnis – Begriffsbestimmung und Alltagsrelevanz	16
1.2.2	Der Einfluss von Exekutivfunktionen auf das prospektive Gedächtnis	18
1.2.3	Das Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen bei JME-Patienten	21
1.2.4	Neuroanatomische Korrelate defizitärer Frontalhirnfunktionen bei JME-Patienten	22
1.2.5	Prospektive Gedächtnisleistungen bei JME-Patienten	23
1.2.6	Neuropsychologische Untersuchung bei Verwandten von JME-Patienten	24
2.	Fragestellung	26
3.	Methodik	27
3.1	Stichprobe	27
3.2	Untersuchungsablauf	27
3.3	Anamnese	29
3.3.1	Erhebung der epileptologischen Anamnese	29
3.3.2	Erhebung der neurologisch-psychiatrischen Anamnese	29
3.3.3	Erhebung der beruflich-sozialen Anamnese	29
3.4	Neuropsychologische Diagnostik	30
3.4.1	Testung der Aufmerksamkeit	30
3.4.2	Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisleistung, mittelfristige Gedächtnisleistung	30

3.4.3	Intelligenzniveau	32
3.4.4	Exekutivfunktionen	33
3.4.5	Test zum prospektiven Gedächtnis	35
3.6	Selbsteinschätzungsfragebogen	38
3.7	EEG-Ableitung	39
3.8	Statistische Analyse	39
4.	Ergebnisse	40
4.1	Soziodemographische Daten	40
4.2	Epileptologische Daten	42
4.3	Neuropsychologische Diagnostik	44
4.3.1	Kognitive Kontrollvariablen	44
4.3.2	Die prospektive Gedächtnisleistung	48
4.3.3	Korrelationsanalyse	51
5.	Diskussion	53
5.1	Allgemeine Bewertung der kognitiven Leistungen	53
5.2	Die prospektive Gedächtnisleistung	57
5.3	Weitere Einflussfaktoren auf die Kognition	61
5.4	Die JME- eine genetisch determinierte Störung des Gehirnreifungsprozesses?	64
5.5	Limitationen	66
5.6	Bedeutung und Ausblick	67
6.	Zusammenfassung	69
7.	Literaturverzeichnis	71
8.	Lebenslauf	85
9.	Publikationsliste	86
10.	Eidesstattliche Erklärung	87
11.	Danksagung	88

1. Einleitung

1.1 Die Juvenile Myoklonische Epilepsie- Stand der Forschung

1.1.1 Definition

Synonym: Impulsiv-Petit mal, Janz-Syndrom

Nach der Internationalen Klassifikation der Epilepsien (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, ILAE, 1989) gehört die Juvenile Myoklonische Epilepsie (JME) neben der kindlichen Absencen-Epilepsie, der juvenilen Absencen-Epilepsie und der Epilepsie mit Aufwach-Grand Mal zu den altersgebundenen idiopathischen Epilepsiesyndromen. Idiopathisch generalisierte Epilepsien gehen mit einer hohen genetischen Prädisposition einher. Im iktalen EEG sind generalisierte, bilaterale, synchrone und symmetrische Entladungen charakteristisch. Interiktal findet man bei den Patienten typischerweise weder neurologische noch neuroradiologische pathologische Befunde. Das EEG zeigt dann eine normale Hintergrundaktivität und generalisierte Entladungen, wie Spikes, Poly-Spikes, Spike-Wave und Poly-Spike-Waves.

Die Juvenile Myoklonische Epilepsie ist wie folgt definiert: „Impulsiv-Petit mal beginnt meistens in der Pubertät und charakterisiert sich durch bilaterale, einzelne oder mehrere, sich wiederholende arrhythmische Zuckungen vorwiegend der Arme. Die Patienten können infolge der Anfälle stürzen. Während der Zuckungen haben die Patienten keine Bewusstseinsstörung. Meistens treten die Anfälle direkt nach dem Erwachen auf und werden häufig durch Schlafentzug ausgelöst.

Die Erkrankung kann vererbt sein und tritt bei Männern und Frauen gleichermaßen häufig auf. Oft haben die Patienten zusätzlich generalisierte tonisch-klonische Anfälle, seltener gelegentliche Absencen. Das interiktale und iktale EEG ist charakterisiert durch schnelle, generalisierte, oft unregelmäßige Spike-Waves und Poly-Spike-Waves. Es besteht keine enge zeitliche Beziehung zwischen den Spikes im EEG und den Zuckungen. Die Patienten sind häufig photosensibel und sprechen gut auf eine geeignete medikamentöse Therapie an.“ (ILAE, 1989; Seite 395)

1.1.2 Geschichte

Eine erste Erwähnung von Myoklonien im Zusammenhang mit Epilepsien findet man bei Pritchard (1822) (zitiert bei Rabot, 1899). 1867 beschreibt Herpin aus heutiger Sicht typische JME-Anfälle wie folgt: „Der Typ dieser Varietät von (Anfalls-) Vorspiel ist ein Stoß (secousse), der den ganzen Körper wie ein elektrischer Schlag erschüttert.“ (zitiert bei Janz & Christian, 1957; Seite 347).

1899 führte Rabot schließlich den Begriff der Myoklonien in die Epilepsie ein. Dabei verstand er die „secousses myocloniques“ im Sinne der von Herpin (1867) beschriebenen Anfallsformen, die der heutigen Beschreibung einer JME entsprechen.

Die erste detaillierte Darstellung der Juvenilen Myoklonischen Epilepsie im Sinne eines eigenständigen Syndroms lieferten Janz & Christian in ihrem Artikel von 1957. Sie unterscheiden phänomenologisch drei Formen des Petit mal: das Propulsiv-Petit mal (Blitz-, Nick-, Salaam-Anfälle), das Retropulsiv-Petit mal und das Impulsiv-Petit mal. Letzteres gilt als Vorschlag für die Bezeichnung der hier beschriebenen idiopathisch generalisierten Epilepsieform JME. Fast zeitgleich schildern Castells & Mensilaharsu (1958) 70 Fälle in Uruguay einer „bilateralen myoklonischen Epilepsie bei erhaltenem Bewusstsein“ (zitiert bei Genton & Gelisse, 2001; Seite 1487), von denen sich bei 59 keine Anfallsursache finden ließ. 1984 wurden die ersten Untersuchungen über JME Patienten-Populationen an der amerikanischen Westküste (Delgado-Escueta & Enrile-Bacsal) und Ostküste (Asconapé & Penry) veröffentlicht. Fünf Jahre später erfolgte schließlich die Aufnahme der Juvenilen Myoklonischen Epilepsie (oder Janz-Syndrom) als eigenständiges Syndrom in die Klassifikation der International League Against Epilepsy (ILAE, 1989).

1.1.3 Epidemiologie

Der Anteil der JME an allen Epilepsien beträgt 2,7–10% (Janz & Christian, 1957; Delgado-Escueta & Enrile-Bacsal, 1984). Unter den idiopathisch generalisierten Epilepsien (IGE) nimmt die JME ca. ein Viertel (26,7% bei Genton et al., 2000) ein. Dabei kann ihr Anteil in einigen Ländern sogar bis zu 53% betragen (Jallon & Latour, 2005). Loiseau et al. (1991) klassifizierten 986 Epilepsiepatienten und beobachteten, dass die JME häufiger im ambulanten Versorgungsbereich (4,8%) als im stationären (3,5%) behandelt wurde.

Laut der Klassifikation der International League Against Epilepsy (1989) sind bei der JME beide Geschlechter gleichermaßen betroffen. Janz und Durner (1997) stellten bei einer Zusammenfassung der damaligen Studien jedoch eine leichte weibliche Prädominanz (615 Frauen vs. 515 Männer) fest. Pal et al. (2006) untersuchten 89 JME Probanden und ihre Familien. Auch hier trat die JME 2,7-fach häufiger bei Frauen als bei Männern auf. Nur in einer Studie überwogen die männlichen Patienten: 33 Männer vs. 20 Frauen (Delgado-Escueta und Enrile-Bacsal 1984).

Nach Janz (1994) ist das Erkrankungsalter der wichtigste Indikator zur biologischen Unterscheidung der vier IGE-Syndrome (kindliche Absencen-Epilepsie, juvenile Absencen-Epilepsie, Juvenile Myoklonische Epilepsie und Epilepsie mit Aufwach-Grand Mal). Die JME beginnt zwischen dem achten und dem 26. Lebensjahr (Janz, 1969). 80 Prozent der Patienten erkranken zwischen dem 12. und dem 19. Lebensjahr, das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 14,75 und 15,4 Jahren (Janz et al., 1989; Asconapé & Penry, 1984; Vijai et al., 2003). Dabei erkranken Mädchen mit 12-14 Jahren durchschnittlich zwei Jahre früher als Jungen (Genton, 2000). Die Diagnose der JME erfolgt im Mittel erst 8,5 bzw. 8,6 Jahre nach den ersten myoklonischen Anfällen (Asconapé & Penry, 1984; Vijai et al., 2003). Es sind Einzelfälle einer JME-Erstmanifestation im hohen Lebensalter beschrieben (Tóth et al., 2007, Marini et al., 2003).

1.1.4 Ätiologie

Exogene ätiologische Faktoren sind bei der Juvenilen Myoklonischen Epilepsie selten. Anamnestisch gibt es in der Regel keine Hinweise auf vorangegangene Hirnschädigungen bei den Patienten (Janz & Durner, 1997). Die Patienten haben außer der Epilepsie keine neurologischen Auffälligkeiten (Asconapé & Penry, 1984). Eine Ausnahme ist hierbei eine Patientenpopulation in Saudi Arabien, in der 35% einen Händetremor aufwiesen, der einem essentiellen Tremor ähnelte (Panayiotopoulos et al., 1991). Fieberkrämpfe im Kindesalter sind eher selten und liegen bei 4,4 bis 10% (Vijai et al., 2003). In Routine-CT- und MRT-Aufnahmen stellen sich in der Regel keine pathologischen Befunde dar (Obeid & Panayiotopoulos, 1988).

Es gibt nur wenige neuropathologische Untersuchungen. Meencke & Janz (1984, 1985) beschrieben bei 15 IGE-Patienten in post mortem Untersuchungen diffus verteilte kortikale Mikrodysgenesien, die sie als Korrelat einer neuronalen Entwicklungsstörung interpretierten. Dabei schlossen sie sogenannte „Krampfschäden“ als Ursache aus. Lyon & Gastaut (1985) zweifelten die Bedeutung dieser neuropathologischen Befunde an, da ähnliche histologische

Veränderungen auch bei neurologisch gesunden Individuen gefunden wurden. Opeskin et al. (2000) konnten die Ergebnisse von Meencke & Janz (1984, 1985) in einer kontrollierten Studie mit fünf IGE-Patienten und fünf Kontrollen nicht replizieren.

1.1.5 EEG

Janz (1969) bezeichnete Polyspike-Wave Entladungen im EEG als ein wichtiges Charakteristikum der JME. Tsuboi (1977) stellte in einer großen elektroencephalographischen Studie mit 381 JME-Patienten fest, dass Polyspike-Wave-Komplexe im Vergleich zu anderen Epilepsien am häufigsten bei der JME auftraten, jedoch nur bei 26% der JME-Patienten nachgewiesen wurden. In nachfolgenden Studien wurden Spike-Wave-Komplexe mit 3/s oder 4-6/s Spike-Wave häufiger nachgewiesen als Polyspike-Wave. Spike-Wave Entladung jeder Art findet man bei 44-81% der Patienten (Waltz, 2000). Demnach sind Spike-Wave und Polyspike-Wave-Komplexe häufig, jedoch nicht pathognomonisch für dieses Syndrom. Janz & Christian (1957) zufolge tritt während der myoklonischen Anfälle im ictalen EEG immer das typische Bild von Polyspike- und Wave-Komplexen auf. Dabei werden sie häufig von 2-3/s langsamen und unregelmäßigen Deltawellen eingeleitet, die gelegentlich von einzelnen Spikes oder Doppelspikes unterbrochen werden. Die Polyspike-Wave-Komplexe sind in ihrer Dauer sehr variabel (2-10s) und können auch die klinische Symptomatik überdauern. Die Anzahl der Spikes ist ebenfalls unterschiedlich und schwankt zwischen fünf und 20. Dabei korreliert ihre Anzahl wahrscheinlich mit der Anfallsintensität. Delgado-Escueta & Enrile-Bacsal (1984) beobachteten während der Myoklonien wiederholte, mittelamplitudige Spitzen mit 10-16 Hz. Gelegentlich wurden sie von zwei bis fünf Hz Spike-Wave-Entladungen eingeleitet und gefolgt von ein bis drei Hz langsamen Wellen mit hoher Amplitude. Die elektroencephalographischen Entladungen beginnen häufig in der frontozentralen Region und breiten sich dann über die übrigen Kortikalregionen aus.

Die Hintergrundaktivität im EEG ist in der Regel unauffällig (Betting et al., 2006). Fokale interiktale EEG-Pathologien aller Art treten nach Aliberti und Mitarbeitern (1994) bei 37% der Patienten auf. Regionale interiktale epilepsietypische Potentiale werden in ca. 30% beschrieben (Panayiotopoulos et al., 1994). Häufig kommt es auch zu asymmetrischen generalisierten epilepsietypischen Potentialen (bis zu 40% nach Baise-Zung et al, 2006).

Als stärkster Auslösefaktor epilepsietypischer Entladungen gilt der Schlafentzug (Asconapé & Penry, 1984; Delgado-Escueta & Enrile-Bacsal, 1984). Außerdem werden typische EEG-

Veränderungen durch Photostimulation provoziert. Photosensitivität ist ein genetisch übertragenes EEG-Merkmal (Waltz, 2000), das mit Epilepsien assoziiert ist. Man findet es häufiger bei der JME als bei anderen IGE-Syndromen. Im Durchschnitt sind 34% der Patienten (Waltz, 2000) photosensitiv, bei Kindern mit JME (sieben bis 16 Jahre) sind es bis zu 90% (Appleton et al., 2000). Epilepsietypische EEG-Entladungen unter Hyperventilation treten bei 25-100% auf (Waltz, 2000).

Es wird eine tageszeitliche Bindung der EEG-Merkmale beschrieben. In nächtlichen Polygraphien stellten Gigli et al. (1992) eine hohe Rate an Polyspike-Wave-Entladungen vor Schlafbeginn fest, die während spontanem nächtlichen Erwachen zunahm und ihren Gipfel während des morgendlichen Erwachens hatte. Die Potentiale waren während des REM-Schlafes vermindert und während des Non-REM-Schlafes und vor allem in den Schlafstadien drei und vier erhöht. Touchon (1982) untersuchte die tageszeitliche Verteilung der typischen Anfallsmerkmale im EEG. Dabei traten Spike-Wave-Komplexe am häufigsten nach dem Erwecken aus dem Nachtschlaf, dann während des morgendlichen Erwachens und in der Phase vor dem Einschlafen und zu Schlafbeginn (Stadium eins) auf. Die Potentiale nahmen durch Erwecken während des Nachtschlafs im Vergleich zu spontanem Erwachen zu.

Bei Geschwistern von JME-Patienten beobachteten Atalki et al. (1999) epilepsietypische Potentiale im Sinne von Polyspike-Waves/Spike-Waves und fokalen Spike-Waves unter Hyperventilation bei 27,1%. Nach Tsai et al. (1989) haben 6,5% der Kinder von JME-Patienten generalisierte subklinische Spike-Wave-Potentiale. Dabei nehmen diese elektroencephalographischen Auffälligkeiten mit fortschreitendem Alter ab. Jayalakshmi et al. (2006) beschrieben bei 6% der klinisch unauffälligen Verwandten ersten Grades Polyspike-Waves und Spike-Waves.

1.1.6 Genetik

Familienuntersuchungen

Die JME geht mit einer hohen familiären Prädisposition einher. In einer Untersuchung von Tsuboi & Christian (1973) befanden sich unter einer unselektionierten Population von 466 Epilepsiepatienten 9,9% Verwandte mit epileptischen Anfällen. In der JME-Gruppe hingegen betrug der Anteil an erkrankten Verwandten 27%. Laut Janz et al. (1989) schwankt der Anteil an ebenfalls erkrankten Verwandten zwischen 17 und 70%. Epileptische Anfälle kamen bei 5,5% der Verwandten ersten Grades einer Population mit 181 JME-Patienten vor. Neuere Studien ergaben ähnliche Zahlen: Bei Vijai et al. (2003) sind 6,2% der Verwandten ersten Grades und

2,2% der Verwandten zweiten Grades betroffen. Bei Marini et al. (2004) hatten 21% der Verwandten epileptische Anfälle, Verwandte ersten und zweiten Grades machten zusammen 15% aus. Es wird ein generationsabhängiges Erkrankungsrisiko vermutet (Janz et al., 1989): Von einem Index-Patienten aus betrachtet sind nur 3,4% der Eltern erkrankt, 5,0% der Geschwister und 6,6% der Kinder von JME-Patienten. Geschwister von Patientinnen haben ein zwei- bis dreifach erhöhtes Erkrankungsrisiko. Töchter von JME-Patienten erkranken drei Mal häufiger als Söhne. Laut Pal et al. (2006) sind Mütter von Patienten signifikant häufiger betroffen als Väter.

In Hinblick auf die Syndromübereinstimmung hatten bei Janz et al. (1989) ein Drittel der betroffenen Verwandten ersten Grades eine JME und ein Viertel eine Absencen-Epilepsie. Damit traten die JME bei Verwandten ersten Grades 20 Mal häufiger und Absencen-Epilepsien 10 Mal häufiger auf als in der Normalbevölkerung. Auch Marini et al. (2004) stellten eine hohe Konkordanz des epileptischen Syndroms bei Verwandten ersten Grades mit dem des Patienten fest und beobachteten eine JME bei 27% und Absencen-Epilepsien bei 16% der Familienmitglieder. Aus dem häufigen Auftreten von idiopathischen generalisierten Epilepsiesyndromen, insbesondere der JME, bei nahen Verwandten von JME Patienten schlussfolgerten sie, dass alle vier IGE-Syndrome genetische Komponenten teilen, aber auch jedes für sich genetische Spezifität besitzen müsse.

Molekulargenetische Untersuchungen

In wenigen, großen JME-Familien konnte ein monogenetischer autosomal-dominanter (Delgado-Escueta et al., 1990) oder autosomal-rezessiver (Panayiotopoulos & Obeid, 1989) Vererbungsmodus festgestellt werden. In der Regel wird jedoch ein multifaktorielles, komplexes Vererbungsmodell angenommen (Zifkin et al., 2005).

Aufgrund der Überlappung der einzelnen IGE-Syndrome wurden molekulargenetische Untersuchungen der JME im Kontext anderer idiopathischer Epilepsiesyndrome durchgeführt. In Linkage-Analysen ergaben sich Suszeptibilitätsloci in folgenden chromosomalen Regionen: 6p21.3 (Greenberg et al., 2000), 15q14 (Elmslie et al., 1997), 5q34 (Cossette et al., 2002), 6p12 (Serratos al., 1996; Greenberg et al., 1988; Durner et al., 2001).

Mutationen der Gene CLCN2, EFHC1 und GABRA1 wurden als seltene Ursache im Rahmen eines monogenetischen Vererbungsmusters identifiziert:

In einer deutschen Familie fanden Haug et al. (2003) mehrere Mutationen des *CICN2*-Gens auf 3q, das einen spannungsabhängigen Chloridionenkanal verschlüsselt und zu Veränderungen der neuronalen Erregbarkeit führt. Serratos et al. (1996) wiesen unter Annahme eines autosomal-dominanten Erbganges mit einer Penetranz von 70% Linkage für Chromosom 6p12 nach. Pinto et al. (2004) konnten in niederländischen JME-Familien ebenfalls eine Assoziation zur Region 6p11-12 feststellen, die als EJM1 bekannt ist. Auf diesem Genlocus identifizierten Suzuki et al. (2004) in JME-Familien aus Mexiko und Belize Mutationen des Myoclonin/EFHC1-Gens, das an Apoptose-Prozessen beteiligt ist. Weitere Mutationen des EFHC1-Gens wurden einige Jahre später in Mexiko und Japan (Medina et al., 2008) nachgewiesen. Annesi und Mitarbeiter (2007) konnten die Mutationen des EFHC1-Gens auch in drei von 27 italienischen autosomal-dominanten JME-Familien reproduzieren. Cossette et al. (2002) fanden in einer französisch-kanadischen Familie mit autosomal-dominant vererbter JME eine Assoziation zu Chromosom 5q34. Die Betroffenen wiesen eine Missense Mutation des *GABRA1*-Gens auf, das die $\alpha 1$ -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors kodiert.

Zusätzlich ergaben sich in weiteren Assoziationsstudien positive Linkage-Analysen für singuläre Nukleotid-Polymorphismen (SNPs) des *BRD2*-Gens auf 6p21.3 (Pal et al., 2003) und des *Connexin-36*-Gens auf 15q14 (Mas et al., 2004; Hempelmann et al., 2006). *Connexin-36* ist an der Synchronisierung neuronaler Netzwerke beteiligt. Anhand molekulargenetischer Untersuchungen an südindischen JME-Familien vermuteten Vijai et al. (2003), dass ein Polymorphismus eines Kaliumkanal-Gens (*KCNQ3*, 8q24) zur Erkrankung in diesen Familien prädisponieren könnte.

1.1.7 Klinisches Bild der JME

Anfallsformen

Das Hauptmerkmal der JME sind die myoklonischen Anfälle. Sie treten typischerweise morgens fünf bis 30 Minuten nach dem Erwachen auf, besonders nach wenig Schlaf und plötzlichem Erwecken. Es kann auch nach einem Mittagsschlaf zu Myoklonien kommen. Ein zweiter Häufigkeitsgipfel ist der sogenannte „Feierabendpeak“ abends in der Phase der Entspannung. Nur selten treten Myoklonien isoliert während des Tages auf. Die Myoklonien sind von kurzer Dauer, sie können einzeln oder salvenartig mit zwei bis vier Stößen auftreten. Meistens sind sie beidseitig, symmetrisch und arrhythmisch. Betroffen sind vor allem der Schultergürtel und die Arme, seltener die Beine und der Kopf. Sie erfassen immer ganze Gliedmaße, nie einzelne Muskeln oder Muskelgruppen (Janz & Christian, 1957). Elektromyographische Ableitungen weisen daraufhin, dass zusätzlich Bauch-, Bein- und paravertebrale Muskulatur beteiligt sind

(Janz & Christian, 1957). In Videoanalysen prädominieren proximale Muskeln (Oguni et al., 1994). In der Regel bleibt das Bewusstsein erhalten, manche Patienten schildern eine kurze Benommenheit. Tsuboi (1977) zufolge treten die myoklonischen Anfälle je zu einem Viertel mehrmals täglich, mehrmals wöchentlich, mehrmals monatlich und einmal monatlich oder seltener auf. Ein Petit mal Status ist selten (2% bei Genton et al., 2000). Nur bei 8,8% (Genton et al., 2000) sind Myoklonien die einzige Anfallsform.

90-95% der JME-Patienten haben (Renganathan & Delanty, 2003) generalisierte tonisch-klonische Anfälle (GTKA). Der erste generalisierte tonisch-klonische Anfall führt häufig zum ersten Arztbesuch und zur Diagnosestellung einer JME, auch wenn die Myoklonien schon länger zuvor bestanden. Meistens handelt es sich um einen Aufwach-Grand Mal. Manchmal werden die großen Anfälle von heftigen Myoklonien eingeleitet. Absencen treten bei etwa 10 bis 40% der Patienten auf (Janz, 1969; Panayiotopoulos et al., 1989; Renganathan & Delanty, 2003). Sie beginnen etwa 4,5 Jahre früher als die Myoklonien. Charakteristisch sind seltene, nicht-pyknoleptische Absencen ohne Automatismen (Panayiotopoulos et al., 1989).

