

Rebecca Winkler und Hennric Jokeit,
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum Zürich

Zusammenfassung

Der Begriff „Theory of Mind“ (ToM) beschreibt die Fähigkeit, sich selbst und anderen mentale Zustände wie Wissen, Überzeugungen, Intentionen und Wünsche zuzuschreiben, um damit das Verhalten erklären und vorhersagen zu können. Diese Fähigkeit ist eine wichtige Voraussetzung für das differenzierte und flexible menschliche Sozialverhalten. Bildgebende Untersuchungen und Läsionsstudien weisen auf eine Beteiligung eines distribuierten neuronalen Netzwerkes bestehend aus präfrontalen, orbitofrontalen, mesolimbischen und temporolateralen Hirnstrukturen an ToM-Prozessen hin. In eben diesen Hirnregionen können beim Syndrom der mesialen Temporallappenepilepsie (mTLE) strukturelle und funktionelle Auffälligkeiten beobachtet werden. Ein erhöhtes Risiko für Beeinträchtigungen in der ToM-Fähigkeit ist deshalb bei mTLE nahe liegend. Eine mTLE geht üblicherweise nicht mit schwerwiegenden sozialen Auffälligkeiten einher. Die häufig auftretenden psychosozialen Schwierigkeiten und komorbiden psychischen Störungen könnten jedoch ein Hinweis für mögliche Defizite in der sozialen Kognition sein. Sozialkognitive Funktionen sind bei mTLE bisher kaum untersucht. Einige Befunde weisen auf Beeinträchtigungen in basalen sozialen Wahrnehmungsfunktionen wie beispielsweise der Erkennung emotionaler Gesichtsausdrücke hin, welche als Voraussetzung einer ToM angeschaut werden. Die Befundlage dazu ist jedoch inkonsistent. ToM-Anforderungen sind komplexer und deswegen möglicherweise sensitiver, um subtile Beeinträchtigungen in der sozialen Kognition aufzudecken. In einer Untersuchung mit einem typischen ToM-Test, welcher die Erkennung sozialer „Faux Pas“ in Kurzgeschichten erfordert, fanden wir bei mTLE-Patienten beeinträchtigte Leistungen im Vergleich zu einer Epilepsie-Kontrollgruppe und einer gesunden Kontrollgruppe. Dieser Befund könnte als Hinweis gewertet werden, dass eine mTLE eine spezifische Ätiologie für Defizite in der höheren sozialen Kognition darstellt. Dies hätte Konsequenzen für die Diagnostik und Therapie dieses Epilepsiesyndroms.

Epileptologie 2007; 24: 139 – 148

Schlüsselwörter: Soziale Kognition, Temporallappenepilepsie, Theory of Mind

Les déficits de « theory of mind » chez les patients atteints d'une épilepsie du lobe méiotemporal

Par « theory of mind » (ToM), il faut entendre la faculté de percevoir chez soi-même et chez autrui des états mentaux tels que la connaissance, des convictions, des intentions et des désirs et d'en dériver ou anticiper certains comportements. Cette faculté est indispensable pour un fonctionnement différencié et souple du comportement social humain. Les enseignements tirés de l'imagerie médicale et d'études de lésions permettent de supposer la participation d'un réseau neuronal distribué, composé de structures préfrontales, orbitofrontales, mésolimbiques et temporolatérales du cerveau aux processus de ToM. Or, ce sont justement dans ces zones du cerveau que l'on constate des anomalies structurelles et fonctionnelles en cas de syndrome de l'épilepsie du lobe méiotemporal. De là à conclure à un risque accru de troubles de la faculté de ToM en cas d'ELmT, il n'y a qu'un pas. Normalement, une ELmT n'est pas associée à des déficiences sociales graves. Cependant, les difficultés psychosociales et les troubles psychiques comorbides fréquemment observés pourraient être un indice de déficits éventuels dans la cognition sociale. Jusqu'à présent, les fonctions sociocognitives n'ont pratiquement pas encore été étudiées en relation avec l'ELmT. Certains résultats suggèrent des carences fonctionnelles pour des perceptions sociales basiques telles que l'interprétation correcte d'expressions faciales émotionnelles, jugées indispensables pour la ToM. Cependant, les résultats disponibles ne sont pas consistants. Les exigences de la ToM sont plus complexes et il est donc peut-être plus délicat de mettre en évidence une déficience subtile de la cognition sociale. Dans une étude réalisée avec un test de ToM typique exigeant le dépistage de faux-pas sociaux dans des petites anecdotes, nous avons trouvé chez les patients ELmT des performances déficientes par rapport à un groupe témoin d'épileptiques et un groupe témoin sain. Ce résultat pourrait être compris comme indice qu'une ELmT constitue une étiologie spécifique pour des déficits de la cognition sociale supérieure, ce qui aurait des conséquences pour le diagnostic et le traitement de ce syndrome épileptique.

Mots clés: cognition sociale, épilepsie du lobe temporal, « theory of mind »

Impairments of Theory of Mind Abilities in Patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy

The term ‘theory of mind’ (ToM) refers to the ability to attribute mental states to others in order to understand their behavior, desires, and intentions. This capacity is an important prerequisite for the highly complex, flexible social behavior of humans. Imaging and lesion studies have identified a widely distributed neural system including prefrontal, orbitofrontal, mesolimbic, and temporolateral brain structures involved in ToM processing. These regions may also be affected in patients with mesial temporal lobe epilepsy (mTLE). Therefore, this epilepsy syndrome may well interfere with ToM abilities. MTLE is usually not associated with readily apparent social deficits. Nevertheless, psychosocial maladjustment and psychiatric comorbidity are frequent, which may indicate deficits in social cognition. Few investigations into social cognitive abilities in patients with mTLE have been carried out. There is some evidence that mTLE affects basic social perceptual abilities such as the perception of facial emotions which are assumed to be the precursors of ToM knowledge. This issue, however, remains controversial. ToM tests are more complex and therefore possibly more sensitive in detecting subtle impairments in social cognition. In one recent study we found that patients with mTLE, as compared to patients with an epilepsy not originating in the mesiotemporal or frontal lobe and healthy controls, were impaired in their ability to recognize a „faux pas“, a typical ToM skill. This finding suggests that mTLE as such could be a specific etiology of deficits in higher-order social cognition. This would have consequences for the diagnostics and treatment of this epilepsy syndrome.

