

**Kognitive Funktionen nach selektiver Amygdalohippocampektomie bei
therapierefraktärer Temporallappenepilepsie und methodische
Herausforderungen in der neuropsychologischen Diagnostik**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Humanwissenschaftlichen Fakultät
der Universität zu Köln
nach der Promotionsordnung vom 10.05.2010

vorgelegt von
Viola Lara von Podewils
aus
Köln

September 2018

Diese Dissertation wurde von der Humanwissenschaftlichen Fakultät der Universität zu Köln im Januar 2019 angenommen.

Zusammensetzung der Prüfungskommission:

Vorsitzender: Jun.-Prof. Dr. Dr. habil. Kai Kaspar

Erstgutachterin: Prof. Dr. Hilde Haider

Zweitgutachter: Prof. Dr. Christoph Helmstaedter

Tag der Disputation: 18.01.2019

Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt Frau Professorin Hilde Haider, Direktorin des Lehrstuhls für Allgemeine Psychologie I an der Universität zu Köln, für die unkomplizierte und herzliche Betreuung und Ermöglichung des Promotionsverfahrens.

Mein herzlicher Dank gilt meinem Betreuer Herrn Professor Christoph Helmstaedter, Leiter der Abteilung Neuropsychologie der Bonner Universitätsklinik für Epileptologie, der stets sein umfangreiches Wissen und seine zahlreichen Ideen mit mir teilte und mich während der gesamten wissenschaftlichen Arbeit unterstützte.

Ein großer Dank gebührt Herrn Professor Christian Elger, Direktor der Klinik für Epileptologie am Universitätsklinikum Bonn, der mir erlaubte, in seiner Klinik wertvolle Erfahrungen zu sammeln und meinen wissenschaftlichen Horizont zu erweitern.

Auch möchte ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen der Epileptologie in Bonn bedanken, insbesondere innerhalb der neuropsychologischen Abteilung. Barbara Blachut, Privatdozent Dr. Christian Hoppe, Vera Marquardt, Pia-Magdalena Schmidt und Privatdozent Dr. Juri-Alexander Witt gilt ein besonderer Dank für die intensive und konstruktive Zusammenarbeit während der gesamten Zeit der wissenschaftlichen Arbeit.

Auch meinen Ko-Autoren Herrn Professor Albert Becker, Dr. Daniel Delev, Herrn Privatdozent Dr. Alexander Grote, Herrn Privatdozent Dr. Michael Malter, Herrn Dr. Jan-Christoph Schöne-Bake, Herrn Professor Johannes Schramm und Herrn Privatdozent Dr. Marec von Lehe gilt mein Dank für Ihre wertvolle Unterstützung bei der Anfertigung der Publikationen und ihr Engagement bei der Diskussion der Ergebnisse.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	i
1. Einleitung.....	1
2. Publikationen.....	7
2.1. Epilepsiechirurgie bei bilateraler Hippocampusklerose.....	7
2.1.1. Einleitung	7
2.1.2. Methodik	9
2.1.3. Ergebnisse	12
2.1.4. Diskussion	15
2.2. Differenzielle Effekte unterschiedlicher Zugangsarten bei der selektiven Amygdalohippocampektomie	19
2.2.1. Einleitung	19
2.2.2. Methodik	21
2.2.3. Ergebnisse	22
2.2.4. Diskussion	24
2.3. Europäische Standards in der prächirurgischen neuropsychologischen Diagnostik	28
2.3.1. Einleitung.....	28
2.3.2. Methodik	30
2.3.3. Ergebnisse	31
2.3.4. Diskussion	33
3. Methodische Herausforderungen in der neuropsychologischen Diagnostik...	36
4. Fazit	40
Abkürzungsverzeichnis	41
Literatur	42
Appendix A – Beschreibung des Eigenanteils.....	50
Appendix B – Publikationsschriften.....	51

Zusammenfassung

Die vorliegende kumulative Dissertation befasst sich mit den Auswirkungen epilepsiechirurgischer Eingriffe bei Temporallappenepilepsien auf kognitive und insbesondere mnestiche Funktionen. Hierbei werden die Einflussfaktoren der zugrundeliegenden Pathologie als auch der operativen Vorgehensweise beleuchtet. Eingebettet wird dies in eine kritische Diskussion der neuropsychologischen Diagnostik als Methodik zur Abbildung ebensolcher Auswirkungen.

