

Thomas Grunwald, Martin Kurthen,
Schweiz. Epilepsie-Zentrum, Zürich

Zusammenfassung

Defizite deklarativer (episodischer) Gedächtnisprozesse sind typische neuropsychologische Merkmale des Syndroms der mesialen Temporallappen-Epilepsie (MTLE). Während jedoch eine Hippokampussklerose der sprachdominanten Hemisphäre meist mit Störungen des sprachlichen Gedächtnisses assoziiert ist, ist die Lateralisation bildhafter Gedächtnisdefizite weniger eindeutig. Invasive und nichtinvasive Ableitungen ereigniskorrelierter Potenziale (EKP) haben spezifische Beiträge des Hippokampus zu Teilprozessen des verbalen und bildhaften deklarativen Gedächtnisses identifizieren können: So trägt die Verarbeitung verbaler Neuheit im sprachdominanten (meist linken) Hippokampus entscheidend zum erfolgreichen Enkodieren sprachlicher Gedächtnisinhalte bei – ein Prozess, der empfindlich durch eine linksseitige MTLE gestört werden kann. Die Enkodierung bildhafter Stimuli für das deklarative Gedächtnis scheint dagegen mehr von semantischen Prozessen der Bildverarbeitung beeinflusst zu werden, an denen beide Hippokampi beteiligt sind. Beide Hippokampi tragen zudem entscheidend zum bewussten Wiedererinnern (im Gegensatz zu einer eher unbestimmten Vertrautheit) bei. Diese Lateralisation mnestischer Teilprozesse kann auch zum Verständnis der unterschiedlichen Risiken einer Resektion des linken und des rechten Hippokampus beitragen und so unterschiedliche Strategien der prächirurgischen Diagnostik bei einer linksseitigen und einer rechtsseitigen MTLE begründen.

Epileptologie 2010; 27: 79 – 86

Schlüsselwörter: Gedächtnis, Temporallappenepilepsie, Hippokampus, ereigniskorrelierte Potenziale

Electrophysiology cognitive de processus et de déficits de la mémoire dans l'épilepsie du lobe temporal mésial

Les déficits de processus déclaratifs (épisodeques) de la mémoire constituent des caractéristiques neuropsychologiques typiques du syndrome de l'épilepsie du lobe temporal mésial (ELTM). Mais alors que la sclérose de l'hippocampe de l'hémisphère dominant pour le langage s'associe généralement à des troubles de la mémoire verbale, la latéralisation des déficits de la mémoire picturale est moins évidente. Des dérivationes invasives et

non invasives de potentiels liés à un événement (PLE) ont permis d'identifier des contributions spécifiques de l'hippocampe à certains processus partiels de la mémoire déclarative verbale et picturale : ainsi, le traitement de nouveautés verbales dans l'hippocampe dominant pour le langage (généralement celui de gauche) contribue de façon décisive à l'encodage de contenus linguistiques de la mémoire et une ELTM gauche peut entraîner une perturbation grave de ce processus. L'encodage pictural de stimuli pour la mémoire déclarative semble en revanche être influencé davantage par des processus sémantiques de traitement de l'image intéressant les deux hippocampes. De plus, les deux hippocampes contribuent de manière décisive à une remémoration consciente (contrairement à un sentiment de familiarité plutôt indéfini). Cette latéralisation de processus mnésiques partiels peut aussi contribuer à la compréhension des risques inégaux d'une résection de l'hippocampe gauche ou droit et ainsi fonder des stratégies variables de diagnostic préopératoire en cas d'ELTM gauche ou droit.

Mots clés : Mémoire, épilepsie temporale, hippocampe, potentiels évoqués cognitifs

Cognitive Electrophysiology of Memory Processes and Deficits in Mesial Temporal Lobe Epilepsies

Deficits of declarative (episodic) memory processes are characteristic symptoms of the syndrome of medial temporal lobe epilepsy (MTLE). However, while hippocampal sclerosis within the language-dominant hemisphere is typically associated with verbal memory deficits, lateralisation of visual memory deficits is not that clear-cut. Invasive and non-invasive recordings of event-related potentials (ERPs) have identified specific hippocampal contributions to verbal and non-verbal declarative memory processes: E.g. novelty detection within the language-dominant (usually left) hippocampus contributes decisively to successful encoding of verbal stimuli – a process that can be impaired significantly by left-sided MTLE. By contrast, encoding visual stimuli for declarative memory seems to depend more on semantic visual processing, to which both hippocampi can contribute. Moreover, both hippocampi mediate conscious recollection but not recognition based on familiarity. This lateralisation of mnemonic (sub-)processes can help understand the differential risks of left- and right-sided hippocampal resections and thus explain diffe-

rential strategies in presurgical evaluations of left- and right-sided MTLEs.