Keywords: social cognition, temporal lobe epilepsy, theory of mind

Einleitung

Der Mensch ist ein äusserst soziales Wesen, das in einer Vielzahl an Beziehungen zu anderen Menschen lebt. Erfolgreiche soziale Interaktionen sind eine grundlegende Voraussetzung für seine psychische und physische Gesundheit. Angeborene und erworbene Hirnfunktionen bilden die sozialkognitiven Fertigkeiten, die für erfolgreiche soziale Interaktionen notwendig sind. Ein Hauptaspekt menschlicher sozialer Kognition ist die so genannte „Theory of Mind“ (ToM) [1], das heisst die Fähigkeit, sich selbst und anderen bestimmte mentale Zustände wie Wissen, Überzeugungen, Intentionen und Wünsche zuzuschreiben. Mit dem Begriff ToM, für den es leider keine Entsprechung im Deutschen gibt, wird die Attribution verschiedener Typen mentaler Zustände assoziiert: 1) die Attribution kognitiver oder epistemischer mentaler Zustände wie Wissen und Überzeugun-

gen betreffend konkreter Dinge und Sachverhalte, 2) die Attribution von Intentionalität – also das Verständnis davon, ob eine Handlung absichtlich oder zufällig durchgeführt wurde, und 3) die Attribution von affektiven mentalen Zuständen wie beispielsweise ‚sich glücklich fühlen‘ oder ‚etwas wollen‘. Intentionalität kann unter der Gruppe epistemischer mentaler Zustände subsumiert werden, da die Attribution von Intentionalität ein Verständnis von Überzeugungen und Wissen erfordert. Somit kann grob eine kognitive bzw. epistemische ToM von einer affektiven ToM unterschieden werden.

Der Besitz intakter ToM-Fähigkeiten ist eine wichtige Voraussetzung für ein adäquates Agieren und Reagieren in Sozialverbänden. Einfache Annahmen über die Absichten und Überzeugungen von handelnden Personen bilden das Grundgerüst für die Vorhersagen und komplexen Interpretationen menschlichen Verhaltens, die wir im Alltag ständig vornehmen. Sie erlauben uns, das eigene Verhalten auf dasjenige anderer abzustimmen und sind somit zentral für unser soziales Zusammenleben. Aufgrund der eminenten Bedeutung von ToM-Fähigkeiten für unser Zusammenleben muss davon ausgegangen werden, dass Defizite in diesem Bereich psychische und soziale Schwierigkeiten zur Folge haben können. Die schwerwiegenden psychosozialen Folgen fehlender oder unterentwickelter ToM-Fähigkeiten können am Beispiel der tiefgreifenden Entwicklungsstörungen Autismus und Asperger-Syndrom verdeutlicht werden. Diese werden früh in der kindlichen Entwicklung sichtbar und sind unter anderem durch eine fehlende Entwicklung normaler sozialer Beziehungen und Interaktionen sowie eine beeinträchtigte Kommunikation charakterisiert. Eine breite Befundlage weist auf ausgeprägte ToM-Defizite bei diesen Störungen hin [2 - 4], welche für das Versagen in der Kommunikation und der sozialen Interaktion dieser Patienten verantwortlich zu sein scheinen. ToM-Beeinträchtigungen werden jedoch auch bei anderen psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen berichtet. Immer mehr Studien weisen darauf hin, dass Patienten mit einer Schizophrenie [5] oder einer affektiven Störung [6 - 9] Defizite in der ToM-Fähigkeit zeigen. Schliesslich werden ToM-Beeinträchtigungen nach erworbener Hirnschädigung oder bei degenerativen Erkrankungen beobachtet, die Hirnregionen betreffen, welche im Zusammenhang mit ToM-Prozessen wichtig sind [10 - 13]. Dazu gehören Läsionen in präfrontalen, temporolateralen, sowie limbischen-paralimbischen Strukturen wie dem orbitofrontalen Kortex und der Amygdala. Erste Befunde legen nun auch Defizite in diesem Aspekt höherer sozialer Kognition beim Syndrom der mesialen Temporallappenepilepsie (mTLE) nahe. Ungeklärt ist, ob diese zu vermutenden Defizite in der sozialen Kognition bei mTLE-Patienten für die im Vergleich zu anderen Epilepsien häufigeren psychosozialen Schwierigkeiten verantwortlich sind, was erhebliche Auswirkungen auf die Diagnostik und Therapie dieses Epilepsiesyndroms haben könnte. Eine präzisere Er-

fassung der Defizite in der sozialen Kognition würde es ermöglichen, rehabilitative Massnahmen besser zu planen und abzustimmen.

Es soll folgend aufgezeigt werden, dass beim Epilepsiesyndrom mTLE verschiedene Hirnregionen strukturell und funktionell beeinträchtigt sein können, die zu an ToM-Prozessen beteiligten neuronalen Netzwerken gehören. Dazu soll zuerst auf die ToM-Fähigkeit und deren neuronale Grundlage eingegangen werden. Im Anschluss daran sollen Untersuchungen aufgeführt werden, die strukturelle und funktionelle Pathologien bei einer mTLE beschreiben. Aufgrund der Beobachtung, dass bei einer mTLE Hirnregionen des ToM-Netzwerkes pathologisch sein können, wird die Frage gestellt, ob eine mTLE eine spezifische Ätiologie für ToM-Defizite sein könnte. Diese kann zwar aufgrund der aktuellen Datenlage nicht abschliessend beantwortet werden, es sollen jedoch erste Befunde berichtet werden, die auf Defizite in der sozialen Kognition, insbesondere in ToM-Fähigkeiten hinweisen.

Theory of Mind

In den letzten 25 Jahren wurde beträchtliche Aufmerksamkeit darauf gerichtet, die Entwicklung, die kognitiven Komponenten sowie die neuronalen Grundlagen von ToM-Fähigkeiten beim Menschen zu erforschen. Aufgrund zahlreicher Befunde wird die ToM als spezifischer Kognitionsbereich betrachtet, der von der allgemeinen Intelligenz sowie von Bereichen wie den Sprach- oder exekutiven Funktionen abzugrenzen ist. So wird eine Modularität beobachtet, die mit derjenigen der Sprache vergleichbar ist: 1) Die ToM-Fähigkeit kann bei der Entwicklungsstörung Autismus selektiv beeinträchtigt sein, während andere kognitive Aspekte vergleichsweise unauffällig sind [2, 3]; 2) die ToM-Fähigkeit kann selektiv intakt sein, während andere kognitive Funktionen beeinträchtigt sind, beispielsweise beim Down-Syndrom oder beim Williams-Syndrom [14]; 3) eine ToM wird schnell, 4) automatisch und 5) vermutlich universell angewendet [15], 6) die Entwicklung einer ToM folgt stereotypen Entwicklungssequenzen [16, 17]. Eine Dissoziierbarkeit dieses Kognitionsbereichs wurde in mehreren Studien bei Patienten mit einer Hirnschädigung oder einer Entwicklungsstörung für exekutive Funktionen [11, 18, 19], sprachliche Funktionen [20, 21, 22] und allgemeine Intelligenz [11] gezeigt.