Auslösefaktoren

Laut Janz & Christian (1957; Seite 356) wird der erste Anfall häufig durch „ungewohnten Schlafmangel und plötzliches Gewecktwerden oder einen Alkoholexzess“ ausgelöst. In der Literatur ist Schlafentzug der häufigste Anfallsauslöser mit 78 bis 84%, gefolgt von Stress (70%), starkem Alkoholkonsum (51%), vorzeitigem Gewecktwerden, übereiligem Aufstehen und Erschöpfung (Janz & Christian, 1957; Vijai et al., 2003). Bei manchen Frauen ereignen sich die Anfälle in Abhängigkeit von ihrer Menstruation (47,4% der Frauen bei Montalenti et al., 2001). Bei wenigen Patienten (5%) führt Photostimulation in Form von intensiver Sonneneinstrahlung, Flackerlicht, Fernsehen oder Videospiele zu Anfällen. Auch Drogenkonsum und -entzug, sowie die Einnahme psychotroper Substanzen werden als mögliche Faktoren erwähnt (Genton et al., 2000). Inoue et al. (2000) stellten bei einigen Patienten eine Assoziation der Anfälle mit der Bewältigung komplexer mental-motorischer Aufgaben fest.

Differentialdiagnose

Am häufigsten muss Impulsiv-Petit mal von Schreck- und Einschlafzuckungen unterschieden werden. Sie sind physiologisch und situativ gebunden. Anders als die JME bevorzugen sie oft eine Körperhälfte und das EEG zeigt keine epilepsietypischen Veränderungen (Janz & Christian, 1957). Außerdem können Zuckungen auch bei anderen Epilepsieformen auftreten, die sich aber hinsichtlich klinischer und elektroencephalographischer Merkmale gut unterscheiden lassen: Myoklonisch-astatische Anfälle beginnen im Gegensatz zur JME bereits im Kindesalter. Eine myoklonische Absencen-Epilepsie zeichnet sich durch die ictale Bewusstseinsstörung, typische EEG-Veränderungen und höhere Anfallsfrequenz als bei der JME aus. Bei photosensitiver Epilepsie sind die auftretenden Myoklonien streng an entsprechende Auslösefaktoren, wie Flackerlicht und Fernsehen, gebunden. Die progressiven Myoklonusepilepsien sind durch typische EEG-Veränderungen und ungünstigen Verlauf charakterisiert (Janz & Durner, 1997), können jedoch im Anfangsstadium mit einer JME verwechselt werden.

Therapie und Prognose

Lebensstil

Wie bereits erwähnt, haben spezifische Auslösefaktoren einen großen Einfluss auf die Anfallsfrequenz dieses Syndroms. Schlafentzug und Alkoholexzesse sollten vermieden werden. Photosensitive Patienten müssen über entsprechende Trigger und Vermeidungsstrategien informiert werden. Die meisten Patienten benötigen eine pharmakologische Therapie.

Pharmakologische Sensitivität

Die JME besitzt eine hohe pharmakologische Sensitivität, d.h. sie lässt sich mit einigen Antikonvulsiva sehr gut behandeln, andere erhöhen die Anfallsfrequenz (Genton et al., 2000). Laut der aktuellen Leitlinien der International League Against Epilepsy (Glauser et al., 2006) sind Lamotrigin, Valproat, Levetiracetam, Topiramal und Zonisamid bei neu diagnostizierter JME wirksam. In Klasse vier Studien haben sich Hinweise auf eine Verschlechterung der Anfallskontrolle unter Therapie mit Carbamazepin, Gabapentin, Oxcarbazepin, Phenytoin und Phenobarbital und Vigabatrin ergeben. Ebenso kann Lamotrigin die Myoklonien bei JME verstärken. Häufig werden Valproinsäure und Lamotrigin als Medikamente erster Wahl empfohlen. In einer Übersichtsarbeit führt Valproinsäure zu einer Anfallsfreiheit bei 54-93% der Patienten (Hitiris & Brodie, 2005), nach Genton et al. (2000) besteht eine Anfallskontrolle für mindestens ein Jahr bei 84,5-86%.

Prognose

Nach Janz & Durner (1997) wird die Prognose maßgeblich vom Zeitpunkt der Diagnose bestimmt. Ihrer Erfahrung nach sind Patienten, deren Anfälle schlecht zu kontrollieren sind, im Durchschnitt neun Jahre länger erkrankt als anfallsfreie Patienten. JME-Patienten sprechen gut auf Antikonvulsiva an (ILAE, 1989), jedoch empfiehlt sich ein Absetzen der Medikamente auch bei seit Jahren bestehender Anfallsfreiheit nicht. Die Rückfallquote in den folgenden zwei Jahren nach Absetzen beträgt in mehreren Studien über 90% (Schmidt, 2000). Rezidivanfälle ereignen sich laut einer Untersuchung von Sokic et al. (2007) bei 70,5% aller Patienten nach ca. zwei bis drei Jahren Anfallsfreiheit. In der Regel sind das Absetzen der antikonvulsiven Medikation und Schlafentzug die entscheidenden Auslöser. Wahrscheinlich spielt auch die Anfallsform eine prognostische Rolle. Laut Janz et al. (1983) haben Patienten, die nur Myoklonien erfahren, eine bessere Prognose.

1.1.8 Schlaf-Wach-Verhalten, Persönlichkeitsprofil und psychiatrische Komorbidität

Schlaf-Wach-Verhalten

Janz untersuchte die Beziehung von Anfällen und Schlaf-Wach-Verhalten (1962). Seiner Meinung nach ließen sich alle untersuchten Epilepsien in folgende Gruppen unterteilen: Aufwach-Epilepsien, Schlaf-Epilepsien und diffuse Epilepsien. Die Juvenile Myoklonische Epilepsie fiel mit 96% in die Kategorie der Aufwach-Epilepsien. Das von Janz (1962) beschriebene typische Schlaf-Wach-Verhalten des Späteinschlafens und Spätaufwachens der Patienten mit Aufwach-Epilepsie ähnelt dem der JME-Patienten (Janz & Christian, 1957; Seite 358-359): Die Patienten wachen morgens „beschwerlich“ auf, kommen erst langsam zu sich und sind lange „schlaftrunken“. Nach eigenen Angaben benötigen sie viel Schlaf. Laut Janz (1962) verkennen die Patienten aber, dass sie spät zu Bett gehen und deswegen morgens länger schlafen, d.h. es kommt zu einer Verschiebung der Schlafzeiten innerhalb des Tagesablaufs. Dementsprechend passt sich auch die tagesperiodische Leistung der Patienten an. Pung et al. (2006) führten eine erste standardisierte Untersuchung des Schlaf-Wach-Verhaltens bei JME-Patienten und Individuen mit einer Temporallappenepilepsie (TLE) durch. Letztere gilt als typischer Vertreter der Schlafepilepsien. Anhand eines Fragebogens zur „Morgen-Abend-Typ-Bestimmung“ nach Horne & Oesterberg (1976) wurde neben dem Schlaf-Wach-Verhalten auch der tagesperiodische Lebensstil untersucht. Wie vermutet, ordneten JME-Patienten sich eher als „Abendtyp“ ein, während TLE-Patienten sich als „Morgentyp“ bezeichneten. In der

Gesamtbewertung waren unter den JME-Patienten signifikant mehr „Abendtypen“, während sich unter den TLE-Patienten signifikant mehr „Morgentypen“ befanden.

Persönlichkeitsprofil und psychiatrische Komorbidität

Janz & Christian (1957; Seite 359-360) beschrieben anekdotisch ein ihrer Ansicht nach charakteristisches Persönlichkeitsprofil bei JME-Patienten: Ihr Verhalten ist durch „Unstetigkeit, Haltlosigkeit, Genusssucht und Gleichgültigkeit ihrer Krankheit gegenüber“ gekennzeichnet. Sie besitzen „einen Mangel an Zielstrebigkeit und Ausdauer“. Sie geben sich oft „betont großspurig und selbstsicher“, haben aber im Grunde „ein labiles Selbstbewusstsein“. „Ihre Stimmung und Affekte wechseln rasch und oft.“ Sie sind „leichtgläubig“, „unzuverlässig“ und „suggestibel“. Diese Beobachtungen wurden jedoch nicht mit standardisierten Verfahren überprüft.

Erste standardisierte Untersuchungen zu Persönlichkeitsmerkmalen unternahmen Lund (1976) und Bech (1976). Lund (1976) führte an JME-Patienten und Patienten mit idiopathischem Grand mal eine psychologisch-soziologische Studie durch. Beide Gruppen waren im Vergleich zur Normalbevölkerung in der niedrigsten Sozialgruppe überrepräsentiert. Die Epilepsiepopulationen unterschieden sich nicht hinsichtlich Intelligenzniveau und Schul- und Berufsausbildung. In der JME-Gruppe waren Erwerbsminderung, Erwerbsunfähigkeit und/oder Inanspruchnahme von Invalidenrenten tendenziell häufiger. JME-Patienten fühlten sich im Vergleich zur anderen Epilepsie-Gruppe eher diskriminiert und berichteten signifikant häufiger über Kontaktschwierigkeiten. 12 der 33 JME-Patienten wurde eine „Charakterneurose“ zugesprochen, diese Diagnose wurde in der Kontrollgruppe jedoch nicht gestellt. Entsprechend der Darstellung bei Janz & Christian (1957) waren Haltlosigkeit, mangelnde Ausdauer, emotionale Instabilität, Wechsel zwischen selbstbewusstem Auftreten und ängstlicher misstrauischer Hemmung typisch. Bei den Patienten war die Charakterneurose mit einer geminderten Erwerbsfähigkeit assoziiert. Bech (1976) untersuchte Persönlichkeitsmerkmale unter anderem bei Individuen mit JME. Dabei hatten die JME-Patienten im Vergleich zu anderen Gruppen häufiger Merkmale einer emotional instabilen Persönlichkeit.

In einer Studie zur psychiatrischen Komorbidität stellten Perini et al. (1996) anhand von Selbstbeurteilungsskalen einen höheren Anteil an ängstlichen Persönlichkeitszügen bei JME-Patienten fest. Insbesondere im weiteren Verlauf der Erkrankung treten depressive Verstimmungen, Angstsymptome und Rückzugtendenzen im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich häufiger auf (Plattner et al., 2007). Ein hoher Anteil an Depression und

Angsterkrankungen wurde auch von De Araujo Filho et al. (2007) beobachtet. Bei Genton et al. (2000) überraschte ein hoher Anteil an Persönlichkeitsstörungen (14%) in einer JME-Population. In Folgestudien wurden bei den Patienten insbesondere Persönlichkeitsstörungen des Cluster B (histrionisch, Borderline, passiv-aggressiv) signifikant häufiger diagnostiziert als bei gesunden Kontrollen (Plattner et al., 2007; De Araujo Filho et al., 2007).

1.2 Neuropsychologische Grundlagen

1.2.1 Das prospektive Gedächtnis – Begriffsbestimmung und Alltagsrelevanz

Der Begriff des prospektiven Gedächtnisses umfasst die Bildung von Handlungsintentionen, deren Ausführung erst zu einem späteren Zeitpunkt möglich und/oder erwünscht ist. Synonym wird entsprechend auch von der Ausführung verzögerter Intentionen gesprochen. Prospektiven Gedächtnisleistungen wird eine hohe Alltagsrelevanz beigemessen, sie sind beispielsweise unabdingbar für die Einhaltung von Terminen oder die regelmäßige Tabletteneinnahme. In einer zweijährigen Untersuchung von Kliegel und Martin (2003) wurden gesunde Teilnehmer dazu befragt, welche drei relevanten Gedächtnisprobleme innerhalb der letzten Woche aufgetreten seien. Bei 62% der Teilnehmer war dabei mindestens einmal eine Schwierigkeit bei der Ausführung geplanter Intentionen aufgetreten. Bei Patienten mit erworbener Hirnschädigung verhindern eingeschränkte prospektive Gedächtnisleistungen eine erfolgreiche Alltagsbewältigung (Kinsella et al., 1996). Damit ist die Fähigkeit zur erfolgreichen Ausführung verzögerter Intentionen ein wichtiger Prädiktor für die selbständige Lebensführung dieser Patienten (Thöne-Otto & Walter, 2001).

Ein grundlegendes theoretisches Modell prospektiver Gedächtnisleistungen (Ellis, 1996) beschreibt einen mehrphasigen komplexen Prozess (vgl. Abbildung 1).

Die erste Phase umfasst die Intentionsbildung, d.h. die Planung der Handlungen, die zu einem späteren Zeitpunkt ausgeführt werden sollen. Dabei wird neben dem Handlungsinhalt („was“) und der Intention („dass“) auch der Abrufkontext („wann“) enkodiert. Die Abrufbedingung, die, wird sie wieder erkannt, zur Initiierung der Handlungsausführung führt, kann entweder ereignisbasiert oder zeitbasiert sein. Ereignisbasiert meint dabei, dass ein konkreter Abrufreiz in der Umgebung zur Intentionsausführung führt (z.B. Obst einkaufen, wenn ich am Supermarkt vorbei komme), wohingegen ein solcher Reiz bei einer zeitbasierten prospektiven Gedächtnisleistung fehlt. Hierbei muss vielmehr zu einem bestimmten Zeitpunkt bzw. nach einem bestimmten Zeitintervall (z.B. nach 20 Minuten die Pizza aus dem Ofen nehmen) der Abruf der Intention und des Handlungsinhaltes durch das Individuum selbst initiiert werden.

An die erste Phase schließt sich ein mehr oder weniger langes Retentionsintervall an, während dessen die Intention aufrechterhalten werden muss (Phase 2, Intentionsretention). Inwieweit der jeweilige Abrufkontextes tatsächlich auch das Erinnern der Intention befördert, ist insbesondere davon abhängig, wie gut die Umgebung auf die Abrufsituation hin überwacht wird (Kliegel et al., 2004). Damit die intendierte Handlung in Phase 3 korrekt initiiert werden kann, ist es nötig, die Intention im Zusammenhang mit dem Abrufkontext und dem Inhalt der Absicht zu erinnern. In der letzten Phase (Phase 4), die die eigentliche Ausführung der Intention beinhaltet, müssen laufende Handlungen unterbrochen werden sowie adäquate Handlungsschritte definiert und zielführend aneinandergereiht werden. Zuletzt erfolgt schließlich eine Evaluation (Phase 5) der ausgeführten Handlung. War die Durchführung erfolgreich, wird die Intention gelöscht. Bei Misserfolg wird eine neue Intention generiert bzw. diese ganz fallen gelassen.

Anhand dieses Phasenmodells wird deutlich, dass, anders als bei retrospektiven Gedächtnisleistungen, eine erfolgreiche prospektive Gedächtnisleistung die aktive Aufrechterhaltung der Intention über einen bestimmten Zeitraum, der i.d.R. durch andere Aktivitäten gefüllt ist, erforderlich macht. Auch hinsichtlich der Handlungsinitiierung unterscheiden sich beide Gedächtnisfunktionen: Bei retrospektiven Gedächtnisleistungen wird der Abruf eines Gedächtnisinhalts zumeist durch externe Stimuli, beispielsweise eine konkrete Frage oder Anforderung, ausgelöst. Prospektive Gedächtnisaufgaben erfordern einen selbstständigen Intentionsabruf bei Erkennen des Abrufkontextes durch das Individuum sowie nachfolgend eine aktive Unterbrechung laufender Handlungen.

Trotz dieser Unterschiede wird angenommen, dass eine erfolgreiche prospektive Gedächtnisleistung neben der prospektiven Komponente (v.a. Planung der Handlung, Aufrechterhaltung der Intention, Überwachen der Umwelt auf den ausfahrungsrelevanten Kontext hin und Initiierung der intendierten Aktion) auch eine retrospektive Komponente beinhaltet, die sich auf das Behalten des Inhaltes der Intention bezieht (Einstein & McDaniel, 1990). Mittlerweile gilt als sicher, dass die retrospektive Komponente eine Gedächtnisfunktion im „klassischen“ Sinne darstellt, das heißt also gebunden ist an Strukturen der Temporomesialregion, während die prospektive Komponente in erster Linie von intakten Exekutivfunktionen abhängt.

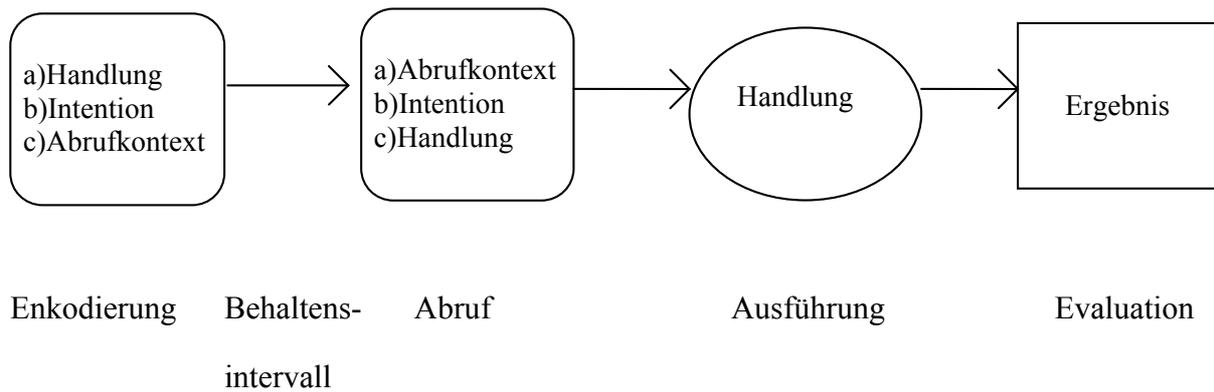


Abbildung 1. Phasenmodell prospektiven Erinnerns nach Ellis (1996)

1.2.2 Der Einfluss von Exekutivfunktionen auf das prospektive Gedächtnis

Exekutivfunktionen beinhalten mentale Prozesse höherer Ordnung, die eine flexible Koordination von Einzelprozessen gewährleisten (Elliot, 2003), damit ein bestimmtes Handlungsziel erreicht wird. In aktuellen Arbeitsgedächtnismodellen (Jonides et al., 2003) dienen sie der Manipulation kurzfristig gehaltener Informationen zur erfolgreichen Bewältigung einer Aufgabe. Somit sind sie insbesondere zur raschen Verhaltensoptimierung im Rahmen neuartiger und unerwarteter Situationen unentbehrlich.

Baddeley (1986) geht in seinem Arbeitsgedächtnismodell noch von einer „zentralen Exekutiven“ aus, die als Kontroll- und Manipulationssystem für kurzfristig gehaltene Informationen dient. Der Kurzzeitspeicher gewährleistet dabei die aktive Erhaltung einer begrenzten Informationsmenge, die dann im Rahmen der „zentralen Exekutive“ weiterverarbeitet wird. Baddeley unterscheidet einen Speicher für verbale Informationen („phonologische Schleife“) und einen für visuell-räumliche Informationen („visuell-räumlicher Notizblock“). Die „zentrale Exekutive“ entspricht laut Baddeley (2002) in etwa der Kontrollinstanz in Norman & Shallice (1986) Modell zur Funktionsweise von Exekutivfunktionen. In diesem Modell werden Handlungs- und Denkprozesse gewöhnlich durch bestimmte äußere Trigger angestoßen und laufen dann nach mehr oder weniger immer gleichen, automatisierten Schemata ab. Konkurrieren dabei zwei Handlungsschemata miteinander, entscheidet ein automatischer Konfliktlösungsprozess, welche Handlung Priorität hat. Dadurch wird ein reibungsloser Handlungsablauf gewährleistet. Dieses Modul wird als „Contention Scheduling (CS)“ bezeichnet. Demgegenüber steht das übergeordnete „Supervisory Attentional System“ (SAS). Es

ist unabhängig von automatischen Reaktionsmustern und tritt in Aktion, sobald neue Situationen auftreten, die Planungsschritte oder Entscheidungen fordern, die nicht den automatisierten Handlungsschemata entsprechen.

Mittlerweile wurde das Konzept einer „zentralen Exekutive“ aufgegeben, da sowohl Ergebnisse aus Studien zur funktionellen Bildgebung als auch Studien mit hirngeschädigten Patienten auf ein komplexes System aus mehreren voneinander abgrenzbaren Exekutivfunktionen hinweisen (z.B. Smith & Jonides, 1999, Swartz et al., 1994, Jonides et al., 2003). Dabei variieren die jeweils postulierten Exekutivfunktionen in Art und Anzahl zwischen den Studien, als zentral haben sich jedoch zwischenzeitlich folgende Prozesse herauskristallisiert:

- Selektion und Inhibition: Die Fokussierung der Aufmerksamkeit auf relevante Informationen unter Vernachlässigung irrelevanter Informationen
- Aufgabenmanagement und -wechsel: Die Koordination der Informationsverarbeitung und die Umstellfähigkeit zwischen verschiedenen Aufgaben
- Handlungsplanung: Das Generieren eines oder mehrerer Handlungsschritte, die zum Erreichen eines Ziels notwendig sind.

Funktionsanatomisch sind Exekutivfunktionen in hohem Maße assoziiert mit Strukturen des präfrontalen Kortex, wobei eine konkrete Zuordnung einzelner Exekutivfunktionen zu umschriebenen Arealen des präfrontalen Kortex zwar postuliert wird, funktionell bildgebende Studien jedoch gleichzeitig beträchtliche Überlappungen zwischen den verschiedenen Funktionen zeigen (Übersicht bei McDonald et al., 2006). Da Störungen regelhaft auch bei Schädigungen subkortikaler Strukturen, insbesondere des Thalamus und der Basalganglien, zu beobachten sind, wird von einer Organisation der Exekutivfunktionen in fronto-thalamo-striato-frontalen Netzwerken ausgegangen (Elliot, 2003).

Funktionelle Bildgebungsstudien weisen darauf hin, dass neben Exekutivfunktionen auch prospektive Gedächtnisleistungen an den präfrontalen Kortex gebunden sind (Simons et al., 2006). Gestützt wird diese Annahme durch Einzelfallberichte von Patienten mit erworbenen frontalen Hirnläsionen, die Störungen prospektiver Gedächtnisleistungen zeigen (Sgaramella et al., 2000), sowie durch experimentelle neuropsychologische Untersuchungen. So untersuchten McDaniel et al. (1999) den Einfluss von Exekutivfunktionen und retrospektiver Gedächtnisleistungen auf das prospektive Gedächtnis. Dabei wurden gesunde ältere Probanden auf der Basis ihrer „frontalen“ bzw. „hippocampalen“ Leistungen in vier Gruppen eingeteilt: Probanden mit niedrigem oder hohem „hippocampalen“ Score sowie solche mit niedrigem oder

hohem „frontalen“ Score. Es zeigte sich, dass ein hoher „frontaler“ Score mit guten prospektiven Gedächtnisleistungen assoziiert war und zwar unabhängig vom „hippocampalen“ Score. Umgekehrt ging ein niedriger „frontaler“ Score mit schlechteren prospektiven Gedächtnisleistungen einher, wobei auch hier das „hippocampale“ Funktionsniveau keinen Einfluss hatte. Kliegel et al. (2002) konnten in einem an Ellis Phasenmodell (1996) orientierten Paradigma an 80 gesunden Probanden zeigen, dass die Leistungen in den Phasen Intentionsbildung, -initiierung und -ausführung am besten durch die Ergebnisse in Verfahren zur Untersuchung von Exekutivfunktionen vorhersagbar waren. In einer vorangegangenen Studie (Kliegel et al., 2000) waren bereits mögliche Einflussfaktoren auf verschiedene Phasen des prospektiven Erinnerns bei jungen und älteren Probanden untersucht worden. Hier hatte sich gezeigt, dass in der Phase der Intentionsbildung die Fähigkeit zur Handlungsplanung einen entscheidenden Einfluss auf die Komplexität der Intention hatte. Intentionsinitiierung und -ausführung waren dagegen abhängig von Arbeitsgedächtnisleistungen und einer intakten Inhibitionsfähigkeit.