Key words: Memory, temporal lobe epilepsy, hippocampus, event-related potentials

Einleitung

Das typische morphologische Korrelat der MTLE ist die Atrophie und Sklerose eines Hippokampus, der als wesentlicher Bestandteil des primären epileptogenen Areals die Semiologie der mesio-temporalen Anfälle bestimmt. Für die Lebensqualität der Patienten häufig ebenso wichtig sind jedoch Gedächtnisdefizite, die einerseits durch die MTLE selbst bedingt sein können, die andererseits aber auch bei der prächirurgischen Abklärung der Möglichkeit einer selektiven Amygdalo-Hippokampektomie als mögliches Risiko eines operativen Eingriffs mit bedacht sein wollen. Nicht zuletzt die über 5 Jahrzehnte fortgesetzten intensiven Untersuchungen der Gedächtnisdefizite des berühmten Patienten Henry Molaison (H.M.), dem 1953 beide Hippokampi entfernt wurden, zeigten, dass die Funktion des Hippokampus nicht für alle Formen des Gedächtnisses, sondern speziell für das so genannte deklarative oder episodische Gedächtnis von ausschlaggebender Bedeutung ist [1]. Deklarativ heisst das vom Hippokampus abhängende Gedächtnissystem, weil seine Inhalte bewusst zugänglich und somit sprachlich berichtsfähig sind. Berichtet werden kann dabei prinzipiell sowohl über sprachliche Inhalte als auch über Bilder und Szenen, also Inhalte des nonverbalen Gedächtnisses. Zahlreiche Studien haben übereinstimmend zeigen können, dass MTLE-bedingte Defizite des deklarativen Gedächtnisses in der Regel materialspezifisch sind. Danach geht eine Hippokampusklerose im Temporallappen der sprachdominanten Hemisphäre meist mit sprachlichen, eine Hippokampusklerose der nicht dominanten Hemisphäre dagegen eher mit bildhaften Gedächtnisstörungen einher. Während eine Resektion des sprachdominanten Hippokampus jedoch zu einer zusätzlichen postoperativen Minderung sprachlicher Gedächtnisleistungen führen kann [2], haben verschiedene Studien keine signifikanten Auswirkungen einer Resektion des nicht-dominanten Hippokampus auf verbale oder nonverbale Gedächtnisprozesse nachweisen können [2, 3]. Diese Befunde begründen, warum der präoperativen Einschätzung möglicher neuropsychologischer Risiken bei der prächirurgischen Diagnostik einer linksseitigen MTLE eine grosse Bedeutung zukommt.

Bildgebende und elektrophysiologische Untersuchungen bemühen sich seit langem darum, die spezifischen Beiträge der verschiedenen Teilregionen der Hippokampus-Formation zum Abspeichern und Abruf von Gedächtnisinhalten näher aufzuklären. Die kognitive Neurophysiologie nutzt dabei eine Vielzahl von Methoden wie etwa Einzelzelleitungen, die Analyse der Os-

zillationen hirnelektrischer Aktivität, die elektrische Stimulation zur funktionellen Kartierung von Cortexarealen und die Ableitung so genannter „kognitiver“ oder ereigniskorrelierter Potenziale (EKP). Bei den EKP handelt es sich um Spannungsschwankungen der elektrischen Hirnaktivität, die genau definierten, zum Beispiel visuellen oder akustischen Ereignissen folgen oder vorgehen. Sie werden auch „kognitiv“ genannt, da sie nicht von den physikalischen Eigenschaften der Stimuli, sondern von deren kognitiver Verarbeitung abhängen. Zwar haben EKP-Ableitungen im Vergleich zu hämodynamisch bildgebenden Methoden wie dem fMRI den Nachteil einer schlechteren räumlichen Auflösung, ihre hohe zeitliche Auflösung im Millisekunden-Bereich kann jedoch wichtige Informationen über die funktionale Bedeutung einer neuronalen Aktivität für ein spezifisches Verhalten wie etwa die Entscheidung über eine erfolgte oder nicht erfolgte Wiedererkennung liefern: Das fMRI kann nämlich oft nicht auflösen, ob die kritische neuronale Aktivität einer solchen Entscheidung vorausging und gegebenenfalls zu ihr beitrug oder ihr unmittelbar folgte und so einen epiphanomenalen Prozess darstellen könnte. Invasive Ableitungen von EKP über Tiefenelektroden, die stereotaktisch unmittelbar in gedächtnisrelevante mesio-temporale Hirnstrukturen implantiert wurden, vereinen überdies eine hohe zeitliche mit einer hohen räumlichen Auflösung und haben wesentlich zum Verständnis pathophysiologischer Korrelate der Gedächtnisdefizite von MTLE-Patientinnen und -Patienten beigetragen.

Im Folgenden wollen wir uns daher auf EKP-Untersuchungen konzentrieren, die sich in den vergangenen Jahrzehnten als wichtige Methode zur Identifikation neuropsychologischer Prozesse erwiesen haben. Wir werden dabei zunächst Befunde eigener Untersuchungen zum Enkodieren und Abruf sprachlicher Inhalte in das deklarative Gedächtnis zusammenfassen und ergänzen, über die wir in ähnlicher Form hier bereits einmal berichten durften [4], um dann zu fragen, wie sich die EKP-Korrelate des Abspeicherns und Wiedererkennens visueller Stimuli von denen sprachlicher Gedächtnisprozesse und -defizite unterscheiden.

Verbale Gedächtnisprozesse

Es ist seit langem bekannt, dass eine Hippokampusklerose in der sprachdominanten Hemisphäre mit sprachlichen Gedächtnisdefiziten einhergeht und dass bei manchen Patienten ein erhöhtes Risiko für eine postoperative Zunahme dieser Defizite nach einer linksseitigen Hippokampektomie besteht. Da die Abklärung eines derartigen Risikos zu den wesentlichen Aufgaben der präoperativen Diagnostik gehört, konzentrierten wir unsere Untersuchungen zunächst auf die Beiträge mesio-temporaler Strukturen zum Abspeichern verbaler Stimuli in das deklarative Langzeit-Gedächtnis. Andere Gruppen hatten bereits zuvor zeigen können, dass