In der Entwicklung einer ToM scheint es universelle Entwicklungsphasen zu geben, die – ungeachtet individueller Unterschiede in der Entwicklungsgeschwindigkeit – bei allen Kindern beobachtet werden. Zahlreiche Befunde sprechen für mindestens zwei zu unterscheidende Entwicklungsstufen [16, 17]. Ab einem Alter von ungefähr 18 Monaten treten erste deutliche Hinweise auf eine implizite ToM auf, wobei Kinder in diesem Alter das menschliche Verhalten auf der Grundlage einer begrenzten Auswahl an Konzepten

mentaler Zustände interpretieren. So befassen sie sich mit Wünschen, Emotionen, Absichten und Zielen. In diesem Alter werden mehrere Entwicklungsmeilensteine beobachtet, die das Verständnis dieser Konzepte unterstreichen. So wird die Fähigkeit zur gemeinsamen Aufmerksamkeit (“joint attention”), zur Erkennung der Absicht eines Sprechers und zum absichtlichen Imitationsverhalten beobachtet. Ungefähr im Alter von 4-6 Jahren wird ein zweiter Entwicklungsschritt beobachtet, wobei Kinder dann beginnen, sich selbst und anderen epistemische mentale Zustände wie Gedanken, Überzeugungen und Wissen zuzuschreiben. Obwohl Kinder somit im Alter von 6 Jahren die wesentlichen Konzepte einer ToM kennen, wird davon ausgegangen, dass sich ToM-Kompetenzen bis in die Adoleszenz oder ins frühe Erwachsenenalter weiterentwickeln und verfeinern [23]. Darauf weisen ToM-Tests hin, die erst später in der Entwicklung korrekt gelöst werden können. So konnte beispielsweise Happé [24] mit dem „Strange Stories“-Test zeigen, dass Sarkasmus, Bluff und Ironie erst in einem Alter von 8 Jahren verstanden werden. Des Weiteren weist der von Baron-Cohen et al. [23] entwickelte „Faux Pas“-Test darauf hin, dass Kinder erst in einem Alter von 9 -11 Jahren einen sozialen „Faux Pas“ verstehen. Diese Tests zeichnen sich dadurch aus, dass sie über einfache Attributionsleistungen hinausgehen. Beim „Strange Stories“-Test muss das Kind fähig sein, über die wörtliche Bedeutung einer Aussage hinauszugehen, um zu folgern, was der Sprecher wirklich zu sagen beabsichtigte. Der „Faux Pas“-Test erfordert einerseits eine simultane Attribution affektiver und epistemischer mentaler Zustände und setzt zusätzlich die Kenntnis sozialer Normen voraus.

Bildgebende Studien und Untersuchungen von hirngeschädigten Patienten deuten auf eine Beteiligung eines weit distribuierten neuronalen Netzwerkes an ToM-Prozessen hin [im Überblick bei 16,17,25-29]. Zu den konsistentesten Befunden gehört eine Beteiligung des medialen präfrontalen einschliesslich des anterioren zingulären Kortex, der temporoparietalen Übergangsregion einschliesslich des superioren temporalen Sulkus, der temporalen Pole sowie limbischer-paralimbischer Strukturen wie des orbitofrontalen Kortex und der Amygdala. Es ist anzunehmen, dass die beteiligten Strukturen jeweils für bestimmte Subprozesse zuständig sind, die in ihrer Gesamtheit eine Einschätzung des mentalen Zustandes des Gegenübers zulassen. Unklar ist, inwiefern der Attribution epistemischer und affektiver mentaler Zustände die gleichen Verarbeitungsprozesse oder neuronalen Substrate zu Grunde liegen. Einige Autoren vertreten den Standpunkt, dass sich der Begriff ToM nur auf Schlussfolgerungen bezüglich epistemischer mentaler Zustände bezieht, während solche bezüglich affektiver mentaler Zustände einen davon zu unterscheidenden Prozess darstellen und als Empathie bezeichnet werden sollten [30 - 32]. Der Begriff Empathie wiederum bezieht sich auf ein vielschichtiges Konstrukt, das von einfachen Formen der Emotionsan-

steckung bis zu komplexen Formen kognitiver Perspektivenübernahme reicht [33]. Zumindest Empathie im Sinne einer komplexen kognitiven Perspektivenübernahme stellt einen Prozess dar, bei dem mentale Zustände anderer repräsentiert bzw. attribuiert werden müssen, und scheint somit abhängig von der ToM-Fähigkeit zu sein. Ausserdem lassen erste Befunde aus bildgebenden Untersuchungen vermuten, dass es sich bei epistemischen und affektiven Attributionen nicht um völlig unterschiedliche Prozesse handelt [34, 35]. So werden in diesen Untersuchungen für die beiden Attributionstypen distinkte, sich aber überlappende Netzwerke postuliert. Bestimmte Hirnregionen wie der mediale präfrontale Kortex, die temporoparietale Übergangsregion oder die temporalen Pole scheinen bei beiden Attributionstypen eine Rolle zu spielen. Im Zusammenhang mit der Attribution affektiver Zustände finden sich zusätzliche Aktivitätsmuster in limbischen-paralimbischen Regionen wie der Amygdala, dem orbitofrontalen Kortex, dem parazingulären Kortex, und dem Zingulum, also vorwiegend in Strukturen, die in die Emotionsverarbeitung involviert sind.

Zusammenfassend ist ein weit distribuiertes Netzwerk an ToM-Prozessen beteiligt, das präfrontale, orbitofrontale, mesolimbische und temporolaterale Hirnstrukturen einschliesst. Es soll nun nachfolgend aufgezeigt werden, dass pathologische Veränderungen bei einer mTLE Hirnregionen dieses Netzwerkes betreffen können.

Pathologische Veränderungen bei mTLE

Die mTLE ist die häufigste fokale Epilepsie. Sie ist charakterisiert durch wiederkehrende einfach- und komplex-partielle sowie sekundär generalisierte Anfälle, die ihren Ursprung im mesialen Temporallappen haben [36, 37]. Pathologische Veränderungen sind bei diesem Epilepsiesyndrom deshalb in erster Linie im mesialen Temporallappen zu finden. Bei einem Grossteil der Patienten wird als epileptogene Läsion eine mesiotemporale Sklerose diagnostiziert. Darunter werden pathologische Veränderungen mit Neuronenverlust und Gliose verstanden, die klassischerweise im Hippokampus, jedoch häufig auch in anatomisch mit dem Hippokampus verbundenen limbischen Strukturen des mesialen Temporallappens auftreten [38]. Insbesondere die Amygdala, eine wichtige Struktur im Zusammenhang mit emotionalen und sozialen Verarbeitungsprozessen, scheint häufig betroffen zu sein [38-45]. Die Ergebnisse histopathologischer Untersuchungen [39] weisen darauf hin, dass die Amygdala bei mehr als der Hälfte der untersuchten mTLE-Patienten Epilepsie-assoziierte neuronale Zellschädigungen aufweist. Nebst strukturellen Auffälligkeiten können in den epileptogenen Arealen des mesialen Temporallappens auch funktionelle Störungen nachgewiesen werden. Diese sind nicht auf die Anfälle beschränkt, sondern treten auch interik-

tal auf. So werden in mesiotemporalen Strukturen einschliesslich der Amygdala interiktale hirnelektrische Veränderungen [46] sowie interiktale Verminderungen im Blutfluss und Metabolismus [47-50] berichtet. Dass funktionelle Störungen insbesondere auch die Amygdala betreffen, zeigen im fMRI beobachtete Aktivierungsverminderungen in dieser Struktur. So konnten wir kürzlich berichten [50], dass ein fMRI-Paradigma, das die Amygdala bei Gesunden bilateral aktiviert [51], bei den meisten mTLE-Patienten auf der Anfallsseite zu einer verminderten Amygdalaaktivierung führt.