Auch wenn Exekutivfunktionen eine entscheidende Rolle bei der erfolgreichen Ausführung prospektiver Gedächtnisaufgaben zukommt, spielt die retrospektive Gedächtnisleistung eine basale Rolle. So zeigten Sgaramella und Mitarbeiter (2000) bei sechs Patienten mit einer Herpes Simplex Enzephalitis und unterschiedlich schwer ausgeprägten mnestischen Defiziten und Exekutivfunktionsstörungen unterschiedliche Störungsmuster in der Ausführung prospektiver Gedächtnisaufgaben. Patienten mit isolierter anterograder Gedächtnisstörung konnten zwar Intentionen bilden, vergaßen dann jedoch deren Inhalt (Versagen der retrospektiven Komponente). Patienten mit isolierten Störungen der Exekutivfunktionen konnten sich zu einem späteren Zeitpunkt an den Inhalt der Intention erinnern, hatten jedoch vergessen, diese korrekt auszuführen (Versagen der prospektiven Komponente). Drei Patienten konnten weder zielführende Intentionen bilden noch sich später erinnern, dass sie etwas hätten tun sollen (Versagen beider Komponenten). Damit lässt sich zusammenfassend sagen, dass basale retrospektive Gedächtnisleistungen eine notwendige Bedingung prospektiver Gedächtnisleistungen sind. Sind diese Voraussetzungen gegeben, haben Exekutivfunktionen allerdings für die erfolgreiche Ausführung verzögerter Intentionen eine entscheidende Bedeutung.

1.2.3 Das Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen bei JME-Patienten

Arbeitsgedächtnisdefizite bei JME-Patienten wurden zuerst von Swartz et al. (1994) beschrieben. Sie untersuchten JME-Patienten, Patienten mit einer Frontallappenepilepsie (FLE) und gesunde Kontrollpersonen mittels eines visuellen Arbeitsgedächtnisparadigmas. Dabei wurden den Probanden zunächst abstrakte, einfarbige Bilder gezeigt. Nach einem zeitlichen Abstand von 100msek. („Immediate match to sample“, IMS) bzw. 8000msek. („Delayed match to sample“, DMS) wurde dann ein zweites Bild präsentiert und die Teilnehmer sollten entscheiden, ob es sich dabei um identische Abbildungen handelte oder nicht. Während in der kurzen Interstimulusintervallbedingung in erster Linie Aufmerksamkeit und Motivation erfasst wurden, diente die zweite Bedingung der Erfassung visueller Arbeitsgedächtnisleistungen. Die FLE-Gruppe erzielte in beiden Bedingungen schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe, was einerseits als Ausdruck einer basalen Aufmerksamkeitsstörung, andererseits jedoch als eine Störung des Arbeitsgedächtnisses selbst gewertet wurde. Die JME-Patienten erzielten in der IMS-Bedingung vergleichbare Ergebnisse wie die Kontrollgruppe. In der DMS-Aufgabe war ihre Leistung hinsichtlich Fehleranzahl und Reaktionszeiten zwischen der der Kontroll- und der FLE-Gruppe angesiedelt. Im Gruppenvergleich ließ sich dieses Ergebnis nicht mit epileptischer Aktivität im EEG, Anfallsfrequenz oder unerwünschten Medikationseffekten erklären. Die Autoren folgerten, dass das Arbeitsgedächtnisdefizit der JME-Patienten auf ähnliche Funktionsdefizite des präfrontalen Kortex zurückzuführen sei wie in der FLE-Gruppe. In einer weiterführenden ¹⁸FDG-PET-Studie mit gleichem Design (Swartz et al., 1996) zeigten die JME-Patienten behavioral erneut eine schlechtere Leistung in der Arbeitsgedächtnisaufgabe als die gesunde Kontrollgruppe. Gleichzeitig hatten die Epilepsiepatienten in der Ruhebedingung im Vergleich zu den Kontrollprobanden eine verminderte Glukoseaufnahme im dorsolateralen präfrontalen Kortex. Während der Aufgabenbearbeitung kam es bei den Kontrollpersonen zu einem Anstieg der PET-Aktivierung in dieser und auch anderen Hirnregionen (prämotorisch und frontobasal), der bei den JME-Patienten ausblieb. Diese zeigten stattdessen eine erhöhte Glukoseaufnahme im medialen Temporallappen, der lateralen Orbitalregion und dem Hirnstamm, die von den Autoren im Sinne eines Kompensationsmechanismus für die verminderte Aktivierung der frontalen Hirnregionen interpretiert wurde. Zusammenfassend unterstreichen diese Ergebnisse die Annahme eines „hypofrontalen Zustandes“ (Swartz et al., 1996, S.1209), d.h. einer verminderten Frontalhirnaktivierung bei JME-Patienten.

Neben Arbeitsgedächtnisdefiziten wurden auch Einbußen unterschiedlicher Ausprägung für spezifische Exekutivfunktionen beschrieben. So zeigten mehrere Autoren in erster Linie

Einschränkungen der Handlungsplanung und der mentalen Flexibilität (Devinsky et al., 1997, Kopp, 2006, Sonmez et al., 2004, Piazzini et al., 2008). Sonmez et al. (2004) fanden darüber hinausgehend eine erhöhte Interferenzanfälligkeit bei JME-Patienten. Neben diesen Störungen höherer kognitiver Leistungen wurde eine herabgesetzte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit beschrieben (Kopp, 2006; Devinsky et al., 1997; Pascalicchio et al., 2007), wobei unklar blieb, inwieweit es sich um ein primäres Defizit oder aber um einen unerwünschten Effekt der antiepileptischen Medikation handelte.

Anekdotisch beschrieben bereits Janz & Christian (1957, S.357f) Merkmale im Verhalten von JME-Patienten, die eher an Beeinträchtigungen prospektiver Gedächtnisleistungen denken lassen, als an mangelnde Compliance: „[...] sie versprechen mehr als sie halten. [...] Sie beteuern zwar bereitwillig, sich an alle Vorschriften zu halten, versäumen es aber gern, sich wieder vorzustellen oder die Tabletten regelmäßig einzunehmen.“

1.2.4 Neuroanatomische Korrelate defizitärer Frontalhirnfunktionen bei JME-Patienten

Für die oben beschriebenen Veränderungen auf Verhaltensebene fanden sich auch neuropathologische und funktionell-anatomische Korrelate. Entsprechend der Definition idiopathisch generalisierter Epilepsien der ILAE (1989) sind Routine-MRT-Untersuchungen bei JME-Patienten unauffällig. Bereits Meencke & Janz (1984) stellten anhand von post mortem Untersuchungen bei acht JME-Patienten jedoch strukturelle kortikale Veränderungen fest, die sie als „Mikrodysgenesien“ bezeichneten. Die Daten waren zum damaligen Zeitpunkt höchst umstritten (Lyon & Gastaut, 1985). Erst mit Hilfe quantitativer MRT-Volumenmessungen konnten Woermann et al. (1998) bei Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie subtile weit verbreitete zerebrale Strukturveränderungen der grauen Substanz belegen. Einige JME-Patienten wiesen im Vergleich zu Kontrollpersonen eine Zunahme der grauen Substanz im mesiofrontalen Kortex bei gleichzeitiger Verringerung der weißen Substanz auf (Woermann et al., 1999), so dass sich hier durchaus die von Meencke & Janz beschriebenen Mikrodysgenesien abbilden könnten. Eine voxel-basierte morphometrische Untersuchung an insgesamt 44 JME-Patienten zeigte eine Zunahme der grauen Substanz frontobasal (Betting et al., 2006). Tae et al. (2008) fanden in einer kortikalen Volumenmessung bei 19 JME-Patienten im Vergleich zu 18 gesunden Kontrollpersonen eine Dickeminderung der frontalen und temporalen grauen Substanz, die sie als Ausdruck einer Atrophie werteten.

Mehrere funktionelle Bildgebungsstudien weisen darüber hinaus auf dysfunktionale Neuronenverbindungen innerhalb des mesiofrontalen sowie zwischen kortikalen und subkortikalen Strukturen hin. Koeppe et al. (1997) zeigten in einer PET-Untersuchung eine

erhöhte GABA_A-Rezeptordichte bei JME-Patienten im frontalen Kortex, Thalamus und Kleinhirn, die mit einer erhöhten Neuronendichte korrelierte und somit die Theorie einer Dysplasie der grauen Substanz unterstützt.

Savic et al. (2000) bestimmten die Konzentration des mitochondrialen Metabolits N-Acetyl Aspartat (NAA) in der Präfrontalregion bei JME-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Eine niedrigere Konzentration von NAA bei den Patienten führte die Autoren zu der Annahme einer spezifisch mitochondrialen oder auch allgemein neuronalen Dysfunktion und/oder neuronaler Läsionen. 2004 verglichen Savic et al. bei JME-Patienten, Patienten mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (GTKA) und gesunden Kontrollpersonen ebenfalls die NAA-Konzentration in umschriebenen Hirnregionen, diesmal jedoch in Verbindung mit einem Verfahren zur Erfassung von Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit: Eine frontale Verminderung der NAA-Konzentration wiesen lediglich JME-Patienten auf und auch hier nur diejenigen, die in den neuropsychologischen Verfahren eine verminderte Leistung zeigten.

MR-Spektroskopie-Studien (Mory et al., 2003; Bernasconi et al., 2003) weisen über die Veränderungen in frontalen Hirnregionen hinaus auf eine thalamische Dysfunktion bei JME-Patienten hin. Somit könnte es sich bei der JME um eine Epilepsieform handeln, die über thalamo-fronto-kortikale Netzwerke vermittelt wird.

1.2.5 Prospektive Gedächtnisleistungen bei JME-Patienten

Sowohl die Störungen von Exekutivfunktionen, als auch die eben oben beschriebenen strukturellen und funktionellen Veränderungen des präfrontalen Kortex bei JME-Patienten lassen Beeinträchtigungen prospektiver Gedächtnisleistungen in diesem Patientenkollektiv als nahe liegend erscheinen.

Kopp (2006) hat erstmalig prospektive Gedächtnisleistungen bei 15 JME-Patienten und 15 Kontrollpersonen untersucht. Die dabei eingesetzte komplexe prospektive Gedächtnisaufgabe (Kliegel, 2002) ermöglichte es, die einzelnen Phasen des prospektiven Erinnerns gesondert zu bewerten. Die Patienten zeigten Defizite in der Phase der Intentionsbildung und blieben auch in der Ausführung dieser Intentionen signifikant hinter den Leistungen der Kontrollprobanden zurück. Bezüglich der Initiierung der Intention fand sich ein Trend zu ungunsten der Patienten, der jedoch statistisch keine Signifikanz erreichte. Die Erinnerung an den Plan selbst (Intensionsretention) war zwischen den Gruppen gleich.

Eine Analyse möglicher Einflussfaktoren zeigte, dass die Fähigkeit zur vorausschauenden Handlungsplanung in der Phase der Intentionsbildung einen entscheidenden Einfluss auf die

Güte der Intention hat (Reduktion des Gruppeneffektes in der Kovarianzanalyse um 61%), das heißt also, eine beeinträchtigte Planungsfähigkeit in der Patientengruppe schlägt sich in der ersten Phase dieser prospektiven Mehrfachaufgabe in einer wenig komplexen Planbildung nieder. Hinsichtlich der Planausführung erzielten die Patienten für beide erfassten Komponenten schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe: einerseits setzten sie einen signifikant geringeren Anteil ihres ursprünglichen Planes um, andererseits bearbeiteten sie auch deutlich weniger der vorgegebenen sechs Teilaufgaben als die Kontrollpersonen. Dabei erinnerten die Patienten den Planinhalt auf Nachfrage genauso gut wie die Kontrollprobanden, so dass ein Versagen der retrospektiven Komponente das Ergebnis nicht erklären kann.

Laut Kliegel et al. (2000) ist zumindest bei gesunden Versuchspersonen die Planungsfähigkeit maßgebend für die Planstreue. Hier ist die Handlungsausführung umso erfolgreicher desto komplexer der ursprüngliche Plan formuliert war. Dies bestätigt sich auch bei Kopp (Reduktion des Gruppeneffektes in der Kovarianzanalyse durch Handlungsplanung um 33%). Zusätzlich konnte Kopp (2006) einen entscheidenden Einfluss mangelnder Fähigkeiten im Bereich des Aufgabenmanagements und -wechsels auf die Planstreue feststellen (Reduktion des Gruppeneffektes um 43% in der Kovarianzanalyse).

In Hinblick auf die Anzahl der bearbeiteten Items sind die Planungsfähigkeit, aber auch das Arbeitsgedächtnis und die Fähigkeit zum Aufgabenwechsel fast gleichwertige Einflussfaktoren (Reduktion des Gruppeneffektes um jeweils 31% durch Arbeitsgedächtnis und Planungsfähigkeit sowie um 26% durch Aufgabenwechsel).

Zusammenfassend fand Kopp Defizite in einigen Phasen prospektiver Gedächtnisleistungen bei JME-Patienten. Darüber hinaus legten die Ergebnisse nahe, dass die Defizite jeweils durch spezifische Einbußen von Exekutivfunktionen moduliert wurden.

1.2.6 Neuropsychologische Untersuchung bei Verwandten von JME-Patienten

Aktuell liegen lediglich zwei Studien zur Kognition bei Verwandten von JME-Patienten vor. Levav et al. (2002) untersuchten 65 Epilepsiefamilien, in denen jeweils ein Mitglied an einer Epilepsie litt, und 16 gesunde Kontrollfamilien. Unter den Epilepsiefamilien gab es 30 mit einer Temporallappenepilepsie (TLE) und 35 mit einer idiopathisch generalisierten Epilepsie (IGE). Die IGE-Gruppe setzte sich zusammen aus 10 JME-Familien und 25 Familien mit kindlicher Absencen-Epilepsie. Patienten und Geschwistern wurden Tests zum verbalen Kurzzeitgedächtnis, zur Aufmerksamkeitsfokussierung und -aufrechterhaltung und zum Aufgabenmanagement bzw. Aufgabenwechsel vorgegeben. Im Vergleich der Patientengruppen

hatten die Geschwister von JME-Patienten die schlechtesten Leistungen in den Tests zur Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit und zum Aufgabenwechsel. Dabei litten nur wenige JME-Verwandte an neuropsychiatrischen Erkrankungen, die die kognitiven Funktionen hätten beeinflussen können. Die Autoren schlussfolgerten, dass ein „Symptom“, in diesem Falle neuropsychologische Defizite, das von Patienten und Verwandten geteilt wird, wichtige Erkenntnisse zum Verständnis der genetischen Ursachen des Syndroms JME liefern könne.

Iqbal et al. (2009) führten an acht Geschwisterpaaren mit jeweils einem JME-Patienten und 16 gesunden Kontrollen eine neuropsychologische Testung während und ohne EEG-Video-Monitoring durch. Es wurden unter anderem Exekutivfunktionen, sowie verbale und figurale Gedächtnisleistungen überprüft. Die Patienten waren hinsichtlich der semantischen und phonematischen Wortflüssigkeit signifikant schlechter als die anderen beiden Gruppen. Die Ergebnisse der Geschwister zeigten keine signifikanten Unterschiede zu den Kontrollen oder Patienten. Trotz fehlender signifikanter Gruppenunterschiede stellten die Autoren bei den Patienten und ihren Geschwistern tendenziell schlechtere Ergebnisse in den Tests zum verbalen Gedächtnis und zu Exekutivfunktionen fest. Beide Gruppen wiesen eine tendenziell herabgesetzte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit auf.

2. Fragestellung

Die dargestellten neuropsychologischen Befunde und die zahlreichen genetischen Untersuchungen zur JME deuten daraufhin, dass es sich bei der JME um eine genetisch determinierte Störung des Gehirnreifungsprozesses handelt, die sich mit einer altersgebundenen thalamo-kortikalen Netzwerkdisfunktion manifestiert und folgende Merkmale aufweist:

1. epileptische Anfälle
2. Beeinträchtigungen der Frontalhirnfunktionen, d.h. des Arbeitsgedächtnisses, der Exekutivfunktionen und des prospektiven Erinnerns
3. circadiane Dysrhythmie mit typischem Schlaf-Wach-Verhalten (spätes Zubettgehen und Aufwachen)
4. spezifisches Persönlichkeitsprofil mit Ähnlichkeiten zur Frontalhirnpersönlichkeit

Genetischen Untersuchungen zufolge besitzt die JME eine hohe familiäre Prädisposition und es sind mehrere Gene an ihrer Ätiopathogenese beteiligt. Demzufolge wäre es möglich, dass gesunde Geschwister von Patienten Merkmale dieses neuropsychologischen Epilepsiesyndroms aufweisen, ohne an Anfällen zu leiden. Mehrere Studien haben bereits subklinische epilepsietypische EEG-Entladungen und eine Untersuchung hat Defizite in neuropsychologischen Tests bei gesunden Geschwistern nachgewiesen.

Die vorliegende Untersuchung zielt daher auf die Beantwortung folgender Fragen ab:

1. Lassen sich spezifische Funktionsstörungen des Arbeitsgedächtnisses, der Exekutivfunktionen und des prospektiven Erinnerns bei JME-Patienten in dieser Studie replizieren?
2. Treten bei Geschwistern von JME-Patienten ebenfalls Defizite der oben genannten neuropsychologischen Funktionen auf?
3. Sollten Geschwister von JME-Patienten Defizite des prospektiven Gedächtnis haben, welche Phasen sind betroffen und wie werden die Defizite vermittelt?
4. Finden sich bei den Geschwistern unter den weiteren Merkmalen des Syndroms eine subklinische EEG-Aktivität in der Routine-EEG-Untersuchung?

3. Methodik

3.1 Stichprobe

Im Zeitraum von September 2005 bis September 2008 wurden 61 Personen untersucht. Es nahmen 19 Patienten mit einer Juvenilen Myoklonischen Epilepsie, ihre 21 gesunden Geschwister und 21 Kontrollpersonen teil. Da der Fokus der Untersuchung auf den kognitiven Leistungen der Geschwister der Patienten lag, wurden diese nach relevanten Kontrollvariablen, d.h. Alter, Geschlecht und Dauer der Schulbildung, mit der Kontrollgruppe parallelisiert. Die Mehrzahl der Patienten kam aus der Epilepsieambulanz der Neurologischen Poliklinik, Charité Campus Virchow Klinikum, Berlin. Drei Patienten waren in ambulanter Behandlung in der Neuropädiatrie des Universitätsklinikums Münster, zwei Patienten in der Neuropädiatrie des Universitätsklinikums Kiel und eine Patientin kam aus dem Epilepsiezentrum Berlin Brandenburg, Evangelisches Krankenhaus Königin Elisabeth (Herzberge). Der Erstkontakt mit den Geschwistern erfolgte über die Patienten. Sofern diese sich auf diesem Wege einverstanden erklärten, weitere Informationen über die eigentliche Untersuchung zu erhalten, wurden sie telefonisch kontaktiert.

Eingeschlossen wurden Patienten mit einer gesicherten JME-Diagnose. Alle Patienten hatten diesbezüglich in der Vergangenheit eine umfassende differentialdiagnostische Abklärung mit Anamnese, neurologischer Untersuchung, cerebraler Bildgebung und EEG in einer epileptologischen Spezialambulanz erhalten. Die teilnehmenden Probanden mussten deutschsprachig sein. Wegen einer möglichen Beeinflussung der kognitiven Leistung wurden Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen (v.a. Depression, Psychose), einer hirnrorganischen Erkrankung/Schädigung und/oder Entwicklungsstörungen in der Anamnese ausgeschlossen. Sowohl Geschwister als auch Kontrollpersonen durften nicht an einer Epilepsie erkrankt sein. Ansonsten galten dieselben Ausschlusskriterien wie bei den Patienten.

3.2 Untersuchungsablauf

Die Untersuchung fand in Räumen der jeweiligen Krankenhäuser statt. Zunächst wurden alle Patienten und Geschwister untersucht. Danach wurde jedem Geschwister ein Kontrollproband zugeordnet. Die Dauer der Untersuchung betrug jeweils zwei bis drei Stunden. Sie wurde immer vom gleichen Versuchsleiter durchgeführt und gliederte sich in folgende drei Teile:

1. In den ersten 30 Minuten wurde ein EEG abgeleitet.
2. Im zweiten Teil erfolgte bei den Patienten die Erhebung der epileptologischen Anamnese und bei allen Teilnehmern die sozial-berufliche und neurologisch-psychiatrische Anamnese.
3. Im dritten Teil der Untersuchung wurde die neuropsychologische Testung und Befragung durchgeführt:
 - Aufmerksamkeit
Testbatterie zu Aufmerksamkeitsprüfung nach Zimmermann & Fimm (1994)
 - Gedächtnis:
Verbale und figurale kurz- und mittelfristige Gedächtnisleistung, sowie Arbeitsgedächtnisleistung:
Wechsler Gedächtnistest-Revidierte Fassung (Härting et al., 2000), komplexe Rey-Osterrieth Figur (Lezak 2004), Verbaler Lern- und Gedächtnistest (Helmstaedter et al., 2001)
 - Intelligenzniveau
Bildungsniveau: Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest nach Lehrl (MWT-A, 1971)
Aktuelles (fluides) Intelligenzniveau: Untertest 3 des Leistungsprüfungssystems nach Horn (1962)
 - Exekutivfunktionen
Stroop-Test (1935; deutsche Bearbeitung Bäumler, 1985)
Wisconsin-Card-Sorting Test (Berg, 1948; modifizierte Version nach Nelson, 1976)
Tower of London (Shallice, 1982; deutsche Bearbeitung Kohler, 2000)
Semantische und phonologische Wortflüssigkeit
 - Prospektives Gedächtnis:
Prospektive Mehrfach-Aufgabe (Kliegel et al., 2000)
 - Selbstbeurteilungsfragebogen
Beck-Depressions-Inventar (Beck & Steer, 1987; deutsche Version nach Hautzinger et al., 1995)

3.3 Anamnese

3.3.1 Erhebung der epileptologischen Anamnese

Anhand der Krankenakte und einer durch den Versuchsleiter selbst erstellten Checkliste wurden folgende Variablen erhoben:

- Erkrankungsalter: in Jahren
- Erkrankungsdauer: in Monaten
- Anfallsformen (außer Myoklonien): Absencen/generalisiert tonisch-klonische Anfälle
- Anfallshäufigkeit: der GTKA pro Jahr/der Myoklonien pro Monat
- Antiepileptische Medikation: erste/zweite/dritte etc. Medikation und Dosierung
- Familienanamnese: Anzahl der Geschwister/Anzahl der erkrankten Geschwister/Alter

3.3.2 Erhebung der neurologisch-psychiatrischen Anamnese

Sie wurde ebenfalls mit Hilfe der Checkliste und im Falle der Patienten unter Einbeziehung der Krankenakte erhoben. Sie diente vor allem der Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien:

- (andere) ZNS-wirksame Medikation
- neurologisch-psychiatrische Diagnosen
- EEG (Geschwister/Kontrollen)-Voruntersuchung
- MRT/CT: nicht gemacht/unauffällig/pathologisch

3.3.3 Erhebung der beruflich-sozialen Anamnese

- Partnerschaft: alleinstehend/Partner; Ehe/verwitwet
- Wohnform: alleine/mit Partner/bei Eltern/WG
- Kinder: ja/nein
- Schulausbildung: in Jahren
- Schulabschluss: noch in der Schule/keinen/Hauptschulabschluss/Mittlere Reife/Abitur
- Weitere Ausbildung: noch in der Schule/keine/Lehre/Fachschule/
Fachhochschule/Studium/andere
- Berufliche Stellung: Hausfrau/-mann/Selbständigkeit/Beamter/
Angestellter/ in der Ausbildung oder Lehre/in der
Schule oder im Studium/Frühberentung/Rente/

arbeitslos/andere

- Dauer der Berufstätigkeit (Jahre)
- Arbeitslosigkeit: ja/nein
- Anzahl der Arbeitsplatzwechsel

3.4 Neuropsychologische Diagnostik

3.4.1 Testung der Aufmerksamkeit

Eine basale Voraussetzung für höhere kognitive Leistungen ist eine angemessene Aufmerksamkeit. Mit Hilfe des Untertests Alertness der computergestützten Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) von Zimmermann & Fimm (1994) kann die tonische (basale) Aufmerksamkeitsaktivierung im Vergleich zur phasischen beurteilt werden. Die Versuchsteilnehmer blicken während der Erfassung der tonischen Aufmerksamkeitsaktivierung zunächst auf einen Fixationspunkt in der Mitte des Bildschirms. Dieser wird nach einem variablen Interstimulusintervall (ISI) von 2800 msek bis 5300 msek durch ein Kreuz ersetzt. Die Probanden sollen daraufhin schnellstmöglich die Reaktionstaste drücken. Das Reaktionszeitfenster beträgt maximal 2000 msek. In der zweiten, phasischen Bedingung erhält der Proband vor Erscheinen des Kreuzes noch einen auditiven Hinweisreiz (Zeitintervall zwischen Warnton und Kreuz 100 bis 1000 msek). Trotzdem soll die Taste erst bei Erscheinen des Kreuzes gedrückt werden. Vor der eigentlichen Aufgabe wird jede Durchführungsmodalität in einem Übungsdurchgang mit fünf Items geübt. Danach erfolgt zunächst die Testung der tonischen und dann der phasischen Alertness.