die visuelle Präsentation von Wörtern und Bildern eine negative EKP-Komponente evoziert, die im anterioren mesialen Temporallappen generiert wird und deren Amplitude ihr Maximum ca. 400 ms nach Stimuluspräsentation erreicht [5 - 9; eine Übersicht findet sich in Referenz 10]. Diese „AMTL-N400“ genannte Komponente wird von Zellverbänden im ento- und/oder perirhinalen Kortex erzeugt [11, 12], Regionen, die hier als „rhinal“ zusammengefasst werden sollen, da EKP-Ableitungen mit Tiefenelektroden nicht zwischen Generatoren in beiden Regionen unterscheiden können. Nobre and McCarthy [13] fanden, dass die AMTL-N400 grössere Amplituden aufweist, wenn sie durch Wörter mit semantischem Inhalt statt durch grammatische Funktionswörter evoziert wird, und dass inhaltsleere Pseudowörter keine AMTL-N400 auslösen. Zudem wird die Amplitude dieses Potenzials durch semantisches Priming [13] und durch Wiederholung reduziert [zum Beispiel 5, 7, 11, 14]. Diese Sensitivität für Wiederholungen impliziert einerseits, dass die Generatoren der AMTL-N400 an Gedächtnisprozessen beteiligt sind. Andererseits deutet die Amplitudendifferenz der AMTL-N400 auf „neue“ und „alte“ Wörter auch an, dass dieses Potenzial mit Prozessen der Neuheitsdetektion und -verarbeitung assoziiert sein könnte. Die Sensitivität für Neuheit und die für Wiederholungen sind zwei Seiten derselben Medaille, die MTLN scheint jedoch die rhinale und hippokampale Neuheitsdetektion in besonderer Weise zu beeinträchtigen. So fanden wir in einem kontinuierlichen Wort-Rekognitionsexperiment, dass eine Hippokampusklerose die AMTL-N400-Antworten auf „neue“ nicht aber auf „alte“ Wörter signifikant reduziert [15]. Diese verminderte Sensitivität für Neuheit ist dabei von Bedeutung für Gedächtnisprozesse, denn die im sprachdominanten Temporallappen gemessenen Amplituden der AMTL-N400 auf neue nicht aber auf alte Wörter korreliert signifikant mit der verbalen Gedächtnisleistung der Patienten [16]. Die im nondominanten (also meist rechten) Temporallappen gemessenen AMTL-N400-Amplituden auf neue (nicht aber auf alte) Wörter korrelieren dagegen mit der postoperativen verbalen Gedächtnisleistung nach einer Resektion des linken Hippokampus bei Patienten mit einer linksseitigen Sprachdominanz. Sie können somit als aussagekräftige Kenngrößen einer mnestischen „Reservekapazität“ für die Prognose postoperativer Gedächtnisleistungen genutzt werden [17].

Obwohl die AMTL-N400 im rhinalen Kortex generiert wird, zeigt die Tatsache, dass eine Hippokampusklerose die Amplitude dieses Potenzials auf neue Wörter reduziert, dass der „eigentliche“ Hippokampus („hippocampus proper“) zumindest teilweise zur Erzeugung der AMTL-N400 beiträgt. Dieser Beitrag muss innerhalb des Hippokampus speziell dem Subfeld CA1 zugeschrieben werden, da die Dichte der Pyramidenzellen nur dieses Areals mit der Amplitude der AMTL-N400 auf neue (nicht aber alte) Wörter korreliert [15]. Dass gerade die CA1-Region somit an der hippokampalen Neu-

heitsdetektion beteiligt ist, ist auch deshalb von besonderem Interesse, weil verschiedene pharmakologische und genetische Studien [18, 19] gezeigt haben, dass in dieser Region die assoziative „Long-Term Potentiation“ (LTP) eine besonders wichtige Form der synaptischen Plastizität darstellt. Dabei handelt es sich um eine lange anhaltende Steigerung der synaptischen Effektivität nach einer hochfrequenten Stimulation afferenter Fasern. Die assoziative Form der LTP wird von NMDA-Rezeptoren vermittelt, die den Einstrom von Kalzium-Ionen regulieren. Die Befunde zahlreicher Untersuchungen an Nagern und nicht-menschlichen Primaten deuten darauf hin, dass die Aktivität der NMDA-Rezeptor-abhängigen LTP innerhalb des Hippokampus für die Leistung der Tiere in gedächtnisbezogenen Aufgaben zumindest mitverantwortlich ist. Beck et al. [20] konnten schliesslich auch zeigen, dass die assoziative LTP in postoperativ noch lebenden hippokampalen Schnittpräparaten von Epilepsiepatienten ohne eine Hippokampusklerose experimentell gut induziert werden kann, während dies in Schnittpräparaten sklerotischer Hippokampi kaum möglich ist. Konkordant zu diesen Daten, fanden wir in einer Untersuchung mit 16 Patienten, denen im Rahmen der invasiven prächirurgischen Diagnostik Tiefenelektroden in beide Hippokampi implantiert werden mussten, dass der NMDA-Rezeptor-Antagonist Ketamin die Amplituden der AMTL-N400 auf neue, nicht aber alte Wörter reduzierte und gleichzeitig zu signifikanten passageren Gedächtnisstörungen führte [21].

Eine weitere Untersuchung von Fernández et al. [22] beantwortete die Frage, ob die mit der AMTL-N400 assoziierten neuropsychologischen Prozesse tatsächlich zum Enkodieren von Gedächtnisinhalten in das deklarative Gedächtnis beitragen. In dieser Studie wurden limbische EKP gemessen, während die Patienten versuchten, sich Wörter zu merken, die auf einem Computer-Monitor dargeboten wurden. Tatsächlich fand sich später, dass die Wörter, die bei der Erstpräsentation AMTL-N400-Potenziale mit grösseren Amplituden evozierten, erfolgreicher abgespeichert und später wieder aus dem Gedächtnis abgerufen werden konnten als Wörter, deren Verarbeitung mit kleineren AMTL-N400-Potenzialen verbunden war. Fell et al. [23] konnten zudem nachweisen, dass das erfolgreiche Abspeichern eines Wortes mit einer Koppelung der Gamma-Band Aktivität im rhinalen Kortex und im Hippokampus in einem Zeitfenster zwischen 100 ms nach der Stimuluspräsentation und der Gipfelatenz der AMTL-N400 verbunden ist. Dass der rhinale Kortex und der eigentliche Hippokampus für das erfolgreiche Abspeichern eines Wortes interagieren müssen, zeigt einerseits, dass beide Regionen an derartigen Enkodierungsprozessen beteiligt sind, weist andererseits aber auch darauf hin, dass sie nicht dieselben Teilprozesse beisteuern. Diese Sichtweise wird auch durch die Befunde einer weiteren Studie von Fernández et al. [24] unterstützt, in der die neuronalen Korrelate des Enkodierens von Wörtern mit hoher und niedriger