Die erste Arbeit (Vogt *et al.*, 2014) untersucht die Auswirkungen einer grundsätzlich standardmäßigen Intervention, der selektiven Amygdalohippocampektomie bei Patienten mit der jedoch seltenen Diagnose einer bilateralen Hippocampussklerose. Diese Patienten stellen eine besondere Risikogruppe für resektive Eingriffe dar, da hier sowohl geringere Chancen auf Anfallsfreiheit als auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für postoperative Gedächtnisdefizite bestehen. In der vorliegenden Studie wurde nicht-randomisiert verglichen, wie Patienten mit operativer gegenüber pharmakologischer Therapie hinsichtlich Anfallsfrequenz und kognitiven Leistungen abschneiden. Hier zeigte sich, dass eine operative Therapie einer rein pharmakologischen Behandlung bezüglich des Kriteriums Anfallsfreiheit deutlich überlegen ist, jedoch ein hohes Risiko für signifikante postoperative Gedächtniseinbußen besteht.

In der zweiten Arbeit (Vogt *et al.*, 2017b) werden verschiedene Techniken der selektiven Temporallappenresektion beleuchtet. Patienten mit unilateraler Hippocampussklerose wurden randomisiert zwei verschiedenen chirurgischen Zugangsarten zugeteilt. Hierbei wurden die etablierte Technik des transsylvischen Zugangsweges mit einem vergleichsweise seltener angewandten subtemporalen Zugang verglichen. Die Patienten wurden bezüglich der erreichten Anfallsfreiheit und der neuropsychologischen Auswirkungen untersucht. Es zeigte sich, dass bei vergleichbarem Erfolg hinsichtlich der postoperativen Anfallsfreiheit der subtemporale Zugang mit höheren Verlusten im Verbalgedächtnis und der semantischen Wortflüssigkeit einhergeht.

Aus den klinischen Arbeiten lässt sich insgesamt ableiten, dass die Auswirkungen resektiver epilepsiechirurgischer Eingriffe im Temporallappen von zahlreichen Einflussfaktoren abhängen. Immer wieder kann in der Literatur gezeigt werden, dass das präoperative Leistungsniveau ein starker Prädiktor für das postoperative

Leistungsniveau ist, da es einerseits sowohl vorhandene kognitive Kompensationsressourcen, die beispielsweise im Falle multipler Pathologien geringer ausfallen, als auch den Funktionalitätsgrad des resezierten Gewebes abbildet. Dies setzt eine fein abgestimmte Diagnostik kognitiver Funktionen voraus.

Über alle Arbeiten hinweg muss festgestellt werden, dass in diesem Bereich weder national noch international eine Einigung auf spezifische neuropsychologische Testverfahren besteht. Hieraus ergeben sich methodische Herausforderungen, die einen Vergleich zwischen verschiedenen Studien erschweren. Vor diesem Hintergrund werden die vorangegangenen Arbeiten eingebettet in den Kontext einer Studie (Vogt *et al.*, 2017a), in der die Pluralität der neuropsychologischen Diagnostikverfahren dargestellt wird, die aktuell europaweit im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik verwendet werden. Diese Arbeit entstammt dem Mitwirken an einem von der Europäischen Kommission geförderten internationalen Projekt, als dessen übergeordnetes Ziel die Harmonisierung der prächirurgischen Epilepsiediagnostik, und im Falle der inkludierten Arbeit auch der neuropsychologischen Diagnostik formuliert wurde. Fünfundzwanzig europäische Zentren wurden hier mittels Fragebogen zu Indikation, Methodik und Konsequenzen der neuropsychologischen Diagnostik bei Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie befragt. Kernergebnisse dieser Arbeit sind einerseits die Feststellung, dass in den seltensten Fällen die Auswahl der neuropsychologischen Testverfahren mit Evidenzen aus der Literatur hinsichtlich ihrer Eignung bei diesen Patienten und den spezifischen Fragestellungen belegt wurde und andererseits, dass zwar eine sehr große Heterogenität bezüglich der verwendeten Testverfahren besteht, jedoch auch ein hoher Konsens gegenüber grundlegenden Prinzipien der neuropsychologischen Diagnostik im Bereich der Epilepsiechirurgie herrscht.