Auswertung:

Es werden die Reaktionsmediane und Standardabweichungen der Reaktionszeiten bewertet.

3.4.2 Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisleistung, mittelfristige Gedächtnisleistung

Zahlenspanne & Blockspanne vorwärts und rückwärts

Diese beiden Untertests des Wechsler Gedächtnistest-Revidierte Fassung (WMS-R, Härting et al., 2000) erfasst die unmittelbare verbale (Zahlenspanne) und figurale (Blockspanne) Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisleistung. Zur Erfassung der Kurzzeitgedächtnisleistung müssen die Testitems in der gleichen Reihenfolge reproduziert werden. Zur Erfassung der Arbeitsgedächtnisleistung erfolgt eine Wiedergabe in umgekehrter Reihenfolge.

Bei der Zahlenspanne liest der Versuchsleiter Zahlenreihen aufsteigender Länge vor, die der Proband zunächst vorwärts und im anschließenden Subtest rückwärts wiedergeben muss. In der Vorwärts-Version beginnt der Proband mit einer Reihe aus drei Zahlen, in der Rückwärts-Version mit einer zwei-Zahlen-Reihe. Pro Schwierigkeitsstufe gibt es zwei Versuche. Mindestens eine richtige Wiedergabe ist Voraussetzung, um mit der nächst längeren Reihe fortzufahren. Bei falscher Reproduktion beider Reihen einer Länge wird der Test abgebrochen.

Bei der Blockspanne vorwärts/rückwärts zur Prüfung der figuralen Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisleistung wird den Probanden ein Blatt vorgelegt, auf dem neun farbige Quadrate abgebildet sind. Durch Antippen der Blöcke werden mehrschrittige Pfade zunehmender Länge vorgegeben, die sowohl vorwärts als auch rückwärts nachzutippen sind. Die Vorwärtsversion beginnt mit drei, die Rückwärtsversion mit zwei Blöcken. Auch hier werden zwei Items pro Schwierigkeitsstufe vorgegeben. Der Test wird abgebrochen, wenn beide falsch reproduziert werden.

Auswertung

Sowohl bei der Zahlen- als auch bei der Blockspanne wird für jede richtig ausgeführte Reihe ein Punkt vergeben und danach die Summe der richtig reproduzierten Items errechnet. Die Höchstpunktzahl beträgt jeweils 12 für die Zahlenspanne vorwärts und rückwärts und 14 für die Blockspanne vorwärts und rückwärts.

Verbaler Lern- und Gedächtnistest (VLMT)

Die verbale kurz- und mittelfristige Gedächtnisleistung wurde mit dem VLMT (Helmstaedter et al., 2001) geprüft. Dabei liest der Versuchsleiter den Probanden 15 unrelatierte Wörter fünfmal vor. Nach jedem Durchgang soll der Proband alle ihm erinnerlichen Wörter nennen. Nach Abschluss der fünf Durchgänge wird eine neue (Interferenz-) Liste einmalig dargeboten. Die Wörter der ersten Liste werden direkt nach der Interferenzliste (kurzfristige Gedächtnisleistung) und verzögert nach 30 Minuten (mittelfristige Gedächtnisleistung) wieder abgefragt, ohne dass die Liste erneut vorgelesen wurde. In der Rekognitionsbedingung werden dem Versuchsteilnehmer 50 Wörter vorgelesen, aus der die 15 erlernten Wörter wiedererkannt werden müssen.

Auswertung:

Für jedes richtig erinnerte Wort erhält der Proband pro Durchgang einen Punkt. Die maximale Punktzahl für die Durchgänge eins bis fünf beträgt 75 Punkte. Außerdem berücksichtigt werden

die Punktzahl aus der Interferenzliste, sowie die Punktzahl der erneuten Wiedergabe der ersten Liste nach der Interferenzliste und verzögert nach 30 Minuten (maximal jeweils 15 Punkte). Für die Rekognitionsbedingung können maximal 15 Punkte erreicht werden. Falsch wiedererkannte Wörter werden ebenfalls erfasst.

Komplexe Rey-Osterrieth Figur (ROCF)

Dieses Verfahren dient neben der Prüfung der unmittelbaren und verzögerten figuralen Behaltensleistung auch der Überprüfung visuo-konstruktiver Leistungen. Der Proband hat zunächst die Aufgabe, die komplexe Figur abzuzeichnen (Prüfung visuo-konstruktiver Leistungen). Unmittelbar nach der Kopie und nach 30 Minuten muss dann die Figur erneut aus dem Gedächtnis reproduziert werden.

Auswertung:

Für jedes gezeichnete Detail erhält der Proband je nach Vorhandensein, Vollständigkeit und Positionierung im Gesamtbild einen Punktwert von null bis zwei. Insgesamt können 36 Punkte pro Durchgang erzielt werden.

3.4.3 Intelligenzniveau

Bildungsniveau

Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest nach Lehrl (MWT-A, 1999) schätzt die kristalline, bildungsabhängige Intelligenz ein. Da sie i.d.R. auch nach einer Hirnschädigung erhalten bleibt, gilt sie als Parameter für das prämorbid Intelligenzniveau. Die Versuchsperson erhält ein Blatt mit 37 Zeilen à fünf Wörter. Dabei enthält jede Zeile nur ein real existierendes Wort und vier Nonsenswörter. Das jeweils tatsächlich existierende Wort muss unterstrichen werden.

Auswertung:

Für jedes richtig erkannte Wort wird ein Punkt vergeben. Maximal sind 37 Punkte zu erreichen, die anhand der Normwerttabelle in IQ-Werte umgerechnet wurden.

Fluides (momentanes) Intelligenzniveau

Der Untertest 3 des Leistungsprüfungssystems nach Horn (1962) prüft die Fähigkeit zum Logischen Denken und kann zur Abschätzung des aktuellen Intelligenzniveaus herangezogen werden. Dabei werden dem Versuchsteilnehmer verschiedene Figurenmuster vorgelegt, die einem logischen Aufbauprinzip folgen. Dieses Prinzip wird jeweils von einer Figur verletzt.

Diese ist herauszufinden und durchzustreichen. Das Verfahren besteht aus 40 derartigen Musterreihen mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad. Für die Bearbeitung hat der Teilnehmer fünf Minuten Zeit.

Auswertung:

Pro richtig bearbeitetes Item wird ein Punkt vergeben. Es können maximal 40 Punkte erzielt werden.

3.4.4 Exekutivfunktionen

Selektion und Inhibition: Der Stroop-Test

Der Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop (1935 deutsche Bearbeitung Bäumler, 1985) prüft die Fähigkeit, hochautomatisierte Reaktionsmuster zugunsten einer neuen Handlung, die eine kontrollierte und verhaltensoptimierende kognitive Verarbeitung erfordert, zu unterdrücken. Umso schwerer es dem Individuum fällt, solche hochüberlernten Reaktionen zugunsten einer neuen Handlung zu unterdrücken, desto stärker ist seine Interferenzneigung.

In der vorliegenden Untersuchung wurden zwei Subtests der Originalversion eingesetzt:

1. ein DIN A4 Blatt mit spaltenweise angeordneten, in schwarzer Farbe gedruckten Farbnamen (blau, rot, grün, gelb), die so schnell wie möglich und fehlerfrei gelesen werden sollen.
2. ein „Interferenz-Teil“, in dem der Proband ein DIN A4 Blatt mit ebenfalls spaltenweise angeordneten farbig gedruckten Farbwörtern erhält. Dabei unterscheidet sich der Farbname immer von der Farbe, in der er geschrieben ist. Die Druckfarbe soll so schnell wie möglich genannt, die vorherrschende Lesetendenz entsprechend unterdrückt werden.

Auswertung:

Für jede Bedingung wird die Bearbeitungszeit (in Sekunden) erfasst. Dabei wird im ersten Testteil die basale Bearbeitungszeit bestimmt. Der zweite Testteil dient als eigentlicher Parameter für die Interferenzneigung. Im Interferenzteil wird zusätzlich die Anzahl der unkorrigierten Fehler dokumentiert.

Aufgabenmanagement/-wechsel: Der Wisconsin-Card-Sorting Test

Die Funktionen Aufgabenmanagement und -wechsel sind für die Organisation verschiedener Teilprozesse in komplexen Handlungsabläufen unabdingbar. Berg (1948) entwickelte mit dem Wisconsin-Card-Sorting Test ein Instrument zur Prüfung dieser Exekutivfunktion, das sich in

klinischen Studien an Patienten mit Frontalhirnläsionen bewährt hat (Devinsky et al., 1997; Kopp, 2006).

Das Verfahren besteht aus 48 Karten, auf denen Symbole unterschiedlicher Form (Kreis, Dreieck, Stern, Kreuz), Farbe (rot, grün, blau, gelb) und Anzahl (eins bis vier) abgebildet sind. Es werden vier Stimuluskarten vorgegeben, denen der Versuchsteilnehmer die übrigen Karten zuordnen soll. Dabei werden ihm die Zuordnungsregeln nicht genannt. Der Proband muss sich diese aus den Rückmeldungen darüber, ob er seine Karten falsch oder richtig zugeordnet hat, selbst erarbeiten. Nach dem Legen der ersten Karte erhält der Teilnehmer immer eine positive Rückmeldung. Nach sechs richtig zugewiesenen Karten ändert der Versuchsleiter die Zuordnungsregel. Verwendet der Proband nun eine der zwei bisher noch nicht verwendeten Zuordnungskategorien, ist die Rückmeldung des Versuchsleiters wieder positiv. Nach weiteren sechs richtig gelegten Karten muss der Proband die letzte offene Kategorie erkennen. In der Folge gilt es, die Kategorien in der gleichen Reihenfolge anzuwenden, wie in den ersten drei Durchgängen. Der Versuchsteilnehmer muss zur Bewältigung dieser Aufgabe die Fähigkeit besitzen, kurzfristig zwischen verschiedenen Handlungskonzepten zu wechseln und alte Reaktionsmechanismen zu unterdrücken, wenn neue Handlungen erforderlich sind.

Auswertung:

Bewertet wird die Anzahl korrekt bearbeiteter Kategorien. Eine hohe Anzahl an Kategorien spricht für ein hohes Maß an mentaler Flexibilität. Außerdem wird die Gesamtzahl der Fehler (d.h. jede falsch gelegte Karte = ein Fehler) als Hinweis auf Perseverationen erfasst.

Handlungsplanung: der Tower of London

Der Tower of London (Shallice, 1982, deutsche Bearbeitung Kohler, 1997) ist ein computergestütztes Verfahren, das zur Erfassung der vorausschauenden Handlungsplanung unter Beachtung vorgegebener Regeln angewendet wird. Dem Probanden werden drei Stäbe unterschiedlicher Länge dargeboten, auf die drei Kugeln unterschiedlicher Farbe aufgesteckt sind. Auf den längsten Stab passen drei, auf den mittleren zwei und auf den kurzen Stab passt nur eine Kugel. Dem Versuchsteilnehmer wird eine bestimmte Zielposition vorgegeben, die er mit möglichst wenigen Zügen erreichen soll. Der Test besteht aus zwei Probedurchgängen und sechs Testaufgaben unterschiedlicher Komplexität (optimale Zugzahl zwischen drei und acht). Eine zeitliche Begrenzung gibt es nicht.

Folgende Parameter wurden ausgewertet:

Summe richtiger Items: damit wird die Anzahl aller in optimaler Zugzahl gelöster Aufgaben wiedergegeben; Minimum: null, Maximum: sechs.

Die Qualität des Gesamttests: Die Qualität beschreibt die Gesamtzahl der optimalen Züge (Züge $n = 33$) im Verhältnis zur Anzahl tatsächlich benötigter Züge.

Wortflüssigkeit

Hier soll der Proband innerhalb einer Minute alle deutschen Wörter nennen, die ihm zu einer bestimmten Kategorie einfallen. Beim Untertest zur phonologischen Wortflüssigkeit sollen Wörter mit dem Anfangsbuchstaben S (außer Eigennamen) genannt werden. Für die semantische Wortflüssigkeit wird dem Probanden der Oberbegriff „Tiere“ vorgegeben. Der Versuchsleiter notiert die Antworten, um Mehrfachnennungen zu erfassen.

Auswertung:

Für jedes genannte Wort erhält der Teilnehmer einen Punkt.

3.4.5 Test zum prospektiven Gedächtnis

Die prospektive Mehrfachaufgabe

Zur Erfassung der einzelnen Teilschritte des prospektiven Erinnerns, d.h. der Planung, Erinnerung, Initiierung und Ausführung einer Handlungsabsicht, wurde in dieser Studie die prospektive Mehrfachaufgabe nach Kliegel et al. (2000) verwendet. Sie ist eine modifizierte Version der von Shallice & Burgess (1991) entwickelten „Six Elements“ Aufgabe zur Prüfung komplexer Handlungsplanung bei Patienten mit Läsionen des präfrontalen Kortex. Da es sich um eine äußerst komplexe Aufgabe handelt, werden im Folgenden die einzelnen Teilschritte der Aufgabe kurz erläutert:

1. Einführung: Inhalt und Regeln der prospektiven Mehrfachaufgabe

Die komplexe Mehrfachaufgabe besteht aus sechs Teilaufgaben, die sich aus drei Aufgabentypen zu je zwei Versionen (A und B) zusammensetzen. Die Aufgaben müssen innerhalb von sechs Minuten bearbeitet werden. Dabei soll der Proband die Aufgabenausführung selbst initiieren. Er erhält dazu im Laufe der Untersuchung einen kurzen Fragebogen („Informationsblatt Versuchsperson“). Dieser soll bis zur Rubrik „Geburtsdatum“ ausgefüllt werden, danach ist mit

der Bearbeitung der sechs Aufgaben zu beginnen. Im Folgenden werden die drei Aufgabentypen einzeln beschrieben.

- „Finden des richtigen Wortes“: Hierbei handelt es sich um die Versionen A und B des bereits beschriebenen „Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest“ (MWT) von Lehrl (1999).
- „Lösen der Rechenaufgaben“ besteht pro Version aus zehn leichten bis mittelschweren Rechenaufgaben, die ohne Taschenrechner bearbeitet werden sollen.
- „Benennen von Bildern“ beinhaltet 20 bekannte Objekte aus dem clip-art-pool von MS Word 7.0, die der Versuchsteilnehmer schriftlich benennen soll.

Nachdem diese drei Aufgabentypen dem Probanden anhand eines Beispielblattes erklärt wurden, wird ihm ein Blatt mit den Bearbeitungsregeln vorgelegt:

„Sie müssen diese Regeln unbedingt befolgen:

1. Ihr Ziel ist es, die höchstmögliche Punktzahl zu erreichen
 - die ersten Teilaufgaben (Bilder/Rechenaufgaben/Wortgruppen) erhalten mehr Punkte als die folgenden Teilaufgaben.
 - Punkte erhalten Sie für richtige Antworten und Vorgehensweise. Fehler oder Auslassen von Aufgaben werden mit Punktabzug bestraft.
 - Jede der sechs Teilaufgaben ist gleich gewichtet.
2. Sie dürfen keine gleichartigen Aufgaben der beiden Versionen A und B nacheinander bearbeiten.
3. Sie haben sechs Minuten Zeit.
4. Bitte drücken Sie den Startknopf dieser Stoppuhr, um diese Aufgaben selbst zu beginnen.“

Danach wird der Proband gebeten, die Regeln zu wiederholen. Missverständnisse und Auslassungen werden berichtigt und sooft wiederholend erklärt, bis alle Regeln verstanden und behalten wurden. Der Versuchsleiter schildert nun, dass die sechs Aufgaben selbständig zu initiieren, zu bearbeiten und zu beenden sind; und zwar genau dann, wenn der Proband sein Geburtsdatum auf dem Fragebogen „Informationsblatt Versuchsperson“ eingetragen hat. Anschließend wird der Versuchsteilnehmer gebeten, einen Plan zur Bearbeitung dieser Aufgaben

zu entwickeln. Er wird aufgefordert, laut zu denken. Der Plan wird vom Versuchsleiter mit einem Diktiergerät aufgezeichnet.

2. Behaltensintervall

Während dieser Phase werden die oben bereits dargestellten kognitiven Parameter erfasst. Inhalt und Stimulus zur Ausführung der komplexen Mehrfachaufgabe müssen in dieser Zeit (ca. 30 min.) behalten werden.

3. Initiierung und Ausführung

Dem Probanden wird nun der Fragebogen „Informationsblatt Versuchsperson“ als äußerer Stimulus dargeboten. Falls der Versuchsteilnehmer nach Ausfüllen des Geburtsdatums die Mehrfachaufgabe nicht selbständig beginnt, wird er vom Versuchsleiter nach Beendigung des Fragebogens daran erinnert. Ebenso bricht der Versuchsleiter die Bearbeitung der Mehrfachaufgabe ab, wenn dies nicht nach Ablauf der sechsminütigen Bearbeitungszeit durch den Probanden geschieht. Die Reihenfolge, Bearbeitungszeit und Anzahl der bearbeiteten Items jeder Teilaufgabe werden dokumentiert. Danach soll der Versuchsteilnehmer nochmals die Regeln und seinen ursprünglichen Bearbeitungsplan wiedergeben. Er wird nach Regelverletzungen oder Planabweichungen gefragt. Dies wird mit einem Diktiergerät aufgezeichnet.

Auswertung:

Plankomplexität

Die mit dem Diktiergerät aufgenommenen Regeln werden wie folgt bewertet:

1. Anzahl der in den Plan aufgenommenen Regeln (z.B. „alle Teilaufgaben sind gleich gewichtet“); für jede richtige Regel wird ein Punkt vergeben.
2. Anzahl der Begründungen für die gewählte Reihenfolge (z.B. „Rechnen mache ich am Schluss, weil das am Schwierigsten ist“); jede Begründung erhält einen Punkt.
3. Anzahl der ausführbaren Einheiten; für jeden Bearbeitungsschritt werden die Merkmale aus den Kategorien Aufgabentyp (Wörter, Rechnen, Bilder), Versionen (A oder B) und Anzahl der bearbeiteten bzw. Dauer des Bearbeitungsschritts bewertet.

Beispiel: Lautet der Plan der Versuchsperson lediglich „Ich mache erst alle Aufgaben von Version A, dann die von B“, so hat der Plan sechs Bearbeitungsschritte: A-A-A-B-B-B. Jeder Bearbeitungsschritt ist nur in der Kategorie „Versionen“ näher bezeichnet. Der

Proband kann für diesen Plan nur sechs Punkte erhalten. Hätte er aber zusätzlich die Aufgabentypen erwähnt („erst Rechnen-Bilder-Wörter von Version A und dann Rechnen-Bilder-Wörter von Version B“), wären dies bei sechs Bearbeitungsschritten jeweils zwei ausführbare Einheiten gewesen, also 12 Punkte.

Die Gesamtpunktzahl für die Plankomplexität ergibt sich aus der Summe der Teilbereiche Regeln, Begründungen und ausführbare Teilbereiche.

Planerinnerung

Nach Auswertung der Tonbandaufnahme wird der prozentuale Anteil der geplanten Einheiten erfasst, die nach der Bearbeitung der komplexen prospektiven Aufgabe noch erinnert wird.

Initiierung

Für die Unterbrechung des Ausfüllens des Fragebogens an der richtigen Stelle und die selbständige Initiierung der sechs Aufgaben wird ein Punkt vergeben.

Ausführung

Es werden die Summe der angefangenen Teilaufgaben (maximal sechs) und die Regelverletzungen ermittelt.

Plantreue

Damit wird das Ausmaß der Übereinstimmung zwischen ursprünglichem Plan und tatsächlicher Ausführung bewertet (Angabe in Prozent).

3.6 Selbsteinschätzungsfragebogen

Beck Depressions-Inventar (BDI)

Das Beck Depressions-Inventar (Beck & Steer, 1987) ist ein Screeningfragebogen zur Erfassung depressiver Symptome. In unserer Studie wurde die deutsche Version von Hautzinger et al. (1995) verwendet.

Der BDI enthält 21 Aussage-Gruppen, wobei durch jede Gruppe typische depressive Symptome erfragt werden. Inhalt der 21 Aussagegruppen:

(A) traurige Stimmung, (B) Pessimismus, (C) Versagen, (D) Unzufriedenheit, (E) Schuldgefühle, (F) Strafbedürfnis, (G) Selbsthass, (H) Selbstanklagen, (I) Selbstmordimpulse, (J) Weinen, (K) Reizbarkeit, (L) sozialer Rückzug und Isolierung, (M) Entschlussunfähigkeit, (N) negatives

Körperbild, (O) Arbeitsunfähigkeit, (P) Schlafstörung, (Q) Ermüdbarkeit, (R) Appetitlosigkeit, (S) Gewichtsverlust, (T) Hypochondrie, (U) Libidoverlust.

Der Proband wird gebeten, sich die Aussagen jedes Abschnitts durchzulesen und die für ihn zutreffende Aussage anzukreuzen.

Auswertung:

Zu jedem der 21 Items gibt es vier Aussagen. Inhaltlich nehmen sie in Schwere und Beeinträchtigung zu:

0 = nicht vorhanden

1 = leichte Ausprägung

2 = mäßige Ausprägung

3 = starke Ausprägung

Die Werte von 0 bis 3 werden addiert. Es sind Gesamtwerte von null bis 63 möglich.

Gesamtwerte unter 11 Punkten gelten als unauffällig. Werte von 11 bis 17 Punkten einschließlich entsprechen einer mäßigen Ausprägung depressiver Symptomatik. Ab 18 Punkten gilt sie als klinisch relevant.

3.7 EEG-Ableitung

Patienten und Geschwister erhielten eine 30minütige Standard-EEG-Untersuchung in Ruhe und unter Provokation mit Photostimulation und Hyperventilation. Dabei war insbesondere von Interesse, ob sich bei den Geschwistern subklinische epilepsietypische Potentiale oder andere elektroencephalographische Funktionsstörungen nachweisen ließen.

3.8 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 16.0. Soweit die Ergebnisse von Post-Hoc-Tests berichtet werden, so sind diese nach Bonferroni korrigiert.

4. Ergebnisse

4.1 Soziodemographische Daten

Insgesamt wurden 19 Patienten mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie (JME) ausgewertet, sowie 21 Geschwister von JME-Patienten und 21 gesunde Kontrollen. Der Anteil der Frauen betrug in der JME-Gruppe 73,7% und in der Kontroll- und Geschwister-Gruppe 53,4%.

Das Alter in der JME-Gruppe (14 Frauen, 5 Männer) betrug im Durchschnitt 25,5 Jahre (SD_{JME} 9,6 Jahre) bei einer Altersspanne von 15 bis 49 Jahren. Die Geschwistergruppe (11 Frauen, 10 Männer) hatte ein Durchschnittsalter von 25,1 Jahren (SD_{GE} 10,4 Jahre; Altersspanne 15 bis 52 Jahre), und in der auf die Geschwister gematchten Kontrollgruppe (11 Frauen, 10 Männer) betrug es 25,2 Jahre (SD_{KG} 9,4 Jahre; Altersspanne 17 bis 48 Jahre). Hinsichtlich des Alters gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (M_{JME} vs. M_{GE} vs. M_{KG} ; $F_{(2,58)} = ,010$; $p=1,00$).