Frequenz verglichen wurden. Dabei zeigte sich, dass das erfolgreiche Einspeichern hochfrequenter Wörter von EKP-Effekten sowohl im rhinalen Kortex als auch im Hippokampus prädiagnostiziert wurde, während das Einspeichern niederfrequenter Wörter nur mit einem solchen Effekt im Hippokampus, nicht aber im rhinalen Kortex verbunden war. Dies deutet darauf hin, dass der Hippokampus zur Bildung von Gedächtniseinträgen unabhängig von spezifischen Eigenschaften der abzuspeichernden Inhalte beiträgt, während der Beitrag des rhinalen Kortex durchaus von semantischen Merkmalen der verbalen Stimuli beeinflusst werden kann. Möglicherweise könnte der rhinale Kortex so die Bildung von Gedächtnisinhalten auch indirekt unterstützen, indem er sich an der Verarbeitung von Merkmalen beteiligt, die auch für das Verständnis und die Bildung von Assoziationen von Bedeutung sind.

Neurophysiologisch wäre nun zu fragen, durch welchen Mechanismus die AMTL-N400 generiert wird. Allgemein ist bekannt, dass exzitatorische dendritische postsynaptische Potenziale die Hauptquelle der elektrischen Aktivität darstellen, die zur Erzeugung von EKP-Komponenten beitragen. Wenn nun eine Komponente wie die AMTL-N400 höhere Amplituden aufweist, wenn sie durch neue Wörter evoziert wird, so könnte dies einerseits dadurch bedingt sein, dass zusätzliche Zellverbände aktiviert wurden, die während unspezifischer Hintergrundprozesse – und der Verarbeitung alter Wörter – nicht aktiv waren. Alternativ könnte die AMTL-N400 jedoch auch durch eine Phasensynchronisation der fortlaufenden elektrischen Oszillationen zustande gekommen sein. Fell et al. [25, 26] fanden, dass die AMTL-N400 initial tatsächlich mit einer vermehrten Phasensynchronisation bei neuen im Vergleich zu alten Wörtern assoziiert ist, so dass der Effekt der „Neuheitsdetektion“ im mesialen Temporallappen zumindest teilweise darauf zurückgeführt werden muss.

Da die Detektion von Neuheit und die von Wiederholungen aber zwei Seiten einer Medaille sind, kann der „Neu-minus-alt“-Repetitionseffekt der AMTL-N400 auch genutzt werden, um Wiedererkennungprozesse zu analysieren. Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass die wiederholte Präsentation eines Stimulus zu einer Reduktion der AMTL-N400-Amplitude führt [zum Beispiel 5, 7, 11, 15] und dass die rhinale Region, also der ento- und perirhinale Kortex an Rekognitionsprozessen beteiligt sind. Zwei weitere limbische EKP-Komponenten, die sensitiv auf Wiederholungen reagieren, sind zudem die P600 [zum Beispiel 8, 9, 27] und eine späte negative Komponente („Late Negative Component“ (LNC) [beispielsweise 14], die beide im Körper des Hippokampus generiert werden, und die auf korrekt erkannte Wiederholungen signifikant grössere Amplituden aufweisen. Dieser Effekt wird zudem nicht durch die systemische Gabe von Ketamin beeinflusst, was darauf hinweist, dass die hippokampale Beteiligung am Rekognitionsgedächtnis nicht von der Aktivität von NMDA-Rezeptoren abhängt. Obwohl somit sowohl die

rhinale AMTL-N400 als auch die hippokampalen P600- und LNC-Potenziale auf Wiederholungen reagieren, so gibt es doch wichtige Unterschiede im Verhalten dieser Potenziale, die auf ihre differenzielle Beteiligung an zwei verschiedenen Komponenten des Rekognitionsgedächtnisses verweisen.

Das Urteil, dass man einem bestimmten verbalen oder bildhaften Stimulus bereits früher einmal begegnet ist, kann auf zwei unterschiedlichen Phänomenen beruhen: Es kann sich einem bewussten Wiedererinnern der Episode der ersten Begegnung verdanken („recollection“) oder auch nur einer unbestimmten Vertrautheit („familiarity“), die entsteht, ohne dass man sich tatsächlich (bewusst) an die erste Begegnung erinnert. Einer solchen unbestimmten Vertrautheit entspricht etwa das vage Gefühl, eine Person bereits einmal getroffen zu haben, ohne dass man sich an ihren Namen oder die Umstände des früheren Treffens erinnern kann. Übereinstimmende Befunde von psychologischen, bildgebenden und neurophysiologischen Untersuchungen deuten darauf hin, dass es sich bei diesen beiden Mechanismen um dissoziierbare Prozesse handelt, die von unterschiedlichen Hirnstrukturen – auch innerhalb des mesialen Temporallappens – vermittelt werden [siehe zum Beispiel 28]. Dementsprechend fanden auch wir mit limbischen EKP-Ableitungen eine funktionelle Dissoziation zwischen AMTL-N400- und LNC-Komponenten [29]: Während die Amplituden der durch Wiederholungen evozierten AMTL-N400 unabhängig davon abnahmen, ob die Wiederholungen als solche erkannt wurden oder nicht, wiesen hippokampale LNC-Potenziale nur dann erhöhte Amplituden auf, wenn Wiederholungen korrekt erkannt und klassifiziert wurden. LNCs auf nicht erkannte Wiederholungen unterschieden sich dagegen nicht von den durch Erstpräsentationen evozierten Potenzialen. Dies bestätigte, dass der rhinale Kortex unabhängig davon auf Wiederholungen reagiert, ob sich eine Person der Vorgeschichte eines Stimulus' bewusst ist oder nicht, so dass er eher zur Vermittlung einer unbestimmten Vertrautheit beizutragen scheint. Im Gegensatz dazu ist der Hippokampus speziell an bewussten Rekognitionsprozessen beteiligt. Dieser Prozess ist zudem durch die Tiefe der Enkodierung beeinflussbar, da Ludowig et al. [30] signifikante „Neu-minus-alt“-Rekognitionsprozesse der LNC nur für Wörter fanden, die sich die am Experiment teilnehmenden Patienten merken sollten, jedoch nicht für Wörter, bei denen sie während der Lernphase aufgefordert wurden, sie nach Möglichkeit zu vergessen.