Die funktionelle Defizitzone einer mTLE beschränkt sich jedoch nicht auf die bekannten epileptogenen Areale des mesialen Temporallappens einschliesslich der für die soziale Kognition wichtigen Amygdala, sondern schliesst, als Folge der Anfallsausbreitung, weitere Hirnregionen ein, die zum ToM-Netzwerk gehören. [¹⁸F]-Fluorodeoxyglukose-PET-Untersuchungen weisen darauf hin, dass sich eine interiktale Verminderung des regionalen zerebralen Glukosemetabolismus nicht auf den betroffenen mesialen Temporallappen beschränkt, sondern auch den kontralateralen Temporallappen sowie temporolaterale und insbesondere präfrontale und orbitofrontale Strukturen betrifft [47, 52-54]. Diese metabolischen Veränderungen stehen in Übereinstimmung mit den diffusen kognitiven Funktionseinbussen, die bei einer mTLE auftreten können. So weisen neuropsychologische Untersuchungen darauf hin, dass neben den für mesiotemporale Dysfunktionen charakteristischen Gedächtnisdefiziten häufig Beeinträchtigungen in einer Vielzahl anderer kognitiver Modalitäten insbesondere des Frontal- und lateralen Temporallappens auftreten können. Es wird über Beeinträchtigungen in exekutiven Funktionen, Sprachfunktionen, der motorischen Geschwindigkeit, sowie der Testintelligenz berichtet, wobei diese zum Teil mit den beobachteten metabolischen Verminderungen zusammenhängen [47, 55]. Auch strukturelle Veränderungen gehen über die mesiotemporale epileptogene Läsion hinaus. In Übereinstimmung mit den eben genannten metabolischen Befunden werden Volumenverminderungen in temporolateralen und verschiedenen frontalen Arealen beobachtet [56-58].

Zusammenfassend können im Rahmen einer mTLE strukturelle und funktionelle Veränderungen in einem neuronalen Netzwerk auftreten, das sich als wichtig für ToM-Prozesse erwiesen hat. Als Teil der epileptogenen Primärläsion ist in erster Linie die Amygdala betroffen; sekundär können jedoch als Folge der Anfallspropagation sowie einer Ausbreitung interiktaler epileptiformer Aktivität auch temporolaterale und insbesondere präfrontale Areale dysfunktional sein, ebenfalls Hirnareale, die an ToM-Prozessen beteiligt sind. Aufgrund dieser Beobachtung ist die Frage nahe liegend, ob eine mTLE möglicherweise eine spezifische Ätiologie für Defizite in diesem Aspekt höherer sozialer Kognition darstellt. Im nachfolgenden Abschnitt werden Hinweise auf Defizite in der sozialen Kognition sowie erste Befun-

de aus Untersuchungen, in denen explizit sozialkognitive Funktionen bei mTLE-Patienten geprüft wurden, berichtet.

Befunde zur sozialen Kognition und ToM bei mTLE

Im Gegensatz zu kognitiven Funktionen wie dem Gedächtnis, der Sprache und den exekutiven Funktionen ist die soziale Kognition bei mTLE kaum untersucht. Dies könnte einerseits damit zusammenhängen, dass die soziale Kognition ein schwierig zu erfassender Bereich ist, für den es bisher kaum etablierte Testverfahren gibt. Andererseits ist dieser Mangel an Forschungsaktivität vermutlich darauf zurückzuführen, dass eine mTLE üblicherweise nicht mit schwerwiegenden sozialen Auffälligkeiten einhergeht. Trotzdem werden bei diesen Patienten gehäuft psychosoziale Schwierigkeiten und psychische Störungen wie Angst- und affektive Symptome beschrieben [59, 60]. Ob diese mit Defiziten in sozialkognitiven Funktionen, bzw. mit Läsionen in Strukturen zusammenhängen, die eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit sozialer Kognition und ToM-Prozessen spielen, ist unklar. Sie könnten auch als Folge psychosozialer Belastungen, Stigmatisierung und Risikofaktoren auftreten, die häufig mit einer Epilepsieerkrankung einher gehen [61, 62]. Die Tatsache, dass psychosoziale Schwierigkeiten und psychiatrische Störungen bei einer mTLE häufiger auftreten als bei anderen chronischen Epilepsiesyndromen [63-65], ist jedoch ein Hinweis auf eine mögliche spezifische pathologische Assoziation. In Übereinstimmung damit machen erste Befunde deutlich, dass Patienten mit einer mTLE Beeinträchtigungen in der ToM-Fähigkeit zeigen können, die möglicherweise die häufig beobachteten psychosozialen Anpassungsschwierigkeiten dieser Patienten mit erklären könnten.

Basale sozialkognitive Funktionen

Bereits mehrere Untersuchungen weisen darauf hin, dass mTLE-Patienten Beeinträchtigungen in basalen sozialen Wahrnehmungsfunktionen zeigen können, die als Voraussetzung für eine ToM betrachtet werden. So wurden in mehreren Studien Schwierigkeiten bei der Erkennung von Emotionen aufgrund von Gesichtsausdrücken, insbesondere bei der Erkennung negativer Emotionen wie Furcht beobachtet [66-70]. Meletti et al. [68, 71] sowie Benuzzi et al. [66] fanden entsprechende Beeinträchtigungen bei Patienten mit einer rechtsseitigen mTLE und frühem Anfallsbeginn. Der Zusammenhang mit dem Alter bei Anfallsbeginn könnte dadurch erklärt werden, dass es eine kritische Phase für die Entwicklung dieser Fähigkeit gibt. Andere Autoren beobachteten bei mTLE-Patienten einen Zusammenhang zwischen der Beeinträchtigung in der Erkennung emotionaler Gesichtsausdrücke und der Dauer der Erkrankung [69, 72] sowie dem Ausmass der Volumenverminderung in der Amygdala [72]. Diese Befunde könn-

ten insofern ursächlich verknüpft sein, dass die Atrophie der Amygdala mit längerer Erkrankungsdauer grösser wird [73]. In weiteren Studien wurden Beeinträchtigungen in der Angst- bzw. Furchterkennung insbesondere bei Patienten mit Angstauren, einem klinischen Hinweis auf eine Beteiligung der Amygdala an der Anfallspropagation, beobachtet [70]. Die Beeinträchtigungen scheinen somit in einer Untergruppe von mTLE-Patienten aufzutreten – möglicherweise in Abhängigkeit einer Beteiligung der Amygdala am Krankheitsgeschehen sowie dem Ausmass der Dysfunktionalität oder Schädigung dieser Struktur [70, 72]. Damit in Übereinstimmung stehen Befunde zu Beeinträchtigungen in der Erkennung emotionaler Gesichtsausdrücke bei Patienten mit bilateraler Amygdalaschädigung [74 - 76]. Demgegenüber sind die Befunde zu entsprechenden Beeinträchtigungen nach unilateraler Schädigung inkonsistent [77-80].