Als übergreifendes Fazit kann gezogen werden, dass die neuropsychologische Diagnostik zwar eine bedeutsame Rolle bei der Evaluation epilepsiechirurgischer Interventionen spielt, diese jedoch erst in aller Konsequenz zum Tragen kommen kann, wenn einerseits grundlegende methodische Voraussetzungen berücksichtigt und zum anderen internationale Standards etabliert werden, um eine bessere Vergleichbarkeit und damit höhere Allgemeingültigkeit erreichen zu können – insbesondere zur abschließenden Beantwortung noch unzureichend gekläarter, spezifischer Fragestellungen im Bereich der Epilepsiechirurgie.

1. Einleitung

Temporallappenepilepsien

In Deutschland leben etwa 500.000 Menschen mit einer Epilepsie. Epilepsie ist eine Erkrankung des Gehirns, bei der nach aktuell gültiger Definition mindestens eine der folgenden Bedingungen vorliegt (Fisher et al., 2014):

- Mindestens zwei nicht provozierte Anfälle oder Reflexanfälle, die im Abstand von mehr als 24 Stunden auftreten.
- Ein nicht provoziertes Anfall oder Reflexanfall verbunden mit einer Wahrscheinlichkeit, während der nächsten zehn Jahre weitere Anfälle zu erleiden, die vergleichbar ist mit dem allgemeinen Rückfallrisiko (mindestens 60%) nach zwei nicht provozierten Anfällen.
- Diagnose eines Epilepsie-Syndroms.

Ein epileptischer Anfall ist ein paroxysmales Auftreten von Symptomen aufgrund einer pathologisch exzessiven oder synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn (Fisher *et al.*, 2014). Zahlreiche Funktionsstörungen des Gehirns können einen epileptischen Anfall verursachen. Zur Klassifikation und Terminologie wurde durch eine Kommission der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) kürzlich eine Übersicht publiziert (Fisher *et al.*, 2017; Scheffer *et al.*, 2017). Demnach können Epilepsien strukturell/metabolischer, genetischer oder ungeklärter Ätiologie sein.

Eine der häufigsten strukturellen Epilepsien ist die Temporallappenepilepsie (TLE), die ihren Ursprung oft in der Struktur des Hippocampus nimmt. Es können sowohl einfach-fokale als auch komplex-fokale Anfälle auftreten sowie fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung. Einfach-fokale Anfälle äußern sich bei diesem Krankheitsbild zumeist durch epigastrische Auren, häufig charakterisiert durch ein aufsteigendes Gefühl in der Magengegend. Komplex-fokale Anfälle können aus einfach-fokalen Anfällen hervorgehen oder auch isoliert auftreten und sind bei dieser Epilepsieform häufig durch Automatismen wie Nesteln, Nasewischen, Reiben der Hände an den Oberschenkeln sowie aus oralen Automatismen wie Schlucken oder Schmatzen charakterisiert. Für den Anfall besteht häufig eine Amnesie, so dass die tatsächliche Anfallsfrequenz der Patienten ungeklärt ist (Hoppe *et al.*, 2007). Ein

solches Ereignis kann in einen sekundär generalisierten Anfall übergehen, der sich durch tonisch-klonische Entäußerung der Extremitäten, Zungenbiss, Einnässen und Bewusstlosigkeit äußern kann. Neben den gesellschaftlichen, beruflichen, mobilitätseinschränkenden und stigmatisierenden Konsequenzen dieser Anfälle leiden Betroffene häufig unter den Nebenwirkungen der antikonvulsiven Medikation wie Schwindel, Müdigkeit, Hautirritationen, Einschränkungen der Sexualfunktionen sowie kognitiven und affektiven Beeinträchtigungen. Zahlreiche Studien konnten belegen, dass die Lebensqualität von Patienten mit Epilepsie deutlich eingeschränkt sein kann (Ridsdale *et al.*, 2017) und nicht nur von der Anfallsfrequenz abhängt (Edelvik *et al.*, 2017).