Zusammenfassend bestätigen somit die zitierten kognitiv-elektrophysiologischen Daten die aus klinischen, neuropsychologischen und bildgebenden Studien bereits bekannte Bedeutung mesio-temporalen Strukturen für das Abspeichern verbaler Stimuli im deklarativen Gedächtnis. Über diese Studien hinausgehend verweisen die Analysen limbischer EKP jedoch auch darauf, dass rhinale und hippokampale Strukturen zwar voneinander abhängige aber eben unterschiedli-

che Beiträge zum sprachlichen Gedächtnis leisten, und dass beide Regionen sensitiv auf die Neuheit verbaler Stimuli reagieren. Die mesio-temporale Neuheitsdetektion ist assoziiert mit einer vermehrten Phasensynchronisation der fortlaufenden elektrischen Hirnaktivität im mesialen Temporallappen und einer Synchronisation der neuronalen Aktivität rhinaler und hippocampaler Strukturen im Gammaband-Bereich, die wiederum mit einem erfolgreichen Enkodieren neuer verbaler Stimuli einhergeht. Dieser Prozess wird zumindest teilweise von hippocampalen NMDA-Rezeptoren vermittelt. Umgekehrt beeinträchtigt eine Sklerose des Hippokampus dessen synaptische Plastizität, speziell in Form der von NMDA-Rezeptoren abhängigen assoziativen „Long-Term Potentiation“. Dies wiederum geht einher mit einer verminderten Neuheitsdetektion und letztlich mit einer Störung des Enkodierens verbaler Stimuli in das deklarative Gedächtnis. Innerhalb des verbalen Rekognitions-gedächtnisses vermittelt der rhinale Kortex eher Abrufprozesse auf der Basis einer unbestimmten Vertrautheit („familiarity“), während der Hippokampus am Zustandekommen bewusster Erinnerungen („recollection“) beteiligt ist. Die Amplituden der dabei ableitbaren hippocampalen EKP werden zwar signifikant durch eine Hippokampussklerose reduziert, dies korreliert jedoch nicht mit der Wiedererkennungslleistung. Die Analyse invasiv auf dem mesialen Temporallappen abgeleiteter EKP spricht somit dafür, dass die Defizite des verbalen Gedächtnisses bei mesialen Temporallappen-Epilepsien mehr auf einer Beeinträchtigung des Enkodierens als auf einer Störung des Abrufs beruhen.

Visuelle Gedächtnisprozesse

Während die Bedeutung des sprachdominanten MTL für das Verbalgedächtnis unbestritten ist, ist die Lateralisation des visuellen Gedächtnisses weniger eindeutig durch klinische Daten zu belegen: Zwar kann eine rechtsseitige MTLE zweifellos eine Beeinträchtigung des visuellen Gedächtnisses verursachen [3, 31], eine Resektion des nicht-dominanten Hippokampus hat für das visuelle Gedächtnis in der Regel jedoch deutlich geringere Folgen als eine Resektion des dominanten für das sprachliche Gedächtnis [2, 3]. Dem entspricht auch die Tatsache, dass es bisher nicht möglich war, eine Beziehung zwischen den durch Bilder evozierten AMTL-N400-Potenzialen und den Leistungen der Patienten in visuellen Gedächtnistests aufzuzeigen. Tatsächlich haben mehrere Studien noch nicht einmal eine signifikante Auswirkung einer MTLE oder Hippokampussklerose auf durch Bilder evozierte AMTL-N400-Potenziale nachweisen können [7, 8, 32].

Dennoch muss der MTL zum Enkodieren visueller Gedächtnisinhalte beitragen, denn Patienten mit einer rechtsseitigen MTLE und einer linksseitigen Sprachdominanz weisen typischerweise Defizite im Lernen und unmittelbaren (wenn auch nicht verzögerten) Abruf ab-

strakter Formen auf [31]. Hier könnte eingewandt werden, dass der unmittelbare Abruf mehr mit dem Arbeitsgedächtnis als mit dem deklarativen Langzeit-Gedächtnis zu tun habe. Tatsächlich korrelieren AMTL-N400-Antworten auf neue Bilder auch mit der Wiedererkennungslleistung in dem Experiment, in dem diese limbischen EKP gemessen wurden [16]. Auf den ersten Blick mag dieser Befund merkwürdig erscheinen, denn normalerweise wird angenommen, dass die Hippokampus-Formation zum Langzeit- und nicht zum Kurzzeit-Gedächtnis beiträgt. Inzwischen haben jedoch mehrere Studien nachweisen können, dass der Hippokampus tatsächlich an Prozessen des Arbeitsgedächtnisses beteiligt ist (zum Beispiel [33-36]), und dass diese Beteiligung zur Entstehung länger währender Gedächtniseinträge beiträgt [37]. Wagner et al. [38] konnten zudem zeigen, dass ihre Patienten mit einer unilateralen TLE – unabhängig von deren Lateralisation – Defizite sowohl bei einem verbalen als auch einem visuell-räumlichen Test des Arbeitsgedächtnisses aufwiesen.