Defizite in der sozialen Kognition scheinen bei einer mTLE somit eher subklinisch und psychometrisch schwierig zu erfassen zu sein. Das Syndrom der mTLE ist kein einheitliches Krankheitsbild, und Faktoren wie das Alter bei Anfallsbeginn und die Ausdehnung der epileptogenen Läsion sowie der funktionellen Defizitzone können einen Einfluss auf das Ausmass möglicher Beeinträchtigungen in der sozialen Kognition haben. Bei Patienten mit spätem Anfallsbeginn und geringer Schädigung von für die soziale Kognition wichtigen Strukturen würde man erwarten, dass sie – wenn überhaupt – nur sehr subtile Beeinträchtigungen zeigen. Aus diesen Gründen ist davon auszugehen, dass anspruchsvollere und komplexere Tests höherer sozialer Kognition besser geeignet sind, um entsprechende Beeinträchtigungen zu erkennen, als Tests basaler sozialkognitiver Leistungen. Darüber hinaus dürften komplexere Tests auch eine höhere ökologische Validität besitzen. Mit der Einführung des Konzeptes der ToM eröffneten sich verschiedene Möglichkeiten, die höhere soziale Kognition zu operationalisieren. Die meisten ToM-Tests können von Personen mit einem Intelligenzalter von 4 bis 6 Jahren gelöst werden, da Kinder in diesem Alter über die wesentlichen Konzepte einer ToM verfügen. Es wurden jedoch auch anspruchsvollere ToM-Tests entwickelt, welche sich für die Testung älterer Kinder oder Erwachsener mit normaler Intelligenz, die möglicherweise subtile Beeinträchtigungen in der sozialen Kognition aufweisen, eignen. Zu diesen zählt der „Faux Pas“-Test [13, 23].

Beeinträchtigungen in der Erkennung eines sozialen „Faux Pas“ – einer typischen ToM-Leistung

Explizite Untersuchungen der ToM-Fähigkeit bei mTLE gibt es bisher kaum. Eine erste entsprechende Untersuchung wurde am Schweizerischen Epilepsiezentrum durchgeführt, wobei mTLE-Patienten mit dem „Faux Pas“-Test untersucht wurden [81]. Dieser Test hat sich bereits in mehreren Untersuchungen als geeignet erwiesen, bei Patienten mit Amygdala- oder Orbitofron-

talhirnschädigungen subtile Defizite in der höheren sozialen Kognition aufzudecken [10, 11, 13].

Als Experimentalgruppen wurden Patienten mit einer mTLE (mtle, n=35) sowie Patienten mit einer Frontallappenepilepsie (fle, n=9), und als Kontrollgruppen Patienten mit einer Epilepsie nicht mesiotemporalen oder frontalen Anfallsursprungs (epikg, n=49) sowie gesunde Probanden (gesunde, n=50) untersucht. Die klinischen und demografischen Angaben zu den Stichproben sind in **Tabelle 1** aufgeführt.

Für die Untersuchung wurde eine am Schweizerischen Epilepsie-Zentrum entwickelte deutsche Kurzversion des „Faux Pas“-Tests verwendet, welche mit der Langversion hinreichend korreliert ($r=.74$). Sie besteht aus drei Geschichten, in denen jeweils ein Protagonist einen sozialen „Faux Pas“ begeht. Darunter wird eine Aussage verstanden, mit welcher der Protagonist eine andere Person unabsichtlich verletzt oder beleidigt. Beispielsweise äussert eine Person A gegenüber einer Person B, dass es einfach gewesen sei, in einem Geschichtenwettbewerb zu gewinnen, unwissend, dass Person B für diesen Wettbewerb auch eine Geschichte geschrieben hat, ohne etwas zu gewinnen. Die Teilnehmer werden nach jeder Geschichte gefragt, ob jemand etwas Ungeschicktes gesagt habe (Entdeckung des „Faux Pas“), und sie müssen identifizieren, wer den „Faux Pas“ begangen hat (Verständnis des „Faux Pas“). Dann müssen sie erklären, warum die Person diesen Kommentar nicht hätte machen sollen, und ob sie die andere Person wissentlich verletzt habe; dazu müssen sie den mentalen Zustand der Person B, sowie denjenigen der Person A verstehen (epistemische Attribution). Die Probanden werden auch bezüglich der emotionalen Reaktion von Person B befragt, was ein empathisches Verständnis der Gefühlslage der betroffenen Person erfordert (affektive Attribution). Der „Faux Pas“-Test misst somit mehrere Komponenten einer ToM, indem er sowohl Schlussfolgerungen bezüglich epistemischer als auch solche bezüglich affektiver mentaler Zustände erfordert. Zum

Schluss jeder Geschichte wird eine Kontrollfrage zu wichtigen Details der Geschichten gestellt, um zu überprüfen, ob die Probanden die Geschichten verstanden haben.

Erste Ergebnisse dieser Untersuchung weisen darauf hin, dass Patienten mit einer mTLE in diesem Test signifikant schlechter abschneiden als die Epilepsie-Kontrollgruppe sowie die gesunde Kontrollgruppe (**Abbildung 1**).

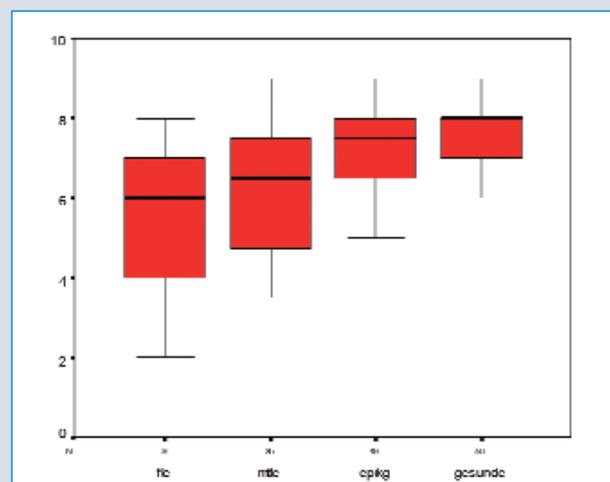


Abbildung 1: Punktzahl im „Faux Pas“-Test

Die Boxplots zeigen die Lage und die Streuung der Verteilung der Punktzahl im „Faux Pas“-Test bei Patienten mit einer Frontallappenepilepsie (fle), Patienten mit einer mesialen Temporallappenepilepsie (mtle), Patienten mit einer Epilepsie nicht mesiotemporalen oder frontalen Anfallsursprungs (epikg) und gesunden Kontrollen (gesunde). Die graue Box ist durch das 1. und das 3. Quartil begrenzt, der schwarze Strich innerhalb der Box stellt den Median, die Linien ausserhalb der Box den kleinsten resp. grössten Messwert dar. Patienten mit einer FLE oder einer mTLE zeigen signifikant schlechtere Leistungen in diesem Test als die Epilepsiekontrollgruppe und die gesunden Kontrollen.