Ätiologisch für die Entstehung einer TLE kommen meist Neubildungen des Nerven- und Gefäßsystems, Anlagestörungen bei der Hirnentwicklung, sklerotische Veränderungen der hippocampalen Strukturen, entzündliche Prozesse, Gliosen nach Hirnverletzungen sowie Schlaganfälle oder Blutungen in Frage. Im Rahmen der Neubildungen treten Anfälle häufig bei niedriggradigen Hirntumoren auf, die meist bereits während der Hirnentwicklung entstehen und in der Kindheit oder Jugend durch das Auftreten von Anfällen symptomatisch werden. Bei höhergradigen Hirntumoren ist das Auftreten von Anfällen seltener, mutmaßlich weil sich hier durch das schnelle Tumorstadium erst spät ein epileptogenes Netzwerk aufbauen kann (Englot *et al.*, 2016). Als Anlagestörungen sind Heterotopien oder fokale kortikale Dysplasien zu nennen. Diese - oft nur mittels hochauflösender magnetresonanztomographischer Bildgebung (MRT) inklusive Nachbearbeitung nachweisbaren - Fehlbildungen sind mit einem exzellenten postoperativen Anfallsoutcome, also einer hohen Wahrscheinlichkeit für Anfallsfreiheit, assoziiert (Fauser *et al.*, 2015). Hippocampusklerosen entstehen mutmaßlich sekundär als Folge akuter Ereignisse wie perinataler Sauerstoffunterversorgung, Fieberkrämpfen oder entzündlichen Autoimmunerkrankungen wie der limbischen Encephalitis, bei der sich Immunreaktionen gegen körpereigene Strukturen richten und dadurch bedingte entzündliche Reaktion im temporomesialen System sowie eine stoffwechselbedingte Senkung der Anfallsschwelle entstehen (Britton, 2016). Eine Narbenbildung nach Hirnverletzungen kann ebenfalls die Entwicklung einer Epilepsie begünstigen. Auch nach Schlaganfällen oder Hirnblutungen besteht bei einem Teil der Patienten das Risiko für das Auftreten einer Epilepsie (Jungehulsing *et al.*, 2013).

Epilepsiechirurgie

Gemäß der aktuell gültigen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie (Elger, 2017) empfiehlt sich nach der gesicherten Diagnose einer Epilepsie zunächst eine pharmakologische Therapie. Hierbei steht eine Vielzahl von antikonvulsiven Medikamenten mit verschiedenen Wirkmechanismen zur Auswahl. Nach dem gescheiterten Therapieversuch mit zwei Antikonvulsiva in ausreichender Dosierung wird von Therapieresistenz bzw. von einer therapierefraktären Epilepsie gesprochen. An diesem Punkt wird eine prächirurgische Epilepsiediagnostik zur Prüfung der Option eines epilepsiechirurgischen Eingriffes empfohlen. Dies erfolgt mittels unterschiedlicher diagnostischer Verfahren wie cerebraler Bildgebung mit hochauflösender MRT, simultaner Doppelbildaufzeichnung mit Langzeit-Oberflächen-Elektroenzephalographie (EEG) und gleichzeitiger Videoaufzeichnung zur Beurteilung der Anfallssemiologie, neuropsychologischer Testung sowie optional weiterer bildgebender Verfahren wie Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT), die metabolische Veränderungen während eines Anfalles oder aufgrund einer chronischen pathologischen Hirnfunktionsstörung abbilden können; oder schließlich auch der Magnetencephalographie (MEG), bei der Änderungen des Magnetfeldes erfasst werden.

Hohe Chancen auf Anfallsfreiheit bestehen im Falle eines mittels MRT und EEG eindeutig nachweisbaren, singulären Anfallsherdes. Obgleich weiterhin ein Großteil der Patienten ein solches MRT-Korrelat des vermuteten epileptogenen Areals aufweist, werden immer mehr Patienten ohne eindeutig mittels Bildgebung nachweisbarer Läsion einer prächirurgischen Epilepsiediagnostik unterzogen. Hier muss häufig eine aufwändige invasive prächirurgische Diagnostik mit Implantation von Tiefenelektroden erfolgen. Die Chancen auf Anfallsfreiheit ist bei diesen Patienten häufig deutlich geringer (Helmstaedter *et al.*, 2011c; Kogias *et al.*, 2017). Bei sicher nachgewiesenem Anfallsursprung in dem zu resezierenden Areal ist eine operative Therapie einer konservativen, rein pharmakologischen Behandlung bezüglich der Chance auf Anfallsfreiheit jedoch insgesamt deutlich überlegen (Bien *et al.*, 2001). Eine erfolgreiche operative Behandlung kann bei Erreichen von vollständiger, dauerhafter (Hemb *et al.*, 2013) Anfallsfreiheit eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität bewirken (Pauli *et al.*, 2017). Die Risiken eines