Die offensichtlichen Schwierigkeiten, die Beteiligung des MTL am visuellen Gedächtnis zu lateralieren, mögen auch daran liegen, dass experimentelle visuelle Stimuli oft zumindest teilweise verbalisiert werden können (zum Beispiel [39]), so dass der linke MTL funktionelle Defizite des rechten teilweise kompensieren könnte, indem er sprachlich vermittelte Gedächtnisprozesse der linken Hemisphäre für visuelle Gedächtnisaufgaben rekrutiert. Nicht minder plausibel erscheint jedoch die Hypothese, dass sowohl der linke als auch der rechte Hippokampus direkt an (wenn auch nicht perzeptuellen, so doch semantischen) Prozessen der Identifikation visueller Objekte beteiligt ist. Dafür sprechen auch Befunde eigener Untersuchungen, in denen wir kognitive Potenziale invasiv aus dem Hippokampus ableiteten, während Zeichnungen von Objekten klassifiziert und benannt werden sollten [40]. Dabei baten wir 12 Patienten mit einer später bestätigten unilateralen TLE zwischen Bildern von realen und unsinnigen Objekten zu unterscheiden, wobei sich zeigte, dass die elektrische Aktivität des nicht-epileptischen Hippokampus' verlässlich zwischen beiden Klassen von Objekten unterschied: Nonsense-Objekte evozierten eine höheramplitudige hippocampale N300-Komponente gefolgt von einer langsamen negativen Aktivität in einem Zeitfenster von 500 bis 900 ms nach Stimuluspräsentation, während reale Objekte eine N300-Komponente signifikant niedrigerer Amplitude und eine grosse positive Komponente mit einer Gipfellatenz um 650 ms auslösten. Im Gegensatz dazu unterschieden die im epileptischen Hippokampus abgeleiteten EKP nicht zwischen den beiden Stimulusklassen. Dies legt die Interpretation nahe, dass der Hippokampus zur semantischen Verarbeitung visueller Objekte beiträgt und dass ein epileptogener Fokus im mesialen Temporallappen mit eben dieser semantischen Verarbeitung interferiert.

In einer weiteren Untersuchung fanden wir zudem, dass die beschriebenen hippocampalen Antworten auf

visuelle Stimuli mit visuellen Gedächtnisprozessen assoziiert sind [41]. Hier verglichen wir TLE-Patienten mit entweder durchschnittlichen ($n=9$) oder unterdurchschnittlichen Leistungen ($n=9$) in visuellen Lern- und Gedächtnistests und fanden, dass bei Patienten mit normalen visuellen Gedächtnisleistungen die EKP zumindest eines der beiden Hippokampi zwischen realen und Nonsense-Objekten unterschied, während bei Patienten mit visuellen Gedächtnisdefiziten in beiden Hippokampi kein solcher Unterschied nachweisbar war. Insbesondere evozierten beide Klassen von Stimuli unterschiedliche P600-Potentiale nur bei Patienten ohne und nicht bei Patienten mit visuellen Gedächtnisdefiziten. Diese Beeinträchtigung später hippokampaler EKP-Komponenten deutet somit auf eine Störung des Enkodierens semantischer Aspekte der visuellen Objekteigenschaften.

Tatsächlich muss angenommen werden, dass die hippokampale P600 mit dem Abruf semantischen und assoziativen (gegebenenfalls lexikalischen) Wissens über visuelle Objekte und konkrete, leicht zu visualisierende Wörter assoziiert ist. So konnte gezeigt werden, dass diese EKP-Komponente grössere Amplituden aufweist, wenn sie durch erkannte statt durch nicht erkannte visuelle Objekte [42], durch bekannte statt durch unbekannte Gesichter [43, 44] und durch Wörter mit anschaulicher statt durch solche mit weniger anschaulicher Bedeutung [45] evoziert wird. So könnte die Tatsache, dass nur bei Patienten mit visuellen Gedächtnisdefiziten sowohl reale als auch Nonsense-Objekte hippokampale P600-Potentiale evozieren, auch darauf hinweisen, dass diese Patienten versuchten, nicht-verbale Stimuli durch kompensatorische Verbalisation zu enkodieren, eine Strategie, die verschiedene Untersuchungen der visuellen Gedächtnisleistung von TLE-Patienten beschrieben haben (zum Beispiel [31, 39]).

Natürlich können diese Untersuchungsergebnisse nicht klären, ob die gestörten hippokampalen EKP-Antworten auf Nonsense-Objekte mit der Ursache oder einer Folge visueller Gedächtnisdefizite assoziiert sind. Ihre Latenz liegt jedoch in genau dem Zeitfenster, in dem eine Positivierung von EKP-Antworten mit einer erfolgreichen Einspeicherung von Gedächtnisinhalten einhergeht [22, 27]. Wenn der Hippokampus aber wesentlich an der semantischen Verarbeitung visueller Objekte beteiligt ist und eine Hippokampussklerose mit eben diesem Prozess interferieren kann, so wäre zu fragen, ob eine Beeinträchtigung hippokampaler P600-Potentiale nicht nur auf eine Beeinträchtigung des visuellen Lernens, sondern auch auf kategorienspezifische Störungen der Wortfindung und der Wortflüssigkeit von TLE-Patienten verweist. Eine gestörte semantische Verarbeitung visueller Objekte könnte nämlich auch zur Erklärung des Befundes herangezogen werden, dass Patienten mit einem Anfallsursprung im rechten Temporallappen besondere Schwierigkeiten haben, Wörter für Werkzeuge und spezifische visuelle Eigenschaften zu finden [46]. Konkordant mit dieser Theorie ist auch der

Befund, dass hippokampale Läsionen eher zu Problemen in semantischen als zu Defiziten in phonematischen Wortflüssigkeitsaufgaben führen, sowie die Beobachtung, dass Patienten mit einer rechtsseitigen TLE nur dann eine reduzierte Wortflüssigkeit aufwiesen, wenn ihr Anfallsursprung im Hippokampus lag, nicht aber wenn sie einen zwar temporalen aber eben extrahippokampalen Anfallsursprung aufwiesen [47].