Die drei Gruppen unterschieden sich bezüglich ihres Ausbildungsniveaus nicht. Die Dauer der Schulbildung in Jahren betrug bei den Patienten im Mittel 11,5 Jahre (SD_{JME} 1,7), bei den Geschwistern 11,3 Jahre (SD_{GE} 1,7) und bei den Kontrollprobanden wiederum 11,5 Jahre (SD_{KG} 1,5) und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen ($F_{(2,58)} = 0,106$; $p=1,00$). Das Bildungsniveau, das mit Hilfe des Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztests nach Lehrl (MWT-A, 1999) geschätzt wurde, unterschied sich nicht zwischen Patienten und Geschwistern (M_{IQ_JME} 104,4; SD_{IQ_JME} 10,1 vs. M_{IQ_GE} 107,5, SD_{IQ_GE} 15,6; $p=1,00$). Ebenfalls ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Geschwistern und Kontrollpersonen (M_{IQ_KG} 116,8, SD_{IQ_KG} 11,9 vs. Geschwister; $p=,069$). Dagegen war das Bildungsniveau der Patienten signifikant geringer als das der Kontrollen (JME vs. Kontrollen: $p=,010$).

Keiner der Geschwister oder der Kontrollprobanden litt an einer schwerwiegenden neurologischen Erkrankung. In keiner der drei Gruppen war ein Teilnehmer psychiatrisch vorerkrankt.

Hinsichtlich weiterer soziodemographischer Merkmale ergaben sich folgende Daten:

Tabelle 1. Soziodemographische Daten

	JME (n =19)	GE (n = 21)	KG (n = 21)
Partnerschaft			
Allein	68,4%	52,4%	52,4%
Partner/Ehe	31,6%	47,6%	47,6%
Wohnform			
Allein	15,8%	9,5%	23,8%
Mit Partner	15,8%	33,3%	23,8%
Mit Eltern	63,2%	52,4%	42,9%
WG	5,3%	4,8%	9,5%
Kinder vorhanden			
Ja	5,3%	23,8%	9,5%

In der JME-Gruppe waren sechs (31,6%), in der Geschwistergruppe neun (42,9%) und in der Kontrollgruppe acht (38,1%) Personen berufstätig. Die Dauer der Berufstätigkeit betrug im Mittel 9,1 Jahre in der Patientengruppe, 10,7 Jahre bei den Geschwistern und 10,9 Jahre bei den Kontrollpersonen. Die Patienten wechselten im Schnitt 2,5mal ihren Arbeitsplatz, ihre Geschwister 1,6mal und die gesunden Kontrollprobanden 2,1mal. 83,3% der JME-Patienten gaben an, in der Vergangenheit arbeitslos gewesen zu sein. Bei den Geschwistern traf das auf 88,9% zu und in der Kontrollgruppe auf 62,5%.

Zusätzliche Daten zur Ausbildung und zum Beruf finden sich in Tabelle 2.

Tabelle 2. Ausbildung und Beruf

	JME (n=19)	GE (n=21)	KG (n=21)
Ausbildung			
Noch in der Schule	26,3%	38,1%	38,1%
Keine	15,8%	-	-
Lehre	47,4%	23,8%	28,6%
Fachschule	-	9,5%	14,3%
Fachhochschule	-	9,5%	-
Studium	10,5%	19%	19%
Berufliche Stellung			
Hausfrau/ -mann	-	4,8%	-
Selbständig	-	4,8%	4,8%
Beamter	-	-	-
Angestellter	21,1%	23,7%	19%
Ausbildung/ Lehre	10,5%	9,5%	14,3%
Studium/ Schule	36,8%	47,6%	52,4%
Frühberentung	15,8%	-	-
Rente	-	-	-
Arbeitslos	5,3%	4,8%	9,5%
Andere	10,5%	4,8%	-

4.2 Epileptologische Daten

Die Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Erhebung betrug in der JME-Gruppe durchschnittlich 133,1 Monate (SD_{JME} 129,9). Das mittlere Erkrankungsalter betrug 14,5 Jahre (SD_{JME} 2,9). Die Patienten haben definitionsgemäß alle myoklonische Anfälle, sieben Patienten (36,8%) haben außerdem Absencen. Bei 13 Patienten (68,4%) kommt es zu generalisiert tonischen-klonischen Anfällen.

Die Anfallsfrequenz ist wie folgt charakterisiert:

Tabelle 3. Anfallsfrequenz

	Grand mal	Myoklonien
Anfallsfrei	18 (94,7%)	7 (36,8%)
> 1 Anfall/Jahr	1 (5,3%)	5 (26,3%)
> 1 Anfall/Monat	-	4 (21,1%)
> 1 Anfall/Woche	-	3 (15,8%)
> 1 Anfall/Tag	-	-

Es wurde bei allen Patienten und gesunden Geschwistern ein EEG abgeleitet. In der JME-Gruppe zeigten 11 (57,9%) der EEG-Befunde zum Zeitpunkt der Untersuchung weder Herdstörungen noch epilepsietypische Potentiale. Bei fünf Patienten (26,3%) wurde eine regionale Verlangsamung nachgewiesen: Bei drei beidseits temporal, bei einem Patienten rechts temporal und bei einem rechts frontal. Ein Patient zeigte eine intermittierende generalisierte Verlangsamung (5,3%). Epilepsietypische Potentiale fanden sich bei nur drei Patienten (15,8 %), wobei ein Patient sowohl generalisierte Spike-Wave-Potentiale, als auch beidseits frontale Spike-Wave-Komplexe aufwies. Im EEG des zweiten Patienten stellten sich nur generalisierte Spike-Wave-Komplexe dar. Ein Patient zeigte eine die Photostimulation nicht überdauernde photoparoxysmale Reaktion.

Das Ergebnis der EEG-Untersuchungen ergab in der Geschwister-Gruppe zum Großteil (71,4 %) einen Normalbefund. Ein Proband zeigte eine intermittierende generalisierte Verlangsamung (4,8%). Bei zwei Probanden (9,5%) war die Grundaktivität an der Grenze zur leichten diffusen Hirnfunktionsstörung verändert. Bei einem Probanden (4,8%) wurden die Kriterien einer leichten diffusen Hirnfunktionsstörung erfüllt. In einem EEG waren generalisierte epilepsietypische Potentiale in Form einzelner Spitzen nachweisbar (4,8%), ein weiteres zeigte eine die Photostimulation nicht überdauernde photoparoxysmale Reaktion (4,8%). Ein weiterer Befund ergab bifrontale scharfe Transienten (4,8%), die allerdings nicht die Kriterien epilepsietypischer Potentiale erfüllten.

11 (57,9%) Patienten wurden mit einer Monotherapie behandelt, vier (21,1%) mit einer Zweifach- und ein Patient (5,3%) mit einer Dreifach-Kombinationstherapie. Drei Patienten (15,8%) erhielten aufgrund einer erst kürzlich diagnostizierten Epilepsie noch keine antikonvulsive Therapie. Zehn Patienten (52,6%) nahmen Valproinsäure ein, fünf (26,3%) Lamotrigin, drei (15,8%) Levetiracetam, zwei (10,5%) Topiramate, ein Patient (5,3%) Phenobarbital und einer (5,3%) Primidon.

4.3 Neuropsychologische Diagnostik

Die Prüfung auf Gruppenunterschiede erfolgte jeweils über gesonderte Varianzanalysen mit gegebenenfalls anschließenden post-hoc Vergleichen. Das Signifikanzniveau wurde nach Bonferroni korrigiert und beträgt $p < ,05$. Die Ergebnisse sind gemeinsam mit den deskriptiven Statistiken der jeweiligen Parameter in den Tabellen 4 bis 6 aufgeführt.

4.3.1 Kognitive Kontrollvariablen

Signifikante Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (TAP, Untertest Alertness). Hier waren die Reaktionszeiten der Patienten langsamer als die der Kontrollprobanden. Zusätzlich erzielten die Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse im Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-A), der als Schätzmaß für das Bildungsniveau gilt. Darüber hinaus waren die Ergebnisse der Patienten in der figuralen Kurzzeitgedächtnisleistung (Blockspanne vorwärts) signifikant schlechter im Vergleich zu den Gesunden. Keine signifikanten Gruppeneffekte ergaben sich bezüglich der retrospektiven verbalen (RAVLT 7) und figuralen Gedächtnisleistung (ROCF verzögerter Abruf) und der figuralen Arbeitsgedächtnisleistung (Blockspanne rückwärts), sowie der Fähigkeit zum logisch-analytischen Denken (LPS, Untertest 3), die als Schätzmaß für das aktuelle Intelligenzniveau herangezogen werden kann.

Bezüglich der Exekutivfunktionen nannten die Patienten signifikant weniger Wörter in einer semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe. Zusätzlich war die Interferenzanfälligkeit (Farbe-Wort-Interferenztest) der Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden signifikant erhöht. Alle übrigen Parameter unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Zusammenfassend zeigten sich in der Patientengruppe also Defizite der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, der figuralen Kurzzeitgedächtnisleistung und

einzelner Exekutivfunktionen (Interferenzanfälligkeit, strategischer Wortabruf). Zusätzlich wiesen sie ein geringeres Bildungsniveau auf. Die Leistungen der Geschwister unterschieden sich in keinem Parameter von der der Patienten oder der gesunden Kontrollprobanden.

Tabelle 4. Einfaktorielle Varianzanalysen kognitiver Einflussfaktoren 1 (Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Neugedächtnisbildung)

	F-Wert	p*
TAP (Tonische Alertness-Zeit in msec.)	F _(2,57) = 3,93	,025*
Blockspanne vorwärts (Rohwertpunkte)	F _(2,58) = 3,87	,026*
Blockspanne rückwärts (Rohwertpunkte)	F _(2,58) = 2,11	,130
VMLT verzögert (Summe genannter Wörter)	F _(2,58) = ,42	,658
ROCF verzögert (Summenwert)	F _(2,57) = 1,17	,318
MWT-A (IQ-Punkte)	F _(2,58) = 5,13	,009*
LPS 3 (Summenwert richtige Antworten)	F _(2,57) = 3,29	,044*

TAP = Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; MWT-A = Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest A; LPS 3 = Leistungsprüfsystem nach Horn, Untertest 3, schlussfolgerndes Denken; VLMT = Verbaler Lern- und Gedächtnistest; ROCF = Rey-Osterrieth Complex Figure Test; *p<,05

Tabelle 5. Einfaktorielle Varianzanalyse kognitiver Einflussfaktoren 2 (Exekutivfunktionen)

	F-Wert	p*
WCST (Kategorien in Prozent)	$F_{(2,57)} = 1,16$,321
Stroop Interferenz (Zeit in msec.)	$F_{(2,57)} = 3,45$,038*
Tower of London (Planqualität in Prozent)	$F_{(2,58)} = 2,16$,125
semantische Wortflüssigkeit (Summe genannter Wörter)	$F_{(2,57)} = 4,32$,018*

WCST= Wisconsin-Card-Sorting Test; *p<,05

In der folgenden Tabelle werden die Post-Hoc-Tests der kognitiven Kontrollvariablen aufgeführt, für die sich signifikante Gruppenunterschiede in der Varianzanalyse ergeben hatten.

Tabelle 6. Kognitive Einflussfaktoren, post-hoc Vergleiche (Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Neugedächtnisbildung Intelligenzniveau, Exekutivfunktionen)

	Gruppe	M (SD)	p
			<i>JME vs. GE</i>
			<i>GE vs. KG</i>
			<i>KG vs. JME</i>
TAP	JME	261,78 (50,01)	,235
(Tonische Alertness-	GE	240,24 (24,18)	,923
Zeit in msek.)	KG	228,36 (35,70)	,022*
Blockspanne	JME	8,05 (2,90)	,145
vorwärts	GE	9,76 (2,32)	1,00
(Rohwertpunkte)	KG	10,33 (2,80)	,028*
MWT-A	JME	104,37 (10,05)	1,00
(IQ-Punkte)	GE	107,52 (15,63)	,069
	KG	116,76 (11,92)	,010*
LPS 3	JME	26,42 (6,32)	,063
(Summenwert	GE	30,38 (4,39)	1,00
richtige Antworten)	KG	29,90 (5,01)	,131
Stroop Interferenz	JME	127,94 (48,13)	,319
(Zeit in msek.)	GE	109,14 (30,23)	,947
	KG	98,00 (27,29)	,034*
Semantische	JME	22,67 (8,48)	1,00
Wortflüssigkeit	GE	24,24 (5,33)	,106
(Summe genannter	KG	28,76 (6,52)	,022*
Wörter)			

TAP = Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; MWT-A = Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest A; LPS 3 = Leistungsprüfsystem nach Horn, Untertest 3, schlussfolgerndes Denken; * $p < ,05$

4.3.2 Die prospektive Gedächtnisleistung

Die vier Phasen des prospektiven Erinnerns, d.h. die Plankomplexität, Planerinnerung, Planinitiierung und –ausführung, wurden einzeln ausgewertet. Dabei umfasst die Planausführung mehrere Parameter. Die Anzahl der ausgeführten Aufgaben gilt als Maß für die Vollständigkeit der Planausführung. Die Parameter Planentreue und Anzahl der Regelverstöße weisen hingegen auf die Qualität der Planausführung hin. Die Ergebnisse der einzelnen Phasen der prospektiven Gedächtnisleistung sind in den Tabellen 7 und 8 aufgeführt.

Im Hinblick auf die Plankomplexität entwarfen die gesunden Kontrollprobanden signifikant komplexere Pläne als Patienten und Geschwister. Zwischen Patienten und Geschwistern ergaben sich diesbezüglich keine relevanten Unterschiede.

Bei der Planerinnerung und Aufgabeninitiierung zeigten sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Die Patienten führten signifikant weniger Teilaufgaben aus als die Gesunden. Für die Geschwistergruppe zeigten sich hinsichtlich der Anzahl ausgeführter Aufgaben keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Im Hinblick auf die Planentreue erzielten die Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden tendenziell schlechtere Leistungen, ohne dass dieser Unterschied das Signifikanzniveau erreichte. Sowohl Patienten als auch Geschwister zeigten deutlich mehr Regelverstöße als die gesunden Probanden. Zwischen Patienten und Geschwistern ergaben sich für diesen Parameter keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 7. Einfaktorielle Varianzanalyse der prospektiven Gedächtnisaufgabe

	M (SD)	F-Wert	p*
Plankomplexität (Summe ausführ- barer Einheiten)	JME 6,68 (2,00) GE 6,71 (3,15) KG 9,57 (4,13)	F _(2,58) = 5,39	,007*
Planerinnerung (in Prozent)	JME 91,05 (16,88) GE 92,33 (23,32) KG 100,00 (,00)	F _(2,57) = 1,76	,182
ausgeführte Aufgaben (Anzahl)	JME 4,11 (1,41) GE 4,43 (1,33) KG 5,20 (1,25)	F _(2,58) = 6,29	,034*
Plantreue (in Prozent der Plankomplexität)	JME 67,63 (22,57) GE 78,86 (22,48) KG 85,62 (24,16)	F _(2,57) = 3,06	,054
Regelverstöße (Anzahl)	JME 1,42 (0,69) GE 1,38 (0,97) KG 0,57 (0,68)	F _(2,57) = 7,48	,001*

*p<,05

Die Daten bezüglich der korrekten Initiierung der prospektiven Gedächtnisaufgabe stellten sich wie folgt dar: 13 der JME-Patienten, 18 der Geschwister und 20 der Kontrollprobanden initiierten die Aufgabe korrekt. Obgleich dies rein zahlenmäßig ein deutlicher Unterschied ist, erreichte dieser doch keine statistische Signifikanz (Chi-Quadrat-Tests nach Pearson = 5,338, p= ,069).

In der folgenden Tabelle werden die Post-Hoc-Vergleiche der Parameter der prospektiven Gedächtnisaufgabe aufgeführt, für die sich signifikante Gruppenunterschiede in der Varianzanalyse ergeben hatten.

Tabelle 8. Prospektive Gedächtnisaufgabe. Post-Hoc-Tests

	Gruppe	M (SD)	p
			<i>JME vs. GE</i>
			<i>GE vs. KG</i>
			<i>KG vs. JME</i>
Plankomplexität (Summe ausführbarer Einheiten)	JME	6,68 (2,00)	1,00
	GE	6,71 (3,15)	,018*
	KG	9,57 (4,13)	,020*
ausgeführte Aufgaben (Anzahl)	JME	4,11 (1,41)	1,00
	GE	4,43 (1,33)	,204
	KG	5,20 (1,25)	,037*
Regelverstöße (Anzahl)	JME	1,42 (0,69)	1,00
	GE	1,38 (0,97)	,005*
	KG	0,57 (0,68)	,004*

Die durchgeführten Varianzanalysen zeigen spezifische Defizite der prospektiven Gedächtnisleistung sowohl bei den Patienten als auch bei ihren gesunden Geschwistern. Dabei sind in beiden Gruppen die Phase des Planentwurfs (Plankomplexität) und die Qualität der Planausführung (Regelverletzungen) im Vergleich zu den Leistungen gesunder Kontrollen beeinträchtigt. Darüber hinaus erzielen die Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse in der Phase der Aufgabenausführung und es findet sich eine tendenziell geringere Planentreue, wobei dieser Parameter das Signifikanzniveau knapp verfehlt.

4.3.3 Korrelationsanalyse

In einer Korrelationsanalyse wurden die Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Phasen der prospektiven Gedächtnisaufgabe und den kognitiven Kontrollvariablen, also Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnisleistungen, Exekutivfunktionen sowie kurz- und mittelfristigen Gedächtnisleistungen ermittelt. Eine detaillierte Ergebnisdarstellung findet sich in Tabelle 9.

In Hinblick auf die Plankomplexität wurden in der Kontrollgruppe umso detailliertere Handlungspläne entworfen, desto besser die Leistungen in einem Verfahren zur Erfassung der Handlungsplanung (Tower of London) waren. Dagegen zeigte die Planungsfähigkeit weder in der JME-Gruppe noch bei deren gesunden Geschwistern einen Zusammenhang mit dem externen Planungsmaß.

Für die Planausführung fand sich ein Zusammenhang zwischen den Leistungen der Patienten und der verbalen Kurzzeitgedächtnisleistung (Zahlenspanne vorwärts) sowie dem figuralen Arbeitsgedächtnis (Blockspanne rückwärts). Eine Korrelation zwischen dem Tower of London und der Planausführung fand sich nur in der Kontrollgruppe. Das verbale Arbeitsgedächtnis (Zahlenspanne rückwärts) korreliert in der Kontrollgruppe außerdem signifikant mit der Anzahl der durchgeführten Aufgaben. Bei den Geschwistern ist die semantische Wortflüssigkeit als ein Aspekt der Exekutivfunktionen der einzige relevante Prädiktor für die Planausführung.

Bezüglich der Regelverstöße hat bei Patienten und gesunden Kontrollen die figurale Arbeitsgedächtnisleistung (Blockspanne rückwärts) einen signifikanten Vorhersagewert: Umso besser die figurale Arbeitsgedächtnisleistung ist, desto geringer sind die Regelverstöße. In der Geschwistergruppe ergaben sich in der Korrelationsanalyse keine Prädiktoren für diesen Teilaspekt der prospektiven Gedächtnisaufgabe.

Planungsfähigkeit (Tower of London), verbales Kurzzeitgedächtnis (Zahlenspanne vorwärts) und figurales Arbeitsgedächtnis (Blockspanne rückwärts) korrelieren bei JME-Patienten mit der Plantreue. In der Geschwistergruppe sagen die Ergebnisse der semantischen Wortflüssigkeit die Qualität der Plantreue voraus. In der Kontrollgruppe ergaben sich keine relevanten Korrelationen.

Table 9. Correlation analysis. Due to brevity only significant correlations are reported.

	JME (n=19) (r/p)	GE (n=21) (r/p)	KG (n=21) (r/p)
Plankomplexität			
<i>Tower of London</i>			,57/,007*
Ausgeführte Aufgaben			
<i>Tower of London</i>			,45/,042*
<i>Zahlenspanne vorwärts</i>	,59/,008*		
<i>Zahlenspanne rückwärts</i>			,53/,015*
<i>Blockspanne rückwärts</i>	,51/,024*		
<i>Semantische Wortflüssigkeit</i>		,45/,040*	
Regelverstöße			
<i>Blockspanne rückwärts</i>	-,55/,014*		-,50/,020*
Plantreue			
<i>Tower of London</i>	,47/,043*		
<i>Zahlenspanne vorwärts</i>	,58/,009*		
<i>Blockspanne rückwärts</i>	,49/,035*		
<i>Semantische Wortflüssigkeit</i>		,53/,017*	

r: Korrelationskoeffizient nach Pearson; *p<,05

5. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden erstmals mit Hilfe einer komplexen prospektiven Mehrfachaufgabe die einzelnen Phasen des prospektiven Gedächtnisses bei Patienten mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie und ihren Geschwistern im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden untersucht. Dabei zeigten sich spezifische, wenn auch nicht identische Unterschiede sowohl in der Patienten- als auch in der Geschwistergruppe.

Beide Gruppen sind in der initialen Planungsphase beeinträchtigt, und es kommt zu mehr Regelverstößen während der Intentionsausführung. Im Vergleich zu Gesunden und Geschwistern bearbeiten die Patienten in der Ausführungsphase signifikant weniger Aufgaben. Zusätzlich haben sie im Vergleich zu den Gesunden tendenziell Defizite bei der Planentreue, ohne dass eine statistische Signifikanz erreicht wird. Während der Planerinnerung und Planinitiierung finden sich keine Gruppenunterschiede.

Neben der prospektiven Mehrfachaufgabe wurden zusätzliche kognitive Leistungen erhoben und mit den Ergebnissen der einzelnen Phasen des prospektiven Gedächtnisses korreliert.

5.1 Allgemeine Bewertung der kognitiven Leistungen

Im Hinblick auf die kognitiven Kontrollvariablen zeigten die Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ein vermindertes Bildungsniveau, eine signifikant herabgesetzte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, eine verminderte figurale Kurzzeitgedächtniskapazität und semantische Wortflüssigkeit sowie eine erhöhte Interferenzanfälligkeit. In der Geschwistergruppe ergaben sich bezüglich kognitiver Kontrollvariablen keine signifikanten Gruppenunterschiede im Vergleich zu Kontrollprobanden oder Patienten.

Die frontalen Hirnfunktionen bei JME-Patienten wurden in mehreren neuropsychologischen Studien untersucht. Auf ihre Ergebnisse soll im Folgenden vergleichend zu den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung eingegangen werden.

Viele Autoren vermuten ein dysexekutives Syndrom bei JME-Patienten (z.B. Devinsky et al., 1997; Sonmez et al., 2004). Schwierigkeiten bei der Bearbeitung von Aufgaben mit höheren kognitiven Leistungsanforderungen liegen folglich keine Beeinträchtigungen der retrospektiven Gedächtnisfunktion zugrunde. Eine intakte retrospektive Gedächtnisfunktion wird sowohl in früheren Studien (Kopp, 2006; Iqbal et al., 2009; Sonmez et al., 2004) als auch in der vorliegenden Untersuchung bestätigt. In einigen Arbeiten wurden retrospektive

Gedächtnisleistungen nicht explizit überprüft (Devinsky et al., 1997; Piazzini et al., 2008). Lediglich eine Arbeit wies Defizite des verbalen und figuralen retrospektiven Gedächtnisses nach (Pascalichio et al., 2007). Die Autoren postulierten, dass Patienten mit einer JME kognitive Defizite in fast allen überprüften Bereichen auch über Leistungen des frontalen Kortex hinaus aufweisen. Möglicherweise könnte diesen fast homogen schlechten Ergebnissen ein hoch signifikanter Unterschied der IQ-Werte zu Ungunsten der Patienten zugrunde liegen (Pascalichio et al., 2007: allgemeiner IQ bei Kontrollen vs Patienten $p=,001$; verbaler IQ $p=,001$; Signifikanzniveau $p<,05$).