solchen Eingriffes liegen insbesondere bei Resektionen im Temporallappen im Neuauftreten bzw. einer weiteren Verschlechterung von kognitiven Defiziten, insbesondere von Beeinträchtigungen von Gedächtnisfunktionen. Die in der englischsprachigen Literatur als „double loser“ bezeichneten Patienten erfahren eine solche Verschlechterung von kognitiven Funktionen trotz fehlender Anfallsfreiheit (Baxendale and Thompson, 2017).

Neuropsychologische Diagnostik bei strukturellen Epilepsien

Die neuropsychologische Disziplin nahm ihre Anfänge in der Mitte des 19. Jahrhunderts durch die Gehirnforschung und experimentelle Psychologie (u.a. durch Wilhelm Wundt) und wurde maßgeblich vorangetrieben durch Beobachtungen von Weltkriegsveteranen mit Kopfschussverletzungen und Hirnläsionsstudien in Hirnverletztenlazaretten (u.a. Kurt Goldstein, Walther Poppelreuter). Diagnostische Verfahren wurden bereits früher entwickelt, so wie der erste Intelligenztest von Alfred Binet und Theodore Simon (1905) zur Rekrutierung von Soldaten. In heutigen Zeiten hat zwar die hochauflösende Bildgebung die lokalisierende Funktion der neuropsychologischen Tests in Teilen abgelöst. Insbesondere bei Patienten ohne Nachweise einer eindeutigen Hirnläsion leistet die neuropsychologische Diagnostik jedoch weiterhin einen wichtigen Beitrag zur Lokalisation der Funktionsstörung und der Risikoeinschätzung postoperativer kognitiver Defizite. Zur Erfassung kognitiver Funktionen steht eine Vielzahl an diagnostischen Testverfahren zur Verfügung (Strauss, 2006). Hier ist auf die jeweilige Sensitivität und Spezifität gegenüber den relevanten Hirnstrukturen bzgl. Fragestellungen zu achten, die sich im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik ergeben.

In dieser Arbeit liegt der Fokus auf chirurgischen Eingriffen im Temporallappen. Unter neuropsychologischen Aspekten ist der Temporallappen insbesondere in Gedächtnisfunktionen, also dem Lernen, der Konsolidierung neuer Gedächtnisinhalte und dem Abruf und Wiedererkennen gespeicherter Information involviert. Eine der wichtigsten Fragen vor Temporallappenresektionen an die Neuropsychologie besteht insofern in der Prädiktion postoperativer Gedächtnisdefizite.

Neuropsychologische Defizite bei Temporallappenepilepsie

Die Durchführung einer neuropsychologischen Testung ist fester Bestandteil der prächirurgischen Epilepsiediagnostik. Hier geht es darum, vor einem epilepsiechirurgischen Eingriff Reservekapazitäten abzuschätzen und vorhandene Funktionsstörungen zu lateralisieren und lokalisieren, um einerseits das Risiko für eine Verschlechterung der kognitiven Funktionen abzuschätzen und andererseits die durch MRT, EEG, Semiologie und weitere Methoden gebildete Hypothese zur Lokalisation des epileptogenen Fokus zu unterstützen. Aber auch außerhalb der Epilepsiechirurgie hat die Neuropsychologie einen hohen Stellenwert. So können kognitive Nebenwirkungen der antikonvulsiven Medikation erkannt werden. Auch eine affektive Begleitsymptomatik, in der Regel in Form einer depressiven Symptomatik, kann objektiviert werden, um weiterführende Therapieindikationen zu stellen. Im Rahmen von autoimmun vermittelten mesialen TLE ist die Erfassung insbesondere von mnestischen Funktionen ein wichtiger Marker für den Verlauf der Erkrankung (Witt *et al.*, 2015c).