Ein mit Oberflächenableitungen messbares Surrogat späterer hippokampaler EKP-Antworten auf visuelle Stimuli konnten wir zudem kürzlich in einer Untersuchung identifizieren, in der wir nach einer möglichen Beteiligung des Hippokampus an der Verarbeitung von architektonischen Ornamenten fahndeten, die Gebäude entweder als „hoch-“ oder „niederrangig“ ausweisen. Theorien der Rhetorik und Architektur postulieren, dass spezifische architektonische Ornamente Gebäuden eine Stellung in der Rangordnung zwischen den Polen des „Sublimen“ und des „Niedrigen“ zuweisen und so eine seit 2000 Jahren enkulturierte Wirkung auf den Betrachter ausüben. Wenn dies zuträfe, so sollten auch elektrophysiologische Spuren dieser Wirkung nachweisbar sein, eine Hypothese, für deren Zutreffen wir bereits in einer früheren EKP-Studie Hinweise gefunden hatten [48]. Hier fanden wir nun, dass eine positive EKP-Komponente im Zeitfenster zwischen 400 und 600 ms nach Stimuluspräsentation bei gesunden Versuchspersonen und TLE-Patienten ohne eine Hippokampussklerose zuverlässig zwischen hoch- und niedrigrangigen Gebäuden unterschied, während diese Unterscheidung bei TLE-Patienten mit einer Hippokampussklerose aufgehoben war [49]. Die Unterscheidung beider Gebäudeklassen im Zeitfenster zwischen 200 und 400 ms war jedoch bei allen gesunden Versuchspersonen und TLE-Patienten mit oder ohne eine Hippokampussklerose signifikant. Auch der Beitrag des Hippokampus zur Erkennung und Verarbeitung des architektonischen Rankings scheint somit eher spätere – und damit die oben diskutierten semantischen und gleichzeitig gedächtnisrelevanten Verarbeitungsprozesse zu umfassen.

Insgesamt sprechen Ableitungen limbischer EKP also dafür, dass beide Hippokampi das Enkodieren bildhafter Gedächtnisinhalte durch ihre Beteiligung an der Verarbeitung semantischer Aspekte visueller Objekteigenschaften unterstützen. Da Defizite des visuellen Gedächtnisses mit einer Beeinträchtigung der elektrophysiologischen Korrelate dieser Verarbeitung in beiden Hippokampi verbunden sind und rechtsseitige Hippokampomektomien bisher nicht als Ursache zusätzlicher postoperativer Defizite des visuellen deklarativen Gedächtnisses nachgewiesen werden konnten, rechtfertigt der prächirurgische Nachweis einer unilateral rechtsseitigen MTLE bei klaren (neuropsychologischen und fMRI-) Hinweisen auf eine linksseitige Sprachdominanz den Verzicht auf zusätzliche prächirurgische Untersuchungen wie den intrakarotidalen Amobarbytal („Wada“-)Test. Da das verbale deklarative Gedächtnis jedoch eine eindeutige Lateralisation aufweist, erfordert

die präoperative Abklärung des möglichen neuropsychologischen Risikos einer Resektion des dominanten Hippokampus jedoch eine grösstmögliche Sicherheit in der Lateralisation von Sprache und sprachlichen Gedächtnisfunktionen sowie eine adäquate Einschätzung der postoperativen Kapazität des nicht-dominanten Hippokampus zur Unterstützung sprachlicher Gedächtnisprozesse. Aus diesem Grund sind hier nach wie vor fMRI- und gegebenenfalls auch PET-Untersuchungen sowie insbesondere auch Wada-Tests indiziert, auf die in der prächirurgischen Abklärungen einer rechtsseitigen MTLE bisweilen verzichtet werden kann.