Auch in der vorliegenden Untersuchung waren die ermittelten IQ-Werte im Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, die als Schätzmaß für das Bildungsniveau gelten, trotz nicht signifikanter Unterschiede im Hinblick auf die Dauer der Schulausbildung bei den Patienten signifikant niedriger als bei den gesunden Kontrollen ($p=,01$). Dennoch fallen die Ergebnisse der kognitiven Tests nicht einheitlich schlecht aus, so dass in der vorliegenden Studie unzureichende Leistungen in einigen Bereichen nicht allein durch ein reduziertes Bildungsniveau erklärbar sind. Interessant ist dabei, dass die Patienten trotz gleicher Länge des Schulbesuchs und gleichem aktuellem Intelligenzniveau (s. Ergebnisse des LPS 3), also gleichen Bildungsmöglichkeiten wie die Kontroll- und Geschwistergruppe, nicht das Bildungsniveau der Kontrollgruppe erreichen. Möglicherweise ist dies Ausdruck einer höheren kognitiven Funktionsstörung, zum Beispiel im Bereich der Exekutivfunktionen, oder bereits Ausdruck eines bestimmten „JME-Persönlichkeitsprofils“, auf das zu einem späteren Zeitpunkt noch eingegangen werden wird. Zusätzlich könnte der Erkrankungszeitpunkt, in der Regel zu Beginn der Pubertät, eine entscheidende Rolle für das Bildungsniveau spielen, da er in eine wichtige Phase der Schulausbildung fällt.

Die Aufmerksamkeit als eine weitere basale kognitive Funktion ist in einigen vorhergehenden Untersuchungen unbeeinträchtigt (Kopp, 2006, Swartz et al., 1994). Bei anderen wurde sie nicht explizit untersucht (Piazzini et al., 2008; IQBAL et al., 2009; Devinsky et al., 1997). Pascalichio et al. (2007) wiesen eine verminderte Aufmerksamkeit bei Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen nach. Auch in der vorliegenden Untersuchung sind die Reaktionszeiten der Patienten signifikant reduziert ($p=,022$). Andererseits zeigen die Geschwister trotz Beeinträchtigungen in der prospektiven Gedächtnisaufgabe keine Verlangsamung der Reaktionszeiten, so dass im Umkehrschluss signifikant schlechtere Ergebnisse der Patienten in den höheren kognitiven Leistungen nicht allein durch eine verlängerte Reaktionszeit zu erklären sind. Möglicherweise handelt es sich hierbei um einen Medikamenteneffekt. Kognitive Defizite

unter antikonvulsiver Monotherapie sind zwar in der Regel gering, eine Beeinträchtigung insbesondere der Aufmerksamkeit, psychomotorischen Geschwindigkeit und Gedächtnisfunktionen wird jedoch beschrieben (Loring et al., 2007). Dies wird zu einem späteren Zeitpunkt ausführlicher diskutiert werden.

Hinsichtlich der Arbeitsgedächtnisleistungen wurden insbesondere Defizite des visuellen Arbeitsgedächtnisses bei JME-Patienten beschrieben (Swartz et al. 1994, 1996; Kopp, 2006; Pascalicchio et al., 2007). Sonmez und Mitarbeiter (2004) können diese Ergebnisse nicht bestätigen. Auch in der aktuellen Studie sind die Arbeitsgedächtnisleistungen unbeeinträchtigt. Dennoch ist die kurzfristige figurale Behaltensleistung bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollen gestört (Blockspanne vorwärts, $p=,028$). Das Arbeitsgedächtnis besteht aus verschiedenen Untereinheiten und dient der raschen Bearbeitung kurzfristig gespeicherter Information (Baddeley, 2000). Wenngleich auch nicht das Arbeitsgedächtnis an sich in der vorliegenden Untersuchung beeinträchtigt ist, so kann eine gestörte kurzfristige figurale Behaltensleistung dennoch im Kontext der schon beschriebenen verminderten Leistungen des visuellen Arbeitsgedächtnisses bewertet werden. Es bleibt unklar, warum gerade das visuelle Arbeitsgedächtnis im Gegensatz zum verbalen Arbeitsgedächtnis betroffen ist. In funktionellen Bildgebungsstudien wird die Lokalisation des visuellen und verbalen Arbeitsgedächtnisses im ventralen/ventrolateralen präfrontalen Kortex vermutet, wobei das verbale Arbeitsgedächtnis möglicherweise dominant lateralisiert ist (Wager & Smith, 2003). In funktionellen Bildgebungsstudien bei JME-Patienten sind strukturelle Veränderungen des präfrontalen Kortex festgestellt worden, jedoch mit unspezifischem Verteilungsmuster und ohne Lateralisierung (Tae et al., 2008; Betting et al., 2006; Woermann et al., 1998).

Bei Betrachtung der Exekutivfunktionen erzielen die Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen schlechtere Ergebnisse während der Testung der Interferenzfähigkeit (Stroop-Test, $p=,034$) und der semantischen Wortflüssigkeit ($p=,022$). Dies ist vereinbar mit den Ergebnissen bisheriger neuropsychologischer JME-Studien, in denen die Wortflüssigkeit (Devinsky et al., 1997; Sonmez et al., 2004; Piazzini et al., 2008; Pascalicchio et al., 2007; Iqbal et al., 2009) und Interferenzfähigkeit (Sonmez et al., 2004; Piazzini et al., 2008; Pascalicchio et al., 2007) beeinträchtigt waren. Im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung fanden einige Arbeitsgruppen auch Defizite der mentalen Flexibilität im Rahmen der Testung des Aufgabenwechsels (Devinsky et al., 1997; Sonmez et al., 2004; Piazzini et al., 2008; Pascalicchio et al., 2007; Kopp, 2006). Nur Pulsipher und Mitarbeiter konnten dieses Ergebnis

nicht reproduzieren (2009). Eine verminderte Planungsfähigkeit der Patienten wurde in allen Studien, die diese Funktion untersucht haben, nachgewiesen (Devinsky et al., 1997; Kopp, 2006). Pulsipher et al. (2009) interviewten die Eltern der Patienten mit einem standardisierten Fragebogen zu den Verhaltensweisen ihrer Kinder. Auch dort ergaben sich Hinweise auf ein Planungsdefizit der Patienten. In der vorliegenden Untersuchung konnte zumindest mit dem Tower-of-London-Paradigma kein Planungsdefizit aufgedeckt werden. Allerdings ergaben sich während der prospektiven Gedächtnisaufgabe Hinweise auf eine beeinträchtigte Planungsfähigkeit der Patienten, die zu einem späteren Zeitpunkt genau erläutert werden.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie kohärent mit den Voruntersuchungen. Insbesondere fällt auf, dass basale kognitive Funktionen, wie Kurzzeitgedächtnisleistungen und die Aufmerksamkeit, sowie die retrospektive Gedächtnisleistungen nicht oder kaum beeinträchtigt sind. Stattdessen sind höhere kognitive Funktionen des präfrontalen Kortex, d.h. das Arbeitsgedächtnis, sowie einige Exekutivfunktionen stärker betroffen. Dies entspricht neuropathologischen und funktionellen Bildgebungsstudien, die strukturelle Läsionen in den präfrontalen Kortexregionen nachweisen. Dabei sind die funktionell-anatomischen Veränderungen relativ unspezifisch und nicht immer einheitlich verteilt. Ebenso kann man die Ergebnisse bisheriger neuropsychologischer Untersuchungen nicht zu einem einheitlichen neurokognitiven Störungsmuster zusammenfassen. Bereits Devinsky et al. (1997) hoben die inhomogenen Funktionsstörungsmuster bei JME-Patienten besonders hervor.

Die allgemeinen kognitiven Leistungen der Geschwister sind weder signifikant besser als die der Patienten noch signifikant schlechter als die der Kontrollen. Damit fallen ihre Ergebnisse, wie bei Levav et al. (2002) und Iqbal et al. (2009), genau zwischen die der Patienten und die der Kontrollen. Bei Iqbal et al. (2009) erzielten die Patienten nur in der semantischen Wortflüssigkeit schlechtere Ergebnisse als die gesunder Kontrollen. Die Geschwister unterschieden sich in keiner kognitiven Funktion signifikant von den Patienten oder den Kontrollen. Die Autoren beobachteten jedoch tendenzielle Beeinträchtigungen der verbalen und figuralen Gedächtnisleistung, des Arbeitsgedächtnisses und der Exekutivfunktionen sowohl bei den Patienten als auch bei den Geschwistern. Die Autoren betonten, dass trotz nicht signifikanter und subtiler Funktionsstörung das soziale und berufliche bzw. akademische Leben von Patienten und Geschwistern dadurch beeinträchtigt sein könnte. Bei Levav und Mitarbeitern (2002) unterschieden sich die JME-Geschwister in der Aufmerksamkeitserhaltung (CPT [continuous

performance test]) signifikant von den gesunden Kontrollen. In der Testung des Aufgabenmanagements und -wechsels (Wisconsin-Card-Sorting Test) sind die Geschwister ebenfalls deutlich schlechter als die gesunden Kontrollen, ohne dass ein Signifikanzniveau erreicht wird. Möglicherweise bedingen bei Levav et al. (2002) die schlechten Ergebnisse während der Aufmerksamkeitserhaltung die Leistungen im Wisconsin-Card-Sorting Test, die sich in der aktuellen Studie nicht reproduzieren ließen. In der vorliegenden Studie sind zumindest die Reaktionszeiten als ein Maß der Aufmerksamkeit unbeeinträchtigt. Die Aufmerksamkeitserhaltung wurde nicht wie von Levav et al. (2002) explizit getestet. Eine reduzierte Fähigkeit zum Aufgabenwechsel spiegelt sich zwar nicht in den Ergebnissen des WCST, aber in den Leistungen während der prospektiven Gedächtnisaufgabe wider. Diese sollen im Folgenden erläutert werden.

Zusammenfassend entsprechen die kognitiven Leistungen der Geschwister im Wesentlichen den Ergebnissen der Voruntersuchungen und liegen zwischen denen der Patienten und denen der gesunden Kontrollen. Es ergeben sich jedoch im Unterschied zu den Ergebnissen von Levav und Mitarbeitern (2002) keine signifikanten Unterschiede zu gesunden Kontrollen.

5.2 Die prospektive Gedächtnisleistung

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Korrelationsanalyse im Zusammenhang mit der prospektiven Gedächtnisleistung vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur diskutiert.

Intentionsbildung

In der Phase der Intentionsbildung der komplexen prospektiven Gedächtnisaufgabe formulierten Patienten und Geschwister signifikant weniger komplexe Pläne als gesunde Kontrollen. In der Korrelationsanalyse befanden sich unter den kognitiven Ressourcen weder bei Patienten noch bei Geschwistern relevante Prädiktoren für die Plankomplexität. Im Gegensatz dazu korrelierten bei den gesunden Kontrollen die Ergebnisse der Tower of London-Aufgabe als ein Parameter des Planungsvermögens. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Plankomplexität bei Gesunden maßgeblich von ihrer Planungsfähigkeit bestimmt wird. Das entspricht theoretischen Modellen zum prospektiven Erinnern, in denen die Planungsfähigkeit als wichtigster Einflussfaktor auf die Intentionsbildung gilt (Kliegel et al., 2002). Im Gegensatz dazu fand sich in der Patienten- und Geschwistergruppe keine Korrelation, so dass man annehmen könnte, dass Patienten und Geschwister überhaupt nicht planen. Eine weitere Deutungsmöglichkeit wäre, dass ihre Fähigkeit zu planen vermindert ist. Während der expliziten Testung der Planungsfähigkeit mit

der Tower of London-Aufgabe ergaben sich jedoch keine wesentlichen Gruppenunterschiede. Man könnte spekulieren, dass das Tower of London-Paradigma in dieser Untersuchung nicht sensitiv genug war, um eine beeinträchtigte Planungsfähigkeit zu erfassen. Stattdessen wurden Planungsdefizite erst in einer Situation mit Mehrfachanforderungen wie der prospektiven Gedächtnisaufgabe sichtbar, in der neben der Handlungsplanung die einzelnen Teilaufgaben und mehrere Regeln erinnert und in die Planung mit einbezogen werden müssen. In vorangegangenen Studien (Devinsky et al., 1997; Kopp, 2006) wurde bereits mit der Tower of London-Aufgabe ein Planungsdefizit bei JME-Patienten nachgewiesen. In Kopp's (2006) Untersuchung zum prospektiven Erinnern bei JME-Patienten war die beeinträchtigte Planungsfähigkeit der wichtigste Einflussfaktor auf die reduzierte Plankomplexität und machte 61% des Gruppenunterschiedes aus.

In den zwei bisher veröffentlichten Studien zu neuropsychologischen Untersuchungen an Geschwistern von JME-Patienten (Levav et al., 2002; Iqbal et al., 2009) wurden Störungen der Exekutivfunktionen vermutet, ohne dass sich signifikante Ergebnisse nachweisen ließen. Eine explizite Untersuchung der Planungsfähigkeit erfolgte in beiden Studien nicht. Bei Levav et al. (2002) waren die Geschwister tendenziell beim Aufgabenmanagement und -wechsel beeinträchtigt. Es ist vorstellbar, dass eine rasche Koordination von Einzelhandlungen eines intakten Planungsvermögens bedürfen und man somit eine Beeinträchtigung des Aufgabenmanagements als indirekten Hinweis auf ein Planungsdefizit bei den Geschwistern werten könnte.

Planausführung

In der Phase der Planausführung unterscheidet man die quantitative Aufgabenausführung von der Planstreue und der Anzahl an Regelverstößen als Maß der qualitativen Planausführung. Die Ergebnismuster sind auch hier bei Patienten und Geschwistern ähnlich. In beiden Gruppen kommt es signifikant häufiger zu Regelverstößen als bei Kontrollprobanden. Zusätzlich führen die Patienten weniger Aufgaben aus und zeigen eine Tendenz zur verminderten Planstreue.

Aufgabenausführung

In der Korrelationsanalyse zur Aufgabenausführung sind das räumliche Arbeitsgedächtnis (Blockspanne rückwärts) und das verbale Kurzzeitgedächtnis (Zahlenspanne vorwärts) Prädiktoren für die Leistungen der Patienten. Bei den Geschwistern ist die semantische Wortflüssigkeit signifikant mit der Anzahl an ausgeführten Aufgaben assoziiert. Eine spezifische

Beeinflussung der Aufgabenausführung durch die genannten Funktionen lässt sich nicht nachvollziehen. Am ehesten wird diese Phase des prospektiven Gedächtnisses daher unspezifisch durch Funktionsstörungen der Frontalhirnprozesse beeinflusst, die bei Patienten und Geschwistern bereits nachgewiesen wurden (Levav et al., 2002; Devinsky et al., 1997; Sonmez et al., 2004; Piazzini et al., 2008; Pascalicchio et al., 2007). Ähnlich wie in der Phase der Planformierung hat bei den Kontrollprobanden das Planungsvermögen einen entscheidenden Vorhersagewert. Da diese Korrelation bei den Patienten und Geschwistern fehlt, planen sie wahrscheinlich nicht oder nicht ausreichend. Möglicherweise ist die Tower-of-London Aufgabe nicht sensitiv genug, um dieses Planungsdefizit aufzudecken. Unterstützung findet diese Annahme bei Kopp (2006), die als Maß der quantitativen Aufgabenausführung die Anzahl der Aufgabenwechsel betrachtete. Die Patienten führten signifikant weniger Wechsel durch als die Gesunden. In der Kovarianzanalyse waren sowohl das Arbeitsgedächtnis, als auch die Planungsfähigkeit die entscheidenden Einflussfaktoren.

Während der vorliegenden Untersuchung fiel außerdem auf, dass insbesondere die Patienten, aber auch die Geschwister zu einer Fokussierung auf irrelevante Inhalte neigen, wie beispielsweise die Bewältigung der Rechenaufgaben, und das Rahmenkonzept außer Acht lassen. Diese Beobachtungen lassen eine erhöhte Interferenzanfälligkeit bei Patienten und Geschwistern vermuten. Dafür sprechen auch die signifikant schlechteren Ergebnisse der Patienten im Stroop-Test als ein Maß für die Inhibitionsfähigkeit in dieser und vorherigen Untersuchungen (Sonmez et al., 2004; Piazzini et al., 2008; Pascalicchio et al., 2007). Iqbal und Mitarbeiter (2009) weisen auf eine erhöhte Interferenzanfälligkeit bei Geschwistern hin, auch wenn keine statistische Signifikanz erreicht wird. Die Ergebnisse des Stroop-Tests korrelieren jedoch weder bei Patienten noch bei Geschwistern mit der Aufgabenausführung.

In der aktuellen Untersuchung kann eine Beteiligung der retrospektiven Komponente ausgeschlossen werden. In allen drei Gruppen werden über 90 Prozent der Handlungspläne und Aufgabenregeln erinnert. Es wird angenommen, dass nur eine schwere Funktionsstörung der retrospektiven Gedächtniskomponente das prospektive Erinnern maßgeblich beeinträchtigt (Kopp & Thöne, 2003).

Plantreue

In der vorliegenden Untersuchung ergaben sich bezüglich der Plantreue keine signifikanten Gruppenunterschiede, obgleich die Patienten im Vergleich zu den Kontrollen mit einem p-Wert von $p=,051$ tendenziell weniger plangetreu arbeiten. Bei Kopp (2006) führten die Patienten weniger als 50% ihrer geplanten Handlungen aus und erzielten signifikant schlechtere

Ergebnisse als Gesunde. Kopp betont, dass dabei kein Zusammenhang mit den Leistungen der retrospektiven Gedächtniskomponente besteht. Auch in der vorliegenden Untersuchung erinnern alle Gruppen, wie bereits erwähnt, mehr als 90% ihrer vorformulierten Handlungspläne.

Um zu verstehen, warum JME-Patienten dennoch die geplanten Intentionen nicht ausführen, bieten Kliegel et al. (2000) eine mögliche Erklärung. In einer Untersuchung an gesunden Probanden wiesen sie nach, dass detailliert formulierte Pläne in der Phase der Intentionsbildung mit einer hohen Plantreue während der Ausführungsphase einhergehen. Dabei ergab sich ein altersabhängiger Unterschied: Die Handlungspläne älterer Patienten waren weniger komplex und ihre Planausführung fiel folglich schlechter aus als bei jüngeren Patienten. Dies lässt vermuten, dass die Planungsfähigkeit in hohem Maße die Aufgabenausführung und damit auch die Plantreue bedingt. Um diesen Zusammenhang genauer zu betrachten, integrierten Kliegel und Mitarbeiter (2007) in einer weiteren Untersuchung Planungshilfen in die komplexe prospektive Gedächtnisaufgabe. Dabei wurden innerhalb einer Gruppe älterer oder jüngerer gesunder Probanden während der Phase der Intentionsbildung Planungshilfen dargeboten oder nicht. Sowohl ältere als auch jüngere Probanden erzielten signifikant bessere Ergebnisse während der Ausführungsphase, wenn sie Planungshilfen erhalten hatten. Die Autoren folgerten, dass die Planungsfähigkeit die Leistungen während des prospektiven Erinnerns direkt beeinflusst und die Ergebnisse die Bedeutung der Exekutivfunktionen für das prospektive Erinnern untermauern. Überraschenderweise waren die älteren Teilnehmer zur Aufgabenbewältigung auf eine getreue Planausführung angewiesen, wohingegen jüngere Probanden in der Lage waren, durch spontane Reorganisation ihrer Pläne dennoch gute Ergebnisse zu erzielen.

Eine Beeinflussung der verminderten Plantreue durch die Planungsfähigkeit ist auch in der vorliegenden Studie wahrscheinlich. Die Tower of London-Aufgabe korreliert signifikant mit den Ergebnissen der Plantreue. Darüber hinaus korreliert die figurale Arbeitsgedächtnisleistung ebenfalls mit der Plantreue. Sie könnte Ausdruck einer unspezifischen Beeinflussung der prospektiven Gedächtnisleistung durch Beeinträchtigungen der frontalen Hirnfunktionen sein. Möglicherweise erschwert hier auch die erhöhte Interferenzanfälligkeit der Patienten eine plangetreue Aufgabenausführung. Auch wenn die Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse im Stroop-Test aufweisen, korreliert dieser jedoch nicht mit der Plantreue.

Obwohl Patienten und Geschwister in der Phase der Intentionsbildung wenig strukturierte Pläne formulierten und ein Zusammenhang mit einer ungenügenden Planungsfähigkeit zu vermuten ist, kann dies offensichtlich durch die Geschwister während der Planausführung besser kompensiert werden.

Regelverstöße

Sowohl Patienten als auch Geschwister begehen signifikant mehr Regelverstöße als gesunde Kontrollen. Dabei werden die Regeln nach Aufforderung korrekt erinnert. Trotzdem können Regelverletzungen nicht begründet werden. Die Einhaltung von Regeln benötigt wahrscheinlich Planungsvermögen, Aufgabenmanagement und das Arbeitsgedächtnis zur Bewältigung der Handlungsausführung, sowie die Fähigkeit, regelwidrige oder nicht zielführende Handlungen zu unterbrechen.

Bei Betrachtung der kognitiven Kontrollvariablen korrelieren die Regelbrüche bei den Patienten mit dem visuellen Arbeitsgedächtnis. Dies könnte auch in Anbetracht der Planentreue auf eine unspezifische Beeinflussung der qualitativen Planumsetzung durch frontale Funktionsstörungen hinweisen. Auch wenn sich in der Korrelationsanalyse keine Einflussfaktoren auf die Leistungen der Geschwister eruieren lassen, sind auch ihre Regelverletzungen wahrscheinlich durch die beschriebenen Defizite der Exekutivfunktionen bedingt (Levav et al., 2002; Iqbal et al., 2009).

Geht man von unbeabsichtigten Regelverstößen aus, könnte es sich zusätzlich um das Korrelat der von Janz & Christian (1957) geschilderten Persönlichkeitsmerkmale von JME-Patienten handeln. Dabei werden die Patienten als impulsiv handelnde Individuen beschrieben, die „rasch auffassen und urteilen, wendig und anpassungsfähig“ (S. 359) sind, jedoch auch „rasch“ wechselnde „Stimmung und Affekte“ (S. 360) haben. Standardisierte Untersuchungen zur psychiatrischen Komorbidität von JME-Patienten bestätigten Persönlichkeitszüge bei JME-Patienten, die teilweise die Kriterien einer milden bis moderaten Persönlichkeitsstörung erfüllten. Charakteristika waren insbesondere ein höheres Maß an emotionaler Instabilität, Impulsivität und die Schwierigkeit, soziale Regeln zu akzeptieren. Zudem werden Persönlichkeitsstörungen, insbesondere des Cluster B (histrionisch, Borderline, passiv-aggressiv), bei JME-Patienten signifikant häufiger diagnostiziert als bei gesunden Kontrollen (Plattner et al., 2007; De Araujo Filho et al., 2007). Andererseits wurden in neuropsychologischen Untersuchungen an Patienten mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung ebenfalls Beeinträchtigungen frontaler Hirnleistungen nachgewiesen, unter anderem auch der Planungsfähigkeit (Ruocco, 2005), so dass frontale Funktionsstörungen möglicherweise Ursache sowohl der psychiatrischen als auch der neuropsychologischen Symptome sind.

5.3 Weitere Einflussfaktoren auf die Kognition

Patienten und Geschwister weisen ähnliche Muster in Bezug auf ihre kognitiven Beeinträchtigungen auf. Dennoch sind Patienten stärker betroffen als ihre gesunden Geschwister.

Ihre kognitiven Leistungen werden wahrscheinlich von zusätzlichen Faktoren, wie möglicherweise der antikonvulsiven Medikation oder der Erkrankungsdauer, beeinflusst.