Tabelle 1: Übersicht über klinische und demografische Variablen der verschiedenen Stichproben

		fle n = 9	mtle n = 35	epikg n = 49	gesunde n = 50
Geschlecht (m/w)		8 / 1	15 / 20	26 / 23	22 / 28
Alter	Mittelwert	41,4	36,4	33,6	34,3
	Streuung	15,1	11,8	11,5	10,9
IQ	Mittelwert	95,4	104,7	106,1	106,0
	Streuung	15,1	16,9	20,4	15,0
Alter bei Epibeginn	Mittelwert	20,2	14,5	19,0	
	Streuung	16,6	12,5	14,4	
Dauer der Epilepsie	Mittelwert	21,2	21,8	14,7	
	Streuung	15,8	14,7	11,5	

Abkürzungen: fle = Patienten mit Frontallappenepilepsie; mtle = Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie; epikg = Epilepsie-Kontrollgruppe (Patienten mit einer Epilepsie nicht mesiotemporalen oder frontalen Anfallsursprungs); gesunde = gesunde Kontrollen

Die Leistungen der Epilepsie-Kontrollgruppe und der gesunden Kontrollgruppe unterschieden sich demgegenüber nicht. Dieselben Beeinträchtigungen wie mTLE-Patienten zeigte auch eine Gruppe von Patienten mit einer Frontallappenepilepsie (FLE). Bei diesem Epilepsiesyndrom ist mit dem Frontallappen ebenfalls eine Hirnregion betroffen, die Teil des ToM-Netzwerkes ist.

Die schlechtere Leistung der mTLE-Patienten konnte nicht durch Variablen wie den Intelligenzquotienten, das Lesesinnverständnis, das Alter bei Anfallsbeginn oder die Dauer der Epilepsie erklärt werden. Die Abwesenheit eines Einflusses des Intelligenzquotienten auf die Leistung im „Faux Pas“-Test schliesst die Möglichkeit eines allgemeinen kognitiven Defizits als Erklärung aus. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Beeinträchtigungen in der sozialen Kognition spezifisch bei Epilepsiepatienten mit Läsionen im ToM-Netzwerk, also bei Patienten mit einer mTLE oder einer FLE auftreten, und dass eine Epilepsie per se oder die antiepileptische Medikation die soziale Kognition nicht beeinträchtigen. So zeigten alle Patienten in der Epilepsie-Kontrollgruppe vergleichbare Resultate wie die gesunden Kontrollen, obwohl sie an einer medikamentös nicht kontrollierbaren oder schwierig zu behandelnden Epilepsie litten und Antiepileptika einnahmen. Die Heterogenität der Epilepsie-Kontrollgruppe unterstreicht ausserdem die Spezifität der verminderten sozialen Kognition bei Patienten mit einer mTLE oder einer FLE.

Schlussfolgerung

Erste Befunde weisen darauf hin, dass eine mTLE mit Beeinträchtigungen in der ToM-Fähigkeit, das heisst der Fähigkeit, anderen mentale Zustände wie Wissen, Überzeugungen, Intentionen und Wünsche zuzuschreiben, einhergehen kann. So wurden in der oben aufgeführten Untersuchung am Schweizerischen Epilepsiezentrum in Zürich bei Patienten mit einer mTLE beeinträchtigte Leistungen in der Erkennung eines sozialen „Faux Pas“, einer typischen ToM-Anforderung, beobachtet. In Übereinstimmung damit wurden bereits in einigen Untersuchungen bei Untergruppen von mTLE-Patienten Beeinträchtigungen in basalen sozialen Wahrnehmungsfunktionen wie der Erkennung emotionaler Gesichtsausdrücke gefunden; die Befundlage hierzu ist jedoch inkonsistent.

Die bei mTLE im Gegensatz zu anderen Epilepsiesyndromen beobachteten Schwierigkeiten in der Erkennung eines „Faux Pas“ lassen vermuten, dass mTLE-spezifische Beeinträchtigungen von Hirnfunktionen für diese Einbussen in der höheren sozialen Kognition verantwortlich sind. Wie oben aufgezeigt, treten im Rahmen einer mTLE strukturelle und funktionelle Defizite in einem neuronalen Netzwerk auf, das sich als wichtig für ToM-Prozesse erwiesen hat. Am nahe liegendsten scheint es, die beobachteten ToM-Defizite auf die Primärläsion im mesialen Temporallappen zurückzu-

führen. Die Amygdala ist eine Kernstruktur im Zusammenhang mit emotionaler Verarbeitung und sozialer Kognition. Sie wurde in zahlreichen Untersuchungen mit ToM-Prozessen in Verbindung gebracht [26, 29], wobei sie insbesondere bei der Zuschreibung affektiver mentaler Zustände wichtig zu sein scheint [35]. Um einen sozialen „Faux Pas“ erkennen zu können, muss man in der Lage sein, den Gefühlszustand der betroffenen Person zu verstehen. Die beobachteten Einbussen in ToM-Fähigkeiten könnten jedoch auch durch sekundäre Auswirkungen des primären epileptogenen Prozesses im mesialen Temporallappen erklärt werden, welche temporolaterale, präfrontale und orbitofrontale Regionen und somit ein komplexes Netzwerk betreffen, das ToM-Prozessen zu Grunde liegt. Letztere Hypothese einer funktionellen Defizitzone fern des primär epileptogenen Areals könnte auch die Tatsache erklären, dass Patienten mit Autismus oder mit Hirnschädigungen unterschiedlicher Ätiologie, welche die Amygdala, den präfrontalen oder orbitofrontalen Kortex betreffen, vergleichbare Defizite in der ToM-Fähigkeit zeigen [10, 11, 13]. Diese Patientengruppen weisen als Gemeinsamkeit Läsionen innerhalb des frontolimbischen Netzwerkes auf, das ToM-Prozessen zu Grunde liegt.

Wie bereits erwähnt geht eine mTLE üblicherweise nicht mit schwerwiegenden sozialen Beeinträchtigungen einher. Trotzdem werden bei diesen Patienten gehäuft psychosoziale Schwierigkeiten und psychische Störungen wie Angst- und affektive Symptome beschrieben [59, 60]. Seit Jahren wird kontrovers diskutiert, ob diese eine organische Grundlage haben oder eher als psychische Reaktion auf die Belastungen, Stigmatisierung und Risikofaktoren, zurückzuführen sind, die regelmässige epileptische Anfälle mit sich bringen. Die Tatsache, dass psychosoziale Schwierigkeiten und psychiatrische Störungen bei einer mTLE häufiger auftreten als bei anderen chronischen Epilepsiesyndromen, [63 - 65] ist ein Hinweis auf eine mögliche spezifische pathologische Assoziation. Der Befund, dass mTLE-Patienten im Vergleich zu Patienten mit anderen chronischen Epilepsiesyndromen spezifisch in Aspekten der höheren sozialen Kognition beeinträchtigt sein können, könnte nun als weiterer Hinweis auf eine spezifische pathologische Assoziation bzw. eine organische Grundlage dieser Symptome gewertet werden.