Referenzen

1. Corkin S. What's new with the amnesic patient H.M. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 153-160
2. Gleissner U, Helmstaedter C, Schramm J, Elger CE. Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy: a study in 140 patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 87-95
3. Gleissner U, Helmstaedter C, Elger CE. Right hippocampal contribution to visual memory: a presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 665-669
4. Grunwald T. Limbische Ereignis-korrelierte Potenziale und hippocampale Gedächtnisprozesse. *Epileptologie* 2004; 21: 71-76
5. Smith ME, Stapleton JM, Halgren E. Human medial temporal lobe potentials evoked in memory and language tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986; 63: 145-159
6. Heit G, Smith ME and Halgren E. Neuronal activity in the human medial temporal lobe. *Brain* 1990; 113: 1093-1112
7. Puce A, Andrewes DG, Berkovic SF, Bladin PF. Visual recognition memory: neurophysiological evidence for the role of white matter in man. *Brain* 1991; 114: 1647-1666
8. Guillem F, N'Kaoua B, Rougier A, Claverie B. Effects of temporal versus temporal plus extra-temporal lobe epilepsies on hippocampal ERPs: pathophysiological implications for recognition memory studies in humans. *Brain Res Cogn Brain Res* 1995; 2: 147-153
9. Guillem F, N'Kaoua B, Rougier A, Claverie B. Intracranial topography of event-related potentials (N400/P600) elicited during a continuous recognition memory task. *Psychophysiology* 1995; 32: 382-392
10. Grunwald T, Lehnertz K, Kurthen M, Elger CE. Event-related potentials in temporal lobe epilepsy. In: Lüders HO (ed): *Epilepsy Surgery*. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers, 2000: 513-519
11. Halgren E, Baudena P, Heit G et al. Spatio-temporal stages in face and word processing: I. Depth recorded potentials in the human occipital, temporal and parietal lobes. *J Physiol (Paris)* 1994; 88: 1-50
12. McCarthy G, Nobre AC, Bentin S, Spencer DD. Language-related field potentials in the anterior medial temporal lobe: I. Intracranial distribution and neural generators. *J Neurosci* 1995; 15: 1080-1089
13. Nobre AC, McCarthy G. Language-related field potentials in the anterior medial temporal lobe: II. Effects of word type and semantic priming. *J Neurosci* 1995; 15: 1090-1098
14. Grunwald T, Elger CE, Lehnertz K et al. Alterations of intrahippocampal cognitive potentials in temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 95: 53-62
15. Grunwald T, Lehnertz K, Heinze HJ et al. Verbal novelty detection within the human hippocampus proper. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3193-3197
16. Elger CE, Grunwald T, Lehnertz K et al. Human temporal lobe potentials in verbal learning and memory processes. *Neuropsychologia* 1997; 35: 657-668
17. Grunwald Th, Lehnertz K, Helmstaedter C et al. Limbic ERPs predict verbal memory after left-sided hippocampectomy. *Neuroreport* 1998; 9: 3375-3378
18. Morris RGM, Andersen E, Lynch DS, Baudry M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 1986; 319: 774-776
19. McHugh TJ, Blum KI, Tsien JZ et al. Impaired hippocampal representation of space in CA1-specific NMDAR1 knockout mice. *Cell* 1996; 87: 1339-1349
20. Beck H, Goussakov IV, Lie A et al. Synaptic plasticity in the human dentate gyrus. *J Neurosci* 2000; 15: 7080-7086
21. Grunwald T, Beck H, Lehnertz K et al. Evidence relating human verbal memory to hippocampal NMDA-receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 12085-12089
22. Fernández G, Effern A, Grunwald T et al. Real-time tracking of memory formation in the human rhinal cortex and hippocampus. *Science* 1999; 285: 1582-1585
23. Fell J, Klaver P, Lehnertz K et al. Human memory formation is accompanied by rhinal-hippocampal coupling and decoupling. *Nat Neurosci* 2001; 4: 1259-1264
24. Fernández G, Klaver P, Fell J et al. Human declarative memory formation: segregating rhinal and hippocampal contributions. *Hippocampus* 2002; 12: 514-519
25. Fell J, Dietl T, Grunwald T et al. Neural bases of cognitive ERPs: more than phase reset. *J Cogn Neurosci* 2004; 16: 1595-1604
26. Fell J. Cognitive neurophysiology: beyond averaging. *Neuroimage* 2007; 37: 1069-1072
27. Ludwig E, Trautner P, Kurthen M et al. Intracranially recorded memory-related potentials reveal higher posterior than anterior hippocampal involvement in verbal encoding and retrieval. *J Cogn Neurosci* 2008; 20: 841-851
28. Eichenbaum H, Yonelinas AP, Ranganath C. The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu Rev Neurosci* 2007; 30: 123-152
29. Grunwald T, Pezer N, Münte T et al. Dissecting out conscious and unconscious memory (sub)processes within the human medial temporal lobe. *Neuroimage* 2003; 20: S139-S145
30. Ludwig E, Möller J, Bien CG et al. Active suppression in the mediotemporal lobe during directed forgetting. *Neurobiol Learn Mem* 2010; 93: 352-361
31. Helmstaedter C, Pohl C, Hufnagel A, Elger CE. Visual learning deficits in nonresected patients with right temporal lobe epilepsy. *Cortex* 1991; 27: 547-555
32. Dietl T, Kurthen M, Kirch D et al. Limbic event-related potentials to words and pictures in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2008; 78: 207-215
33. Ranganath C, D'Esposito M. Medial temporal lobe activity associated with active maintenance of novel information. *Neuron* 2001; 31: 865-873
34. Ranganath C, Cohen MX, Dam C, D'Esposito M. Inferior temporal, prefrontal, and hippocampal contributions to visual working memory maintenance and associative memory retrieval. *J Neurosci* 2004; 24: 3917-3925
35. Axmacher N, Elger CE, Fell J. Working memory-related hippocampal deactivation interferes with long-term memory formation. *J Neurosci* 2009; 29: 1052-1060
36. Axmacher N, Haupt S, Cohen MX et al. Interference of working memory

- load with long-term memory formation. *Eur J Neurosci* 2009; 29: 1501-1513
37. Ranganath C, Cohen MX, Brozinsky CJ. Working memory maintenance contributes to long-term memory formation: neural and behavioral evidence. *J Cogn Neurosci* 2005; 17: 994-1010
38. Wagner DD, Sziklas V, Garver KE, Jones-Gotman M. Material-specific lateralization of working memory in the medial temporal lobe. *Neuropsychologia* 2009; 47: 112-122
39. Helmstaedter C, Pohl C, Elger CE. Relations between verbal and nonverbal memory performance: evidence of confounding effects particularly in patients with right temporal lobe epilepsy. *Cortex* 1995; 31: 345-355
40. Vannucci M, Dietl T, Pezer N et al. Hippocampal function and visual object processing in temporal lobe epilepsy. *Neuroreport* 2003; 14: 1489-1492
41. Vannucci M, Pezer N, Helmstaedter C et al. Hippocampal response to visual objects is related to visual memory functioning. *Neuroreport* 2008; 19: 965-968
42. Vannucci M, Grunwald T, Pezer N et al. Hippocampus proper distinguishes between identified and unidentified real-life visual objects: An intracranial ERP study. *Neurosci Lett* 2006; 401: 165-170
43. Trautner P, Dietl T, Staedtgen M et al. Recognition of famous faces in the medial temporal lobe: an invasive ERP study. *Neurology* 2004; 63: 1203-1208
44. Dietl T, Trautner P, Staedtgen M et al. Processing of famous faces and medial temporal lobe event-related potentials: a depth electrode study. *Neuroimage* 2005; 25: 401-407
45. Klaver P, Fell J, Dietl T et al. Word imageability affects the hippocampus in recognition memory. *Hippocampus* 2005; 15: 704-712
46. Jokeit H, Heger R, Ebner A, Markowitsch HJ. Hemispheric asymmetries in category-specific word retrieval. *Neuroreport* 1998; 9: 2371-2373
47. Gleissner U, Elger CE. The hippocampal contribution to verbal fluency in patients with temporal lobe epilepsy. *Cortex* 2001; 37: 55-63
48. Oppenheim I, Mühlmann H, Blechinger G et al. Brain electrical responses to high- and low-ranking buildings. *Clin EEG Neurosci* 2009; 40: 157-161
49. Oppenheim I, Vannucci M, Mühlmann H et al. Hippocampal contributions to the processing of architectural ranking. *Neuroimage* 2010; 50: 742-752

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. Dr. med. Thomas Grunwald
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstrasse 60
CH 8008 Zürich
Tel. 0041 44 387 6342
Fax 0041 44 387 6394
thomas.grunwald@swissep.ch