Antikonvulsive Medikation

Eine Limitation dieser Untersuchung ist, dass ein Großteil der Patienten (84,2%) antikonvulsiv behandelt wurde und somit eine Beurteilung in Hinblick auf eine Beeinflussung der kognitiven Leistungen durch die antikonvulsive Medikation schwierig ist. Ein Absetzen der Antiepileptika erschien jedoch vor dem Hintergrund möglicher Rezidivanfälle nicht vertretbar. Trotz einer inhomogenen Patientenpopulation hinsichtlich der Anzahl der Antikonvulsiva und der Dauer der Behandlung in Anlehnung an die Erkrankungsdauer, wurden die meisten Patienten (57,9%) mit einer Monotherapie behandelt. Die am häufigsten vertretenen Antiepileptika waren Valproinsäure (52,6%), Lamotrigin (26,3%) und Levetiracetam (15,8%).

Bisherige Untersuchungen zu neuropsychologischen Nebenwirkungen von Antiepileptika haben ergeben, dass kognitive Defizite unter Monotherapie in der Regel gering ausgeprägt sind (Loring et al., 2007). Beeinträchtigt werden dabei vor allem die Aufmerksamkeit, psychomotorische Geschwindigkeit und Gedächtnisfunktionen. In mehreren Untersuchungen wurden milde bis moderate kognitive Defizite unter Valproinsäuretherapie nachgewiesen (Prevey et al., 1996). Gillham et al. (1990) konnten bei Patienten unter Valproat-Monotherapie im Vergleich zu nicht erkrankten Probanden keine kognitiven Nebenwirkungen feststellen. Lamotrigin hat als ein Vertreter „neuer“ Antikonvulsiva im Vergleich zu „älteren“ Antiepileptika, wie beispielsweise Carbamazepin, in neuropsychologischen Studien an gesunden Freiwilligen bessere Ergebnisse erzielt (Aldenkamp et al., 2002; Meador et al., 2001). Ähnliches gilt für Levetiracetam (Meador et al., 2007).

In den neuropsychologischen Studien zur JME wurde keine Korrelation mit der antikonvulsiven Medikation festgestellt (Sonmez et al., 2004; Piazzini et al., 2008). Ebenso ließ sich in den meisten funktionellen Bildgebungsstudien kein Zusammenhang zwischen der Medikation und metabolischen Funktionsstörungen nachweisen (Bernasconi et al., 2003; Mory et al., 2003; Lin et al., 2009).

Zusammenfassend lässt sich eine Beeinflussung der kognitiven Fähigkeiten durch die antikonvulsive Therapie in der vorliegenden Studie nicht ausschließen, und sie könnte unter anderem die etwas schlechteren Ergebnisse der Patienten im Vergleich zu ihren Geschwistern erklären. Zumindest bei den Patienten unter Monotherapie kann man jedoch von relativ geringen Beeinträchtigungen der kognitiven Fähigkeiten ausgehen.

Erkrankungsdauer und Anfallsfrequenz

Ein Zusammenhang zwischen dem Maß an kognitiver Beeinträchtigung und der Erkrankungsdauer ist bereits von Autoren diskutiert worden. Insbesondere bei Patienten mit einer chronischen idiopathischen generalisierten Epilepsie ist anhand bildgebender Studien der Verdacht auf fronto-thalamo-frontale Funktionsstörungen gestellt worden (Mory et al., 2003; Savic et al., 2004). Aufgrund der Annahme, dass die Exekutivfunktionen im Frontallappen lokalisiert sind (Smith & Jonides, 1999), können Funktionsstörungen der thalamo-fronto-kortikalen Schleife mit Beeinträchtigungen der Exekutivfunktionen und damit auch des prospektiven Gedächtnisses assoziiert sein. Möglicherweise spielen dabei strukturell-funktionelle Veränderungen eine Rolle, die sich erst im Laufe der Erkrankung entwickeln (Pulsipher et al., 2009). Dies könnte als weitere Erklärung dafür dienen, warum bei den Patienten kognitive Defizite stärker ausgeprägt sind als bei den Geschwistern.

Pulsipher und Mitarbeiter (2009) untersuchten daher Exekutivfunktionen bei Individuen mit neu diagnostizierter JME und führten zusätzlich quantitative MRT-Volumenmessungen durch. Dabei wurden bei Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen bereits zu Beginn der Erkrankung exekutive Funktionsstörungen und strukturelle Auffälligkeiten des Thalamus sowie der Frontallappen festgestellt. Zusätzlich hatten die Strukturveränderungen einen signifikanten Vorhersagewert im Hinblick auf kognitive Leistungen. Entsprechend sind die exekutiven Funktionsstörungen auf der Basis neuroanatomischer Veränderungen eher als Teil des Syndroms und nicht als Folge einer chronischen Anfallsgeschichte zu werten.

Ein Zusammenhang der kognitiven Leistungen mit der Anfallsfrequenz und –dauer konnte bisher nicht festgestellt werden (Sonmez et al., 2004; Piazzini et al., 2008). Laut Sonmez und Mitarbeiter (2004) besteht jedoch eine Korrelation mit der Anfallsart, die Piazzini et al. (2008) nicht bestätigen konnten. Dabei waren Absencen und myoklonische Anfälle negative Prädiktoren für kognitive Leistungen.

Subklinische EEG-Aktivität

Das Konzept transienter kognitiver Beeinträchtigungen unter subklinischer EEG-Aktivität wurde mehrfach beschrieben und ist umstritten (Binnie, 2003; Hommet et al., 2006). Unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen werden diskutiert: Möglicherweise werden die in die epileptische Aktivität involvierten Neuronenverbände für ihre physiologischen Prozesse vorübergehend unbrauchbar; antidrome kortikothalamische Aktivität als Folge des epileptischen Geschehens könnte den orthodromen thalamokortikalen Informationsfluss abschneiden; oder es

kommt nach der epileptischen Aktivität zu einer Hyperpolarisation der Nervenmembran und damit zu einer verlängerten Unerregbarkeit (Tassinari et al., 2006). Clemens und Mitarbeiter (2000) analysierten die Hintergrundaktivität im EEG bei Probanden mit idiopathisch generalisierter Epilepsie. JME-Patienten wiesen signifikant häufiger bilaterale frontale Deltawellen auf. Die Autoren interpretierten dies als Korrelat einer fokalen kortikalen Dysfunktion.

In der aktuellen Untersuchung waren epilepsietypische Potentiale bei drei der Patienten (15,8%) und zwei der Geschwister (9,5%) am Untersuchungstag nachweisbar. Zusätzlich wurden bei fünf Patienten (26,3%) fokale Verlangsamungen im EEG beobachtet (drei beidseits temporal, einmal rechts frontal, sowie rechts temporal) und bei einem Patienten (5,3%) eine generalisierte Verlangsamung der Grundaktivität. In der Geschwistergruppe wies ein EEG (4,8%) eine intermittierende generalisierte Verlangsamung auf. Möglicherweise könnten subklinische EEG-Aktivitäten daher zu einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistungen der Patienten und auch der Geschwister beigetragen haben. Unterstützung findet diese Annahme bei Lavandier et al. (2002; bei Hommet et al., 2006). Sie untersuchten früh morgens Exekutivfunktionen bei JME-Patienten während einer Video-EEG-Ableitung. Patienten, bei denen in der Ruhephase subklinische EEG-Aktivität auftrat, erzielten schlechtere Leistungen in den Aufgaben zum abstrakten Denken, Konzeptbildung und mentaler Flexibilität als Patienten ohne epilepsietypische Potentiale. Umgekehrt muss in Betracht gezogen werden, dass höhere kognitive Anforderungen, wie Handlungsprogrammierung, Entscheidungsfindung und räumliche Konstruktion eine subklinische hypersynchrone EEG-Aktivität bei bis zu 50% der JME-Patienten auslösen können (Matsuoka et al., 2000; Inoue & Kubota, 2000).

5.4 Die JME- eine genetisch determinierte Störung des Gehirnreifungsprozesses?

Neben den Unterschieden in den kognitiven Leistungen von Patienten und nicht erkrankten Geschwistern sind die Überschneidungen in den kognitiven Beeinträchtigungen weitaus entscheidender. Wie bereits in den Untersuchungen von Levav et al. (2002) und Iqbal et al. (2009) tendieren die Geschwister zwar zu ähnlich schlechten Ergebnissen wie die Patienten, unterscheiden sich aber nicht signifikant von den Kontrollen. Ihre Leistungen fallen demnach genau zwischen die der Patienten und Gesunden.

In Anbetracht der ausgeprägten genetischen Prädisposition mit einer Häufigkeit von 5,5 bis 6,2% an Epilepsieerkrankten unter Verwandten ersten Grades von JME-Patienten (Vijai et al., 2003; Janz et al., 1989) ist eine ebenfalls genetische Prädisposition für die besprochenen neuropsychologischen Merkmale naheliegend.

Wie bereits erwähnt, werden die Leistungen der Patienten während der neuropsychologischen Tests wahrscheinlich durch weitere Faktoren beeinflusst. Andererseits schreibt die erst kürzlich durchgeführte Untersuchung von Pulsipher und Mitarbeiter (2009) der Anfallshäufigkeit und -kontrolle als zusätzliche Einflussfaktoren keine wesentliche Bedeutung zu, da selbst neu diagnostizierte, jedoch bereits behandelte JME-Patienten Störungen der Exekutivfunktionen aufwiesen. Die möglichen strukturellen Korrelate in Form signifikant kleinerer Thalami und Veränderungen des Frontallappens deuteten die Autoren als Hinweis auf eine der Erkrankung möglicherweise zugrunde liegende thalamofrontale Netzwerkstörung.

Diese Theorie wird durch mehrere aktuelle funktionelle Bildgebungsstudien untermauert. Neben funktionell-anatomischen Veränderungen der Frontallappen (Savic et al., 2000; 2004; Koepp et al., 1997; Meencke & Janz, 1984; Betting et al., 2006) werden momentan auch thalamische Funktionsstörungen diskutiert. Bernasconi et al. (2003) wiesen mittels Protonen-Magnetresonanztomographie reduzierte N-Acetylaspartat (NAA)-Konzentrationen der Thalami bei IGE-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen nach. Die NAA-Konzentration gilt als Neuronen-spezifisch und eine Reduktion kann Ausdruck eines Neuronenverlustes, einer metabolischen Fehlfunktion oder Verletzung der Neuronen sein. Die Autoren konnten keine signifikanten Volumenveränderungen der Thalami feststellen, weswegen sie von einer rein funktionellen Störung ausgingen. Dabei ergaben sich bezüglich der NAA-Konzentration keine signifikanten Zusammenhänge mit der Anfallskontrolle oder pathologischer EEG-Aktivität. Somit erschien die thalamo-kortikale Funktionsstörung eher ein zugrunde liegender epileptogener Prozess zu sein als eine Folge der Anfälle oder der interiktalen EEG-Aktivität (Bernasconi et al., 2003). Da die Erkrankungsdauer negativ mit der NAA-Konzentration korrelierte, vermuten die Autoren eine chronisch fortschreitende Funktionsstörung, die unabhängig von der Anfallskontrolle ist. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Mory et al. (2003). In einer Voxel-basierten morphometrischen Untersuchung bei IGE-Patienten (Betting et al., 2006) wurden neben den dargestellten funktionellen auch strukturelle Veränderungen des Thalamus bei JME-Patienten nachgewiesen. Dabei spricht ein vermehrter Anteil an grauer Substanz im anterioren Thalamus für eine fokale Dysplasie. Darüber hinaus stellten die Autoren unterschiedliche Verteilungen der kortikalen Anomalien bei den einzelnen IGE-Subsyndromen fest, was die Annahme distinkter, genetisch bestimmter kortikaler Reifungsstörungen bei den einzelnen IGE-Syndromen unterstützen könnte. Erstmals wiesen Lin et al. (2009) ein dysfunktionales thalamo-kortikales Netzwerk nach. Vorherige Untersuchungen (Savic et al., 2000; 2004; Mory et al., 2003; Bernasconi et al., 2003) wiesen bereits thalamische und kortikale

Funktionsstörungen bei JME-Patienten nach. Mittels Magnetresonanztomographie korrelierten Lin et al. (2009) reduzierte NAA-Konzentrationen zwischen Thalamus und subkortikalen, sowie kortikalen (insbesondere dem medialen präfrontalen Kortex) Regionen. Sie interpretierten dies als Ausdruck einer dysfunktionalen thalamokortikalen Interaktion. Ähnlich wie bei Bernasconi et al. (2003) suggeriert eine negative Korrelation zwischen NAA-Konzentration und der Erkrankungsdauer eine chronisch fortschreitende Funktionsstörung. Fehlende Korrelationen mit der Anfallskontrolle in den meisten untersuchten Hirnregionen erhärten die Vermutung, dass es sich hierbei um eine der Epilepsie zugrunde liegende Netzwerkstörung handelt (Lin et al., 2009; Bernasconi et al., 2003).

Soweit bekannt, ist eine funktionelle Bildgebungsstudie an Geschwistern von JME-Patienten noch nicht durchgeführt worden. Die Ergebnisse dieser und vorheriger Studien (Levav et al., 2002; Iqbal et al., 2009) lassen bei ihnen jedoch ähnlich dysfunktionale thalamo-fronto-kortikale Netzwerke vermuten. In der Untersuchung von Pulsipher et al. (2009) ließen sich strukturelle Veränderungen der Thalami und Frontallappen, sowie Exekutivfunktionsstörungen bereits bei neu diagnostizierten Patienten nachweisen. Dies bekräftigt die Theorie einer genetisch bedingten Störung des Gehirnreifungsprozesses mit altersgebundener Manifestation der syndromspezifischen epileptischen und neuropsychologischen Symptome.

Zusammenfassend bleibt es trotz fehlender Entschlüsselung der dafür verantwortlichen genetischen Mechanismen wahrscheinlich, dass der JME eine genetisch determinierte Störung des Gehirnreifungsprozesses zugrunde liegt und folglich auch Geschwister, die keine epileptischen Anfälle haben, an weiteren Symptomen des Syndroms, wie beispielsweise einer exekutiven Funktionsstörung, leiden können.

5.5 Limitationen

Die Aussagekraft der vorliegenden Untersuchung ist durch einige methodische Schwächen limitiert. Zunächst sind die Fallzahlen relativ klein. Im Vergleich zu den aufgeführten neuropsychologischen Studien, insbesondere denen mit Geschwisteruntersuchungen (10 JME-Familien bei Levav et al., 2002; 8 JME-Geschwisterpaare bei Iqbal et al., 2009), ist die Fallzahl der vorliegenden Untersuchung jedoch vergleichbar oder sogar höher.

Weiterhin war die Untersuchungsgruppe bezüglich Alter, Erkrankungsdauer und antikonvulsiver Medikation inhomogen. Der Altersfaktor konnte durch Parallelisierung für diese Variable kontrolliert werden. Ein Absetzen der antikonvulsiven Medikation zur besseren Vergleichbarkeit

der kognitiven Funktionen war aus medizinischer Sicht nicht vertretbar. Die Rekrutierung neu diagnostizierter und AED-naiver Patienten ist in Anbetracht der Inzidenz der Erkrankung unrealistisch. Wie bereits dargestellt, ist umstritten, wie gewichtig der Einfluss der Antikonvulsiva auf die Kognition wirklich ist.

Die drei Gruppen sind hinsichtlich der Dauer der schulischen Ausbildung parallelisiert worden, trotzdem sind die IQ-Werte der Patienten-Gruppe signifikant schlechter als die der Kontrollgruppe. Der Fokus dieser Untersuchung lag bei den Geschwistern. Dort finden sich bezüglich der IQ-Werte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Leider konnte die neuropsychologische Untersuchung aus organisatorischen Gründen nicht, wie geplant, zu einer standardisierten Tageszeit erfolgen, um tageszeitabhängige Schwankungen der kognitiven Leistungen in den Gruppen zu vermeiden. Zusätzlich fand kein EEG-Monitoring während der Untersuchung statt.

5.6 Bedeutung und Ausblick

Soweit bekannt, ist dies die erste standardisierte Untersuchung des prospektiven Gedächtnisses bei JME-Patienten und ihren nicht erkrankten Geschwistern. Dabei zeichnete sich nicht nur bei den Patienten, sondern auch bei den Geschwistern ein spezifisches Muster kognitiver Defizite ab.

Dies hat Konsequenzen für das pathophysiologische Modell der JME und bekräftigt die Annahme einer der JME zugrunde liegenden genetisch determinierten Störung des Gehirnreifungsprozesses, die sich mit einer altersgebundenen thalamo-kortikalen Netzwerkdisfunktion manifestiert und zu deren Charakteristika unter anderem kognitive Beeinträchtigungen zählen, die sich unabhängig von epileptischen Anfällen manifestieren. Zur weiteren Bestätigung dieses Modells werden in Zukunft zum Beispiel funktionelle Bildgebungsstudien an JME-Familien und weitere genetische Untersuchungen notwendig sein.

Weiterhin erklären die Befunde die anekdotischen Berichten zufolge gelegentlich unorganisierte und inkompliante Verhalten der Patienten. Eine Unpünktlichkeit oder vergessene Tabletteneinnahme erscheint vor dem Hintergrund der dargestellten Defizite des prospektiven Gedächtnis und der Planungsfähigkeit zumindest nicht mehr als willentlich und auch nicht als leicht modifizierbar. Es könnte im klinischen Alltag hilfreich sein, die Planungsdefizite mit dem Patienten zu besprechen und in die Behandlung mit einzubeziehen, da sie direkten Einfluss auf den Therapieerfolg haben können. Möglicherweise könnte das alltägliche Leben der Patienten (und vielleicht auch der Geschwister) mit Unterstützung in Form von Planungshilfen, wie sie

Kliegel et al. (2007) bereits experimentell anwendeten, erleichtert werden. Als eine mögliche, von den Patienten selbst gewählte Konsequenz beobachteten Pung et al. (2006) eine Bevorzugung kommunikativer gegenüber theoretischer Berufsfelder.

In Hinblick auf die Geschwister haben die beschriebenen Ergebnisse keinen wirklichen Krankheitswert. Sie sind, wie die Patienten, normal intelligent und bearbeiteten die neuropsychologischen Tests altersentsprechend. Es zeigten sich lediglich diskrete, aber signifikante Abweichungen im Vergleich zu einer parallelisierten Kontrollgruppe. Dennoch könnten auch die Geschwister in ihrem Alltagsleben durch ein gewisses Planungsdefizit beeinträchtigt sein. Folglich sollte man als behandelnder Arzt zumindest dafür sensibilisiert sein, dass Geschwister von Patienten möglicherweise auch von Planungshilfen profitieren könnten.

6. Zusammenfassung

In dieser Fall-Kontroll-Studie wurde erstmalig das prospektive Gedächtnis bei 19 Patienten mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie (JME) und 21 ihrer nicht erkrankten, neurologisch gesunden Geschwister im Vergleich zu 21 gesunden Kontrollprobanden untersucht. Das prospektive Gedächtnis umfasst die Fähigkeit, Handlungsintentionen zu bilden und zu einem späteren Zeitpunkt durchzuführen. Ihm wird eine hohe Bedeutung im Management alltagsrelevanter Tätigkeiten, wie beispielsweise der Termineinhaltung, zugeschrieben. Die einzelnen Phasen des prospektiven Erinnerns umfassen die Handlungsplanung und Intentionsbildung, ein Behaltensintervall, die Handlungsinitiierung nach Erkennen eines dafür bestimmten Stimulus, die plangetreue Handlungsdurchführung und abschließende Bewertung. Wahrscheinlich sind höhere kognitive Funktionen, in erster Linie Exekutivfunktionen, maßgeblich am reibungslosen Ablauf prospektiver Gedächtnisleistungen beteiligt. Bisherige neuropsychologische Untersuchungen an JME-Patienten und ihren Geschwistern haben Funktionsstörungen des präfrontalen Kortex, insbesondere der Exekutivfunktionen und des Arbeitsgedächtnisses, nachgewiesen. Möglicherweise bilden subtile strukturelle und funktionelle Veränderungen der thalamo-frontokortikalen Schleife in neuropathologischen Untersuchungen und funktionellen Bildgebungsstudien das strukturelle Korrelat der geschilderten kognitiven Funktionsstörungen. Die JME geht mit einer hohen genetischen Prädisposition einher. Unter der Annahme, dass es sich bei der JME um eine genetisch determinierte Störung des Gehirnreifungsprozesses handelt, die sich mit einer altersgebundenen thalamo-kortikalen Netzwerkdisfunktion manifestiert, wurden in dieser Studie sowohl das prospektive Erinnern als auch weitere kognitive Funktionen bei Patienten und Geschwistern untersucht. Die Geschwister wurden in Hinblick auf Alter, Geschlecht und Schulbildung mit gesunden Kontrollprobanden parallelisiert. Die neuropsychologische Untersuchung erfolgte mit standardisierten Testverfahren zur basalen Aufmerksamkeit, zu den retrospektiven Gedächtnisfunktionen, dem Arbeitsgedächtnis und den Exekutivfunktionen, sowie mit einem experimentellen Testverfahren, der komplexen prospektiven Mehrfachaufgabe, zur Prüfung des prospektiven Gedächtnisses. Dabei kann jede Phase des prospektiven Erinnerns einzeln bewertet werden. Mit Hilfe der Korrelationsanalyse wurden unter den kognitiven Einzelfunktionen die Einflussfaktoren auf die prospektive Gedächtnisleistung ermittelt. Patienten und Geschwister erhielten zusätzlich eine EEG-Untersuchung.

Patienten und Geschwister boten spezifische Defizite in der Bewältigung der komplexen prospektiven Mehrfachaufgabe. Zusammenfassend war bei Patienten und Geschwistern die Phase der Plankomplexität während der Intentionsbildung beeinträchtigt. Außerdem kam es während der Planausführung signifikant häufiger zu Regelverstößen. Zusätzlich führten die Patienten signifikant weniger Aufgaben durch und arbeiteten tendenziell nicht plangetreu. Insgesamt fielen die Ergebnisse der Geschwister zwischen die der Patienten und der Kontrollen. In Hinblick auf die kognitiven Kontrollvariablen waren die Patienten zusätzlich in den figuralen Kurzzeitgedächtnisleistungen, sowie den Exekutivfunktionen semantische Wortflüssigkeit und Interferenzfähigkeit beeinträchtigt. Sonst ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Unter Berücksichtigung der Korrelationsanalyse sind die Defizite der Patienten und Geschwister in der prospektiven Gedächtnisaufgabe wahrscheinlich Ausdruck eines Planungsdefizits und mangelnder Interferenzfähigkeit. Das höhere Maß an Impulsivität bei der Aufgabenbearbeitung mit häufigen Regelverstößen könnte das Korrelat der von einigen Autoren geschilderten Persönlichkeitscharakteristika bei JME-Patienten mit Impulsivität und Unbeständigkeit sein. Möglicherweise tragen Medikamenteneffekte und subklinische EEG-Aktivität zu den im Vergleich zu den Geschwistern etwas schlechteren Ergebnissen der Patienten bei. Grundsätzlich untermauern die vorliegenden Ergebnisse die Hypothese, dass kognitive Defizite als Teil des Syndroms und nicht als Folge epileptischer Anfälle zu interpretieren sind. Somit ist eine genetische Vermittlung Syndrom-spezifischer kognitiver Defizite wahrscheinlich.

7. Literaturverzeichnis

Aldenkamp AP, Arends J, Bootsma HP, et al. Randomized double-blind parallel-group study comparing cognitive effects of a low-dose lamotrigine with valproate and placebo in healthy volunteers. *Epilepsia* 2002;43(1):19-26.

Aliberti V, Grünewald RA, Panayiotopoulos CP, Chroni E. Focal electroencephalographic abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1994;35(2):297-301.

Annesi F, Gambardella A, Michelucci R, et al. Mutational analysis of EFHC1 gene in Italian families with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2007;48(9):1686-90.

Appleton R, Beirne M, Acomb B. Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2000;9(2):108-11.