Sollte eine mTLE eine spezifische Ätiologie für Defizite in der höheren sozialen Kognition sein, könnte dies Auswirkungen auf die Diagnostik und Therapie dieser Störung haben. Neuropsychologische Untersuchungen konzentrieren sich bei der mTLE nach wie vor auf primär kognitive Funktionen wie das Gedächtnis, die Sprache und die exekutiven Funktionen. Defizite in der sozialen Kognition bleiben somit unerkannt und folglich unbehandelt. Inwieweit die Defizite in der sozialen Kognition die bei mTLE häufigen psychosozialen Schwierigkeiten und psychiatrischen Komorbiditäten erklären können, kann aufgrund der aktuellen Datenlage noch nicht beantwortet werden. Es scheint jedoch nahe liegend,

dass im Zusammenhang mit Läsionen im ToM-Netzwerk auftretende Defizite in der höheren sozialen Kognition zu psychosozialen Schwierigkeiten führen könnten. So sind hinreichende ToM-Kompetenzen eine wichtige Voraussetzung für die erfolgreiche soziale Integration in Beruf, Partnerschaft und Freizeit. Des Weiteren weisen Untersuchungen mit psychiatrischen und neurologischen Patienten darauf hin, dass soziale Kompetenzen der bessere Prädiktor für psychosoziale Zufriedenheitsmasse wie beruflichen Erfolg sein können als die nicht-soziale Kognition [82], und dass das soziale Umfeld mehr unter sozialen Defiziten leidet als unter Beeinträchtigungen in nicht-sozialen kognitiven Funktionen [83, 84]. Defizite in der sozialen Kognition können somit zu einem beträchtlichen Leidensdruck der Patienten und ihres sozialen Umfeldes führen. Es wäre deshalb wichtig, diesen Bereich bei mTLE-Patienten routinemässig zu untersuchen. Eine präzisere Erfassung der Defizite in der sozialen Kognition würde es ermöglichen, Interventionen und rehabilitative Massnahmen besser zu planen und abzustimmen.

Im Bereich der sozialen Kognition gibt es bisher kaum etablierte Testverfahren. Ausserdem scheinen bei mTLE auftretende Schwierigkeiten in der sozialen Kognition häufig subklinisch und psychometrisch schwierig zu erfassen zu sein. Wie in unserer Untersuchung gezeigt wurde, könnten anspruchsvolle ToM-Tests wie der „Faux Pas“-Test geeignete Instrumente für die Diagnostik im Bereich der sozialen Kognition bei Epilepsiepatienten darstellen. Es wäre wichtig, den „Faux Pas“-Test, sowie weitere für Erwachsene mit durchschnittlicher Intelligenz entwickelte ToM-Tests für neuropsychologische Untersuchungen in der Epileptologie zu validieren.

Referenzen

1. Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behav Brain Sci* 1978; 1: 515-526
2. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition* 1985; 21: 37-46
3. Baron-Cohen S. *Mindblindness: an Essay on Autism and Theory of Mind*. Cambridge, MA: MIT Press, 1995
4. Happé F, Frith U. The neuropsychology of autism. *Brain* 1996; 119: 1377-1400
5. Brüne M. "Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr Bull* 2005; 31: 21-42
6. Bora E, Vahip S, Gonul AS et al. Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 110-116
7. Lee L, Harkness KL, Sabbagh MA, Jacobson JA. Mental state decoding abilities in clinical depression. *J Affect Disord* 2005; 86: 247-258
8. Kerr N, Dunbar RI, Bentall RP. Theory of mind deficits in bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 2003; 73: 253-259
9. Inoue Y, Tonooka Y, Yamada K, Kanba S. Deficiency of theory of mind in patients with remitted mood disorder. *J Affect Disord* 2004; 82: 403-409
10. Shaw P, Lawrence EJ, Radbourne C et al. The impact of early and late damage to the human amygdala on 'theory of mind' reasoning. *Brain* 2004; 127: 1535-1548
11. Gregory C, Lough S, Stone V et al. Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain* 2002; 125: 752-764
12. Apperly IA, Samson D, Chiavarino C, Humphreys GW. Frontal and temporoparietal lobe contributions to theory of mind: neuropsychological evidence from a false-belief task with reduced language and executive demands. *J Cogn Neurosci* 2004; 16: 1773-1784
13. Stone VE, Baron-Cohen S, Knight RT. Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cogn Neurosci* 1998; 10: 640-656
14. Karmiloff-Smith A, Klima A, Bellugi U et al. Is there a social module? Language, face processing and theory of mind in individuals with Williams syndrome. *J Cogn Neurosci* 1995; 7: 169-208
15. Avis J, Harris PL. Belief-desire reasoning among Baka children – evidence for a universal conception of mind. *Child Dev* 1991; 62: 460-467
16. Saxe R, Carey S, Kanwisher N. Understanding other minds: linking developmental psychology and functional neuroimaging. *Annu Rev Psychol* 2004; 55: 87-124
17. Frith U, Frith CD. Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003; 358: 459-473
18. Fine C, Lumsden J, Blair RJ. Dissociation between 'theory of mind' and executive functions in a patient with early left amygdala damage. *Brain* 2001; 124: 287-298
19. Rowe AD, Bullock PR, Polkey CE, Morris RG. "Theory of mind" impairments and their relationship to executive functioning following frontal lobe excisions. *Brain* 2001; 124: 600-616
20. Varley R, Siegal M, Want SC. Severe impairment in grammar does not preclude theory of mind. *Neurocase* 2001; 7: 489-493
21. Varley R, Siegal M. Evidence for cognition without grammar from causal reasoning and 'theory of mind' in an agrammatic aphasic patient. *Curr Biol* 2000; 10: 723-726
22. Siegal M, Varley R, Want SC. Mind over grammar: reasoning in aphasia and development. *Trends Cogn Sci* 2001; 5: 296-301
23. Baron-Cohen S, O'Riordan M, Stone VE et al. Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Autism Dev Disord* 1999; 29: 407-418
24. Happé FG. An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *J Autism Dev Disord* 1994; 24: 129-154
25. Gallagher HL, Frith CD. Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends Cogn Sci* 2003; 7: 77-83
26. Siegal M, Varley R. Neural systems involved in "theory of mind". *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 463-471
27. Adolphs R. Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 165-178
28. Abu-Akel A. A neurobiological mapping of theory of mind. *Brain Res Brain Res Rev* 2003; 43: 29-40
29. Adolphs R. Is the human amygdala specialized for processing social information? *Ann N Y Acad Sci* 2003; 985: 326-340
30. Blair RJ, Cipolotti L. Impaired social response reversal. A case of 'acquired sociopathy'. *Brain* 2000; 123: 1122-1141
31. Leslie AM. Pretending and believing: issues in the theory of ToM. *Cognition* 1994; 50: 211-238
32. Leslie AM, Frith U. Prospects for a cognitive neuropsychology of autism: Hobson's choice. *Psychol Rev* 1990; 97: 122-131
33. Singer T. The neuronal basis and ontogeny of empathy and mind reading: review of literature and implications for future research. *Neurosci Biobehav*