Asconapé J, Penry JK. Some clinical and EEG aspects of benign juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1984;25(1):108-14.

Atalki D, Soysal A, Atay T, Altintas H, Arpaci B, Baybas S. Somatosensory evoked potentials and EEG findings in siblings of juvenile myoclonic epilepsy patients. *Epileptic Disord* 1999;1:173-7.

Baddeley AD. *Working Memory*. Oxford, UK: Clarendon Press, 1986.

Baddeley A. The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 2000;4(11):417-23.

Baddeley AD. The Psychology of Memory. In: Baddeley AD, Kopelman MD, Wilson BA, eds. *The Handbook of Memory Disorders*. New York, USA: John Wiley & Sons, Ltd., 2002:3-15.

Bäumler G. *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J. R. Stroop*. Göttingen: Hogrefe, 1985.

Baise-Zung C, Guilhoto LMFF, Grossmann RM. Juvenile myoclonic epilepsy: non-classic electroencephalographical presentation in adult patients. *Eur J Neurol* 2006;13(2):171-5.

Bech P, Kjaersgard Pedersen K, Simonsen N, Lund M. Personality in epilepsy. *Acta Neurol Scandinav* 1976; 54:348-58.

Beck AT, Steer RA. *Beck Depression Inventory-Manual*. San Antonio, USA: The Psychological Corporation, 1987.

Berg EA. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *J Gen Psychol* 1948;39:15-22.

Bernasconi A, Bernasconi N, Natsume J, Antel SB, Andermann F, Arnold DL. Magnetic resonance spectroscopy and imaging of the thalamus in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2003;126:2447-54.

Betting LE, Mory SB, Lopes-Cendes I, et al. EEG features in idiopathic generalized epilepsy: clues to diagnosis. *Epilepsia* 2006;47(3):523-8.

Betting LE, Mory SB, Li LM, et al. Voxel-based morphometry in patients with idiopathic generalized epilepsies. *Neuroimage* 2006;32(2):498-502.

Binnie CD. Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG? *Lancet Neurol* 2003;2(12):725-30.

Clemens B, Szigeti G, Barta Z. EEG frequency profiles of idiopathic generalised epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2000;42(2-3):105-15.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.

Cossette P, Liu L, Brisebois K, et al. Mutation of the GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2002;31(2):184-9.

De Araujo Filho GM, Pascalicchio TF, Sousa Pda S, Lin K, Ferreira Guilhoto LM, Yacubian EM. Psychiatric disorders in juvenile myoclonic epilepsy: a controlled study of 100 patients. *Epilepsy Behav* 2007;10(3):437-41.

Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology* 1984; 34(3):285-94.

Delgado-Escueta AV, Greenberg D, Weissbecker K, et al. Gene mapping in the idiopathic generalized epilepsies: juvenile myoclonic epilepsy, childhood absence epilepsy, epilepsy with grand mal seizures, and early childhood myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1990;31(suppl 3):S19-29.

Devinsky O, Gershengorn J, Brown E, Perrine K, Vazquez B, Luciano D. Frontal functions in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurol Neuropsychol Behav Neurol* 1997;10(4):243-6.

Durner M, Keddache MA, Tomasini L, et al. Genome scan of idiopathic generalized epilepsy: evidence for major susceptibility and modifying genes influencing the seizure type. *Ann Neurol* 2001;49(3):328-35.

Einstein GO, McDaniel MA. Normal aging and prospective memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1990;16(4):717-26.

Elliot R. Executive functions and their disorders. *British Medical Bulletin* 2003; 65 (suppl 1):49-59.

Ellis J. Prospective memory or the realization of delayed intentions: a conceptual framework for research. In: Brandimonte M, Einstein GO, McDaniel MA, eds. *Prospective memory. Theory and applications*. Mahwah NJ: Lawrence Erlbaum, 1996:1-22.

Elmslie FV, Rees M, Williamson MP et al. Genetic mapping of a major susceptibility locus for juvenile myoclonic epilepsy on chromosome 15q. *Hum Mol Genet* 1997;6(8):1329-34.

Genton P, Gélisse P, Thomas P. Juvenile Myoclonic Epilepsy Today: Current Definitions and Limits. In: Schmitz B, Sander T, eds. Juvenile Myoclonic Epilepsy. The Janz Syndrome. Petersfield, UK and Philadelphia, USA: Wrightson Biomedical Publishing, 2000:11-32.

Genton P, Gelisse P. Juvenile myoclonic epilepsy. Arch Neurol 2001;58(9):1487-90.

Gigli GL, Calia E, Marciani MG, et al. D. Sleep microstructure and EEG epileptiform activity in patients with juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsia 1992;33(5):799-804.

Gillham RA, Williams N, Wiedmann KD, Butler E, Larkin JG, Brodie MJ. Cognitive function in adult epileptic patients established on anticonvulsant monotherapy. Epilepsy Res 1990;7(3):219-25.

Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2006;47(7):1094-120.

Greenberg DA, Delgado-Escueta AV, Widelitz H, et al. Juvenile myoclonic epilepsy (JME) may be linked to the BF and HLA loci on chromosome 6. Am J Med Genet 1988;1:185-92.

Greenberg DA, Durner M, Keddache M, et al. Reproducibility and complications in gene searches: linkage on chromosome 6, heterogeneity, association, and maternal inheritance in juvenile myoclonic epilepsy. Am J Hum Genet 2000;66(2):508-16.

Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, et al. Wechsler Gedächtnistest-Revidierte Fassung. Bern: Huber, 2000.

Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, et al. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsy. Nat Genet 2003;33(4):527-32.

- Hautzinger M, Keller F, Worall H, et al. Beck-Depressions-Inventar (BDI). Bern: Huber, 1995.
- Helmstaedter C, Lendt M, Lux, S. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Göttingen: Beltz Verlag, 2001.
- Hempelmann A, Heils A, Sander T. Confirmatory evidence for an association of the connexin-36 gene with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res* 2006;71(2-3):223-8.
- Herpin TH. Des accès incomplets d'épilepsie. Paris: Baillière, 1867.
- Hitiris N, Brodie MJ. Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with older antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005;46(suppl 9):149-53.
- Hommet C, Sauerwein HC, De Toffol B, Lassonde M. Idiopathic epileptic syndromes and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30(1):85-96.
- Horn W. Leistungsprüfungssystem LPS. Göttingen: Verlag für Psychologie, 1962.
- Horne JA, Östberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976;4(2):97-110.
- Inoue Y, Kubota H. Juvenile myoclonic epilepsy with praxis-induced seizures. In: Schmitz B, Sander T, Hrsg: *Juvenile Myoclonic Epilepsy. The Janz Syndrome*. Petersfield, UK and Philadelphia, USA: Wrightson Biomedical Publishing 2000:73-81.
- Iqbal N, Caswell HL, Hare DJ, Pilkington O, Mercer S, Duncan S. Neuropsychological profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy and their siblings: a preliminary controlled experimental video-EEG case series. *Epilepsy Behav* 2009;14(3):516-21.
- Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46(suppl 9):10-4.
- Janz D, Christian W. Impulsiv-Petit mal. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1957;176:346-86.

- Janz D. Die Epilepsien. Spezielle Pathologie und Therapie. Stuttgart: Thieme, 1969.
- Janz D et al. Family studies on the genetics of juvenile myoclonic epilepsy (epilepsy with impulsive petit mal). In: Beck-Mannagetta et al., eds. Genetics of the Epilepsies. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1989:43-52.
- Janz D. Pitfalls in the diagnosis of grand mal on awakening. In: Wolf P, eds. Epileptic Seizures and Syndromes. London, UK: John Libbey & Company Ltd., 1994:213-20.
- Janz D. The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle. *Epilepsia* 1962;3:69-109.
- Janz D, Durner M. Juvenile Myoclonic Epilepsy. In: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, USA: Lippincott-Raven Publishers, 1997:2389-400.
- Janz D, Kern A, Mössinger, H-J, Puhlmann U. Rückfallprognosen nach Reduktion von Epilepsiebehandlung. *Nervenarzt* 1983; 54(10):525-9.
- Jayalakshmi SS, Mohandas S, Sailaja S, Borgohain R. Clinical and electroencephalic study of first-degree relatives and probands with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2006;15(3):177-83.
- Jonides J et al. Modules of working memory. In: Kluwe RH, Luer G, Rosler F, eds. *Principles of working memory*. Boston, MA: Birkhaeuser Publishing, 2003:114-34.
- Kinsella G, Murtagh D, Landry A, et al. Everyday memory following traumatic brain injury. *Brain Inj* 1996;10(7):499-507.
- Kliegel M, McDaniel MA, Einstein GO. Plan formation, retention, and execution in prospective memory: a new approach and age-related effects. *Mem Cognit* 2000;28(6):1041-9.
- Kliegel M, Martin M, McDaniel MA, Einstein GO. Complex prospective memory and executive control of working memory: A process model. *Psychologische Beiträge* 2002;44:303-18.
- Kliegel M, Martin M. Prospective memory research: why is it relevant? *Int J Psychol* 2003;38:193-4.

Kliegel M, Martin M, McDaniel MA, Einstein GO. Importance effects on performance in event-based prospective memory tasks. *Memory* 2004;12(5):553-61.

Kliegel M, Martin M, McDaniel MA, Einstein GO, Moor C. Realizing complex delayed intentions in young and old adults: the role of planning aids. *Mem Cognit* 2007;35(7):1735-46.

Koepp MJ, Richardson MP, Brooks DJ, Cunningham VJ, Duncan JS. Central benzodiazepine/gamma-aminobutyric acid A receptors in idiopathic generalized epilepsy: an [11C]flumazenil positron emission tomography study. *Epilepsia* 1997;38(10):1089-97.

Kohler J. A modified Tower of London task for the neuropsychological assessment of planning competency. Poster presented on 18th European Workshop on Cognitive Neuropsychology. Bressanone, Italy, 2000.

Kopp UA, Thöne AIT. Disentangling executive functions and memory processes in event-based prospective remembering after brain damage: A neuropsychological study. *Int J Psychol* 2003;38:229-35.

Kopp UA. Klinisch-neuropsychologische Aspekte prospektiven Erinnerns. Dissertation, Humboldt-Universität Berlin, Institut für Psychologie, 2006.

Lavandier N, de Toffol B, Gillet P, Hommet C, Corcia P, Autret A. Syndrome dysexécutif, épilepsie myoclonique juvénile et anomalies paroxystiques intercritiques. *Rev Neurol* 2002;158 (Suppl 1):164.

Lehrl S. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest. 4th ed. Balingen: Spitta, 1999.

Levav M, Mirsky AF, Herault J, Xiong L, Amir N, Andermann E. Familial association of neuropsychological traits in patients with generalized and partial seizure disorders. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002;24(3):311-26.

Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological Assessment. 4th ed. Oxford, UK: Oxford University Press, 2004:537-48.

Lin K, Carrete H, Lin J, et al. Magnetic resonance spectroscopy reveals an epileptic network in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(5):1191-200.

Loiseau P, Duché B, Loiseau J. Classification of epilepsies and epileptic syndromes in two different samples of patients. *Epilepsia* 1991;32(2):303-9.

Loring DW, Marino S, Meador KJ. Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs. *Neuropsychol Rev* 2007;17(4):413-25.

Lund M, Reintoft M, Simonsen N. Eine kontrollierte soziologische und psychologische Untersuchung von Patienten mit einer Juvenilen Myoklonischen Epilepsie. *Nervenarzt* 1976;47:708-12.

Lyon G, Gastaut H. Considerations on the significance attributed to unusual cerebral histological findings recently described in eight patients with primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1985;26(4):365-7.

Marini C, King MA, Archer JS, Newton MR, Berkovic SF. Idiopathic generalised epilepsy of adult onset: clinical syndromes and genetics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(2):192-6.

Marini C, Scheffer IE, Crossland KM, et al. Genetic architecture of idiopathic generalized epilepsy: clinical genetic analysis of 55 multiplex families. *Epilepsia* 2004;45(5):467-78.

Mas C, Taske N, Deutsch S, et al. Association of the connexin36 gene with juvenile myoclonic epilepsy. *J Med Genet* 2004;41(7):e93.

Matsuoka H, Takahashi T, Sasaki M, et al. Neuropsychological EEG activation in patients with epilepsy. *Brain* 2000;123:318-30.

McDaniel MA, Glisky EL, Rubin SR, Guynn MJ, Routhieux BC. Prospective memory: a neuropsychological study. *Neuropsychology* 1999;13(1):103-10.

McDonald CR, Swartz BE, Halgren E, Patell A, Dames R, Mandelkern M. The relationship of regional frontal hypometabolism to executive function: A resting fluorodeoxyglucose PET study of patients with epilepsy and healthy controls. *Epilepsy Behav* 2006;9(1):58-67.

Meador KJ, Loring DW, Ray PG, et al. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology* 2001;56(9):1177-82.

Meador KJ, Gevins A, Loring DW, et al. Neuropsychological and neurophysiologic effects of carbamazepine and levetiracetam. *Neurology* 2007;69(22):2076-84.

Medina MT, Suzuki T, Alonso ME, et al. Novel mutations in Myoclonin1/EFHC1 in sporadic and familial juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2008;70:2137-44.

Meencke HJ, Janz D. Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. *Epilepsia* 1984;25(1):8-21.

Meencke HJ, Janz D. The significance of microdysgenesis in primary generalized epilepsy: an answer to the considerations of Lyon and Gastaut. *Epilepsia* 1985;26(4):368-71.

Montalenti E, Imperiale D, Rovera A, Bergamasco B, Benna P. Clinical features, EEG findings and diagnostic pitfalls in juvenile myoclonic epilepsy: a series of 63 patients. *J Neurol Sci* 2001;184(1):65-70.

Mory SB, Li LM, Guerreiro CA, Cendes F. Thalamic dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy: a proton MRS study. *Epilepsia* 2003;44(11):1402-5.

Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 1976;12(4):313-24.

Norman DA, Shallice T. Attention to action: willed and automatic control of behaviour. In: Davidson RJ et al., eds. Consciousness and self-regulation. Advances in research and theory. New York, USA: Plenum, 1986;4:1-18.

Obeid T, Panayiotopoulos CP. A study in Saudi Arabia. *Epilepsia* 1988;29(3):280-2.

Oguni H, Mukahira K, Oguni M, et al. Video-polygraphic analysis of myoclonic seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1994;35(2):307-16.

Opeskin K, Kalnins R, Halliday G, Cartwright H, Berkovic SF. Idiopathic generalized epilepsy: lack of significant microdysgenesis. *Neurology* 2000;55(8):1101-6.

Pal DK, Evgrafov OV, Tabares P, Zhang F, Durner M, Greenberg DA. BRD2 (RING3) is probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet* 2003;73(2):261-70.

Pal DK, Durner M, Klotz I, et al. Complex inheritance and parent-of-origin effect in juvenile myoclonic epilepsy. *Brain Dev* 2006;28(2):92-8.

Panayiotopoulos CP, Obeid T, Waheed G. Absences in juvenile myoclonic epilepsy: a clinical video-electroencephalographic study. *Ann Neurol* 1989;25(4):391-7.

Panayiotopoulos CP, Obeid T. Juvenile myoclonic epilepsy: an autosomal-recessive disease. *Ann Neurol* 1989;25(5):440-3.

Panayiotopoulos CP, Tahan R, Obeid T. Juvenile myoclonic epilepsy: factors of error involved in the diagnosis and treatment. *Epilepsia* 1991;32(5):672-6.

Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia* 1994;35(2):285-96.

Pascalichio TF, de Araujo Filho GM, da Silva Noffs MH, et al. Neuropsychological profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy: a controlled study of 50 patients. *Epilepsy Behav* 2007;10(2):263-7.

Perini GI, Tosin C, Carraro C, et al. Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61(6):601-5.

Piazzini A, Turner K, Vignoli A, Canger R, Canevini MP. Frontal cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2008;49(4):657-62.

Pinto D, de Haan GJ, Janssen GA et al. Evidence for linkage between juvenile myoclonic epilepsy-related idiopathic generalised epilepsy and 6p11-12 in Dutch families. *Epilepsia* 2004;45(3):211-7.

Plattner B, Pahs G, Kindler J, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: a benign disorder? Personality traits and psychiatric symptoms. *Epilepsy Behav* 2007;10(4):560-4.

Prevey ML, Delaney RC, Cramer JA, Cattanach L, Collins JF, Mattson RH. Effect of valproate on cognitive functioning. Comparison with carbamazepine. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study 264 Group. *Arch Neurol* 1996;53(10):1008-16.

Pulsipher DT, Seidenberg M, Guidotti L, et al. Thalamofrontal circuitry and executive dysfunction in recent-onset juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(5):1210-9.

Pung T, Schmitz B. Circadian rhythm and personality profile in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(suppl 2):111-4.

Rabot L. De la myoclonie épileptique. Thèse, Paris, 1899.

Renganathan R, Delanty N. Juvenile myoclonic epilepsy: under-appreciated and under-diagnosed. *Postgrad Med J* 2003;79(928):78-80.

Ruocco AC. The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review. *Psychiatry Res* 2005;137(3):191-202.

Savic I, Lekvall A, Greitz D, Helms G. MR Spectroscopy shows reduced frontal lobe concentrations of N-acetyl aspartate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(3):290-6.

Savic I, Ostermann Y, Helms G. MRS shows syndrome differentiated metabolite changes in human-generalized epilepsies. *Neuroimage* 2004;21(1):163-72.

Schmidt D. Response to antiepileptic drugs and the rate of relapse after discontinuation in juvenile myoclonic epilepsy. In: Schmitz B, Sander T, Hrsg: *Juvenile Myoclonic Epilepsy. The Janz Syndrome*. Petersfield, UK and Philadelphia, USA: Wrightson Biomedical Publishing, 2000;111-20.

Serratosa JM, Delgado-Escueta AV, Medina MT, Zhang Q, Iranmanesh R, Sparkes RS. Clinical and genetic analysis of a large pedigree with juvenile myoclonic epilepsy. *Ann Neurol* 1996;39(2):187-95.

Sgaramella TM, Borgo F, Fenzo F, Garofalo P, Toso V. Memory for/and execution of future intentions: evidence from patients with Herpes Simplex Encephalitis. *Brain Cogn* 2000;43(1-3):388-92.

Shallice T, Burgess W. Deficits in the strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain* 1991;114:727-41.

Simons JS, Schölvinck ML, Gilbert SJ, Frith CD, Burgess PW. Differential components of prospective memory? Evidence from fMRI. *Neuropsychologia* 2006;44:1388-97.

Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 1999;283(5408):1657-61.

Sokic D, Ristic AJ, Vojvodic N, Jankovic S, Sindjelic AR. Frequency, causes and phenomenology of late seizure recurrence in patients with juvenile myoclonic epilepsy after a long period of remission. *Seizure* 2007;16(6):533-7.

Sonmez F, Atakli D, Sari H, Atay T, Arpaci B. Cognitive function in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5(3):329-36.

Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Q J Exp Psychol*, 1935;18:643-662.

Swartz BE, Halgren E, Simpkins F, Syndulko K. Primary memory in patients with frontal and primary generalized epilepsy. *J Epilepsy* 1994;7:232-41.

Swartz BE, Simpkins F, Halgren E, et al. Visual working memory in primary generalized epilepsy: an ¹⁸FDG-PET study. *Neurology* 1996;47(5):1203-12.

Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, et al. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2004;36(8):842-9.

Tae WS, Kim SH, Joo EY, et al. Cortical thickness abnormality in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol* 2008;255(4):561-6.

Tassinari CA, Rubboli G. Cognition and paroxysmal EEG activities: from a single spike to electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia* 2006;47(suppl 2):40-3.

Thöne-Otto AIT, Walther K. Neuropsychologische Störungen als Prädiktoren von Selbständigkeit im Alltag [Neuropsychological impairments as predictors for independence in daily life]. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 2001; 12:102-3.

Tóth V, Rásonyi G, Fogarasi A, Kovács N, Auer T, Janszky J. Juvenile myoclonic epilepsy starting in the eighth decade. *Epileptic Disord* 2007;9(3):341-5.

Touchon J. Effect of awakening on epileptic activity in primary generalized myoclonic epilepsy. In: Serman MB, Shouse MN, Passouant P, eds. *Sleep and Epilepsy*. New York, USA: Academic Press, 1982:239-48.

Tsai JJ, Beck-Mannagetta G, Janz D, et al. Generalized spike and wave paroxysm-subclinical signs of seizure liability in offspring of epileptic patients. In: Beck-Mannagetta et al., eds. *Genetics of the Epilepsies*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1989:127-36.

Tsuboi T, Christian W. On the genetics of the primary generalized epilepsy with sporadic myoclonias of impulsive petit mal type. A clinical and electroencephalographic study of 399 probands. *Humangenetik* 1973;19(2):155-82.

Tsuboi T. Primary generalized epilepsy with sporadic myoclonias of myoclonic petit mal type. Dissertation, Stuttgart, 1977.

Vijai J, Cherian PJ, Stlaja PN, Anand A, Radhakrishnan K. Clinical characteristics of a South Indian cohort of juvenile myoclonic epilepsy probands. *Seizure* 2003;12(7):490-6.

Vijai J, Kapoor A, Ravishankar HM, et al. Genetic association analysis of KCNQ3 and juvenile myoclonic epilepsy in a South Indian population. *Hum Genet* 2003;113(5):461-3.

Wager TD, Smith EE. Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2003;3(4):255-74.

Waltz S. The EEG in juvenile myoclonic epilepsy. In: Schmitz B, Sander T, eds. *Juvenile Myoclonic Epilepsy. The Janz Syndrome*. Petersfield, UK and Philadelphia, USA: Wrightson Biomedical Publishing, 2000: 41-55.

Woermann FG, Sisodiya SM, Free SL, Duncan JS. Quantitative MRI in patients with idiopathic generalized epilepsy. Evidence of widespread cerebral structural changes. *Brain* 1998;121:1661-7.

Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, Sisodiya SM, Duncan JS. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain* 1999;122:2101-8.

Zifkin B, Andermann E, Andermann F. Mechanisms, genetics, and pathogenesis of juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2005;18(2):147-53.

Zimmermann P, Fimm B. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Herzogenrath: Psytest, 1994.

8. Lebenslauf

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

9. Publikationsliste

Wandschneider B, Gaus V, Schmitz B. Fehlbildungsrisiko bei Antiepileptika- Aktueller Stand. Nervenheilkunde 2010;29(4):199-203.

Wandschneider B, Schmitz B. Tagesrhythmus bei Patienten mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie und ihren nicht betroffenen, gesunden Geschwistern. (Poster)

6. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie, Rostock, 20.05.- 23.05.2009.

Wandschneider B, Kopp UA, Kliegel M, Schmitz B. Prospektives Gedächtnis bei Patienten mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie und ihren nicht betroffenen, gesunden Geschwistern. (Poster)

5. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie, Basel, 16.05.- 19.05.2007.

10. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Britta Wandschneider, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Neuropsychologische Untersuchung bei Patienten mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie und ihren gesunden Geschwistern“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

23.04.2010

11. Danksagung

Ganz besonders bedanke ich mich bei allen teilnehmenden Patienten, ihren Geschwistern und den Kontrollprobanden, sowie dem Team der Neurologischen Poliklinik der Charité, Campus Virchow Klinikum!

Bei Frau Prof. Dr. Schmitz und Frau Dr. Kopp möchte ich mich für die Überlassung des spannenden Themas, sowie für ihre engagierte und lehrreiche Betreuung herzlich bedanken.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Kurlemann, Herrn Prof. Dr. Meencke, sowie Herrn Prof. Dr. Stephani und Frau Dr. Muhle für die freundliche Unterstützung bei der Patientenrekrutierung.

Frau Christofzik danke ich für ihre Unterstützung bei allen formalen Dingen, die ich nicht beherrsche.

Ich bedanke mich bei meinen Schwestern, meinen Eltern und meinen Freunden für die ausdauernde emotionale und fachliche Unterstützung.

Britta Wandschneider