- hav Rev 2006; 30: 855-863
34. Hynes CA, Baird AA, Grafton ST. Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia* 2006; 44: 374-383
 35. Völlm BA, Taylor AN, Richardson P et al. Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage* 2006; 29: 90-98
 36. Wieser HG. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45: 695-714
 37. Engel JJ, Williamson PD, Wieser HG. Mesial temporal lobe epilepsy. In: Engel JJ, Pedley TA (eds): *Epilepsy: a Comprehensive Textbook*. New York: Raven Press, 1997: 2417-2426
 38. Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z et al. Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain* 2003; 126: 462-469
 39. Yilmazer-Hanke DM, Wolf HK, Schramm J et al. Subregional pathology of the amygdala complex and entorhinal region in surgical specimens from patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 907-920
 40. Pitkänen A, Tuunainen J, Kälviäinen R et al. Amygdala damage in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1998; 32: 233-253
 41. Goncalves Pereira PM, Insausti R, Artacho-Perula E et al. MR volumetric analysis of the piriform cortex and cortical amygdala in drug-refractory temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 319-332
 42. Kälviäinen R, Salmenperä T, Partanen K et al. MRI volumetry and T2 relaxationometry of the amygdala in newly diagnosed and chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 28: 39-50
 43. Salmenperä T, Kälviäinen R, Partanen K, Pitkänen A. Quantitative MRI volumetry of the entorhinal cortex in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2000; 9: 208-215
 44. Jutila L, Ylinen A, Partanen K et al. MR volumetry of the entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices in drug-refractory temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1490-1501
 45. Lee DH, Gao FQ, Rogers JM et al. MR in temporal lobe epilepsy: analysis with pathologic confirmation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 19-27
 46. Isokawa-Akesson M, Wilson CL, Babb TL. Structurally stable burst and synchronized firing in human amygdala neurons: auto- and cross-correlation analyses in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1987; 1: 17-34
 47. Jokeit H, Seitz RJ, Markowitsch HJ et al. Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 1997; 120: 2283-2294
 48. Jokeit H, Ebner A, Arnold S et al. Bilateral reductions of hippocampal volume, glucose metabolism, and wada hemispheric memory performance are related to the duration of mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol* 1999; 246: 926-933
 49. Jokeit H, Okujava M, Woermann FG. Memory fMRI lateralizes temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 1786-1793
 50. Schacher M, Haemmerle B, Woermann FG et al. Amygdala fMRI lateralizes temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2006; 66: 81-87
 51. Jokeit H, Schacher M, Hämmerle B et al. Amygdala-Aktivierung durch Videosequenzen mit Gesichtern furchterfüllter Menschen. *Z Klin Neurophysiol* 2003; 34: A18
 52. Koutroumanidis M, Binnie CD, Elwes RD et al. Interictal regional slow activity in temporal lobe epilepsy correlates with lateral temporal hypometabolism as imaged with 18FDG PET: neurophysiological and metabolic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 170-176
 53. Nelissen N, Van Paesschen W, Baete K et al. Correlations of interictal FDG-PET metabolism and ictal SPECT perfusion changes in human temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimage* 2006; 32: 684-695
 54. Takaya S, Hanakawa T, Hashikawa K et al. Prefrontal hypofunction in patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2006; 67: 1674-1676
 55. Oyegbile TO, Dow C, Jones J et al. The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 1736-1742
 56. Moran NF, Lemieux L, Kitchen ND et al. Extrahippocampal temporal lobe atrophy in temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *Brain* 2001; 124: 167-175
 57. Duzel E, Schiltz K, Solbach T et al. Hippocampal atrophy in temporal lobe epilepsy is correlated with limbic systems atrophy. *J Neurol* 2006; 253: 294-300
 58. Bernasconi N, Duchesne S, Janke A et al. Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2004; 23: 717-723
 59. Hermann BP, Seidenberg M, Bell B et al. Comorbid psychiatric symptoms in temporal lobe epilepsy: association with chronicity of epilepsy and impact on quality of life. *Epilepsy Behav* 2000; 1: 184-190
 60. Getz K, Hermann B, Seidenberg M et al. Negative symptoms and psychosocial status in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2003; 53: 240-244
 61. Devinsky O, Najjar S. Evidence against the existence of a temporal lobe epilepsy personality syndrome. *Neurology* 1999; 53: S13-25
 62. Shackleton DP, Kasteleijn-Nolst Trenite DG, de Craen AJ et al. Living with epilepsy: long-term prognosis and psychosocial outcomes. *Neurology* 2003; 61: 64-70
 63. 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: 601-605
 64. Blumer D. Evidence supporting the temporal lobe epilepsy personality syndrome. *Neurology* 1999; 53: S9-12
 65. Trimble MR, Van Elst LT. The amygdala and psychopathology studies in epilepsy. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 985: 461-468
 66. Benuzzi F, Meletti S, Zamboni G et al. Impaired fear processing in right mesial temporal sclerosis: a fMRI study. *Brain Res Bull* 2004; 63: 269-281
 67. Fowler HL, Baker GA, Tipples J et al. Recognition of emotion with temporal lobe epilepsy and asymmetrical amygdala damage. *Epilepsy Behav* 2006; 9: 164-172
 68. Meletti S, Benuzzi F, Rubboli G et al. Impaired facial emotion recognition in early-onset right mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 426-431
 69. Reynders HJ, Broks P, Dickson JM et al. Investigation of social and emotion information processing in temporal lobe epilepsy with ictal fear. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 419-429
 70. Yamada M, Murai T, Sato W et al. Emotion recognition from facial expressions in a temporal lobe epileptic patient with ictal fear. *Neuropsychologia* 2005; 43: 434-441
 71. Meletti S, Benuzzi F, Nichelli P, Tassinaria CA. Damage to the right hippocampal-amygdala formation during early infancy and recognition of fearful faces: neuropsychological and fMRI evidence in subjects with temporal lobe epilepsy. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1000: 385-388
 72. Houghton JM, Broks P, Wing E et al. Does TLE impair the ability to recognise cues to the emotional state of others? *Epilepsia* 2000; 41: 249
 73. Miller LA, McLachlan RS, Bouwer MS et al. Amygdalar sclerosis: preoperative indicators and outcome after temporal lobectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1099-1105
 74. Adolphs R, Tranel D, Hamann S et al. Recognition of facial emotion in

- nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia* 1999; 37: 1111-1117
75. Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* 1994; 372: 669-672
76. Broks P, Young AW, Maratos EJ et al. Face processing impairments after encephalitis: amygdala damage and recognition of fear. *Neuropsychologia* 1998; 36: 59-70
77. Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio AR. Fear and the human amygdala. *J Neurosci* 1995; 15: 5879-5891
78. Adolphs R, Tranel D, Damasio H. Emotion recognition from faces and prosody following temporal lobectomy. *Neuropsychology* 2001; 15: 396-404
79. McClelland S, 3rd, Garcia RE, Peraza DM et al. Facial emotion recognition after curative nondominant temporal lobectomy in patients with mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 2006; 47: 1337-1342
80. Graham R, Devinsky O, LaBar KS. Sequential ordering of morphed faces and facial expressions following temporal lobe damage. *Neuropsychologia* 2006; 44: 1398-1405
81. Schacher M, Winkler R, Grunwald T et al. Mesial temporal lobe epilepsy impairs advanced social cognition. *Epilepsia* 2006; 47: 2141-2146
82. Vauth R, Rusch N, Wirtz M, Corrigan PW. Does social cognition influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia? *Psychiatry Res* 2004; 128: 155-165
83. Brooks N, Campsie L, Symington C et al. The five year outcome of severe blunt head injury: a relative's view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 764-770
84. Kinsella G, Packer S, Olver J. Maternal reporting of behaviour following very severe blunt head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 422-426

Korrespondenzadresse:
PD Dr. Hennric Jokeit
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstrasse 60
CH 8008 Zürich
Tel. 0041 44 387 63 46
Fax 0041 44 387 61 34
h.jokeit@swissepi.ch