Im Rahmen von TLE sind Störungen des Neugeächtnisses bei bis zu 80% (Aikia *et al.*, 2001) aller Patienten nachzuweisen. Typischerweise zeigt sich hier eine Materialspezifität, d.h. bei Betroffenheit der linken Hemisphäre zeigen sich häufig Defizite bei Erwerb, Abruf, Behalten und Wiedererkennen von verbalem Material. Diese Verbalgedächtnisstörungen lassen sich erneut unterteilen in eher temporolateral vermittelte Defizite im Sinne einer primären Störung des Erlernens neuer Information gegenüber einer temporomesialen Betroffenheit, die sich eher als Abrufstörung äußert, wobei häufig das Wiedererkennen intakt ist (Helmstaedter *et al.*, 1997). Eine rechtsseitige TLE ist bei typischer, also linksseitiger Hemisphärendominanz für Sprachfunktionen häufig weniger gut neuropsychologisch lokalisierbar. Oft zeigt sich hier eine Lern- und Merkfähigkeitsstörung für nonverbales Material (Helmstaedter *et al.*, 1991). Um diese materialspezifischen Gedächtnisdefizite erfassen zu können, wird das Gedächtnis sowohl für verbales als auch nonverbales Material getestet. Verbale Gedächtnisfunktionen werden üblicherweise mittels Wortlistentest erfasst, z.B. durch den Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) (Helmstaedter *et al.*, 2001), für den eine signifikante Korrelation zwischen der Testleistung und der hippocampalen Nervenzellichte nachgewiesen werden konnte (Witt *et al.*, 2015a). Als nonverbales Pendant dazu

sind der Rey-Osterrieth Complex Figure Test (R-OCFT) oder das Diagnosticum für Cerebralschädigungen (DCS) (Lamberti and Weidlich, 1999) weit verbreitete Tests. Abgesehen von Gedächtnisfunktionen sind häufig auch attentionale und exekutive Funktionen beeinträchtigt, üblicherweise jedoch in Abhängigkeit der antikonvulsiven Medikation. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass Art und Anzahl der antikonvulsiven Medikation hier eine entscheidende Rolle spielen. Zuletzt können Sprachfunktionen im Sinne von Störungen des Benennens, der Wortflüssigkeit und des Sprachverständnisses defizitär sein (He *et al.*, 2018).

Auch wenn der Fokus dieser Arbeit auf kognitiven Funktionen liegt, muss berücksichtigt werden, dass eine affektive Begleitsymptomatik bei 50% aller Patienten mit TLE in Form einer depressiv gefärbten Stimmung auftritt (Helmstaedter *et al.*, 2014). Dies ist teils direkt bedingt durch die Epilepsie und deren Behandlung (z.B. als reaktive Symptomatik durch die psychosozialen Beeinträchtigungen wie Stigmatisierung und Mobilitätsverlust etc. oder auch als mögliche Nebenwirkung der Antikonvulsiva) und basiert teilweise auf der gleichen zugrundeliegenden Pathologie (Funktionsstörung des limbischen Systems). Diese affektive Symptomatik zu diagnostizieren und zu behandeln ist wichtig für das subjektive Empfinden von kognitiven Defiziten, die Partizipation am gesellschaftlichen Leben und damit insgesamt die empfundene Lebensqualität, die häufig als Maß einer erfolgreichen Epilepsitherapie gilt (Cramer, 2002; Gilliam and Kanner, 2002).

2. Publikationen

2.1. Epilepsiechirurgie bei bilateraler Hippocampusklerose

2.1.1. Einleitung

Epilepsiechirurgische Eingriffe im Temporallappen können vorbestehende mnestiche Beeinträchtigungen verstärken oder neu verursachen. Das Risiko hierfür lässt sich durch verschiedene Faktoren in einem gewissen Grad vorhersagen. Der stärkste Prädiktor für die postoperative Leistung ist die präoperative Leistung – dies jedoch in zweierlei Maß: Einerseits gibt es zwar grundsätzlich eine gewisse Stabilität der Leistungen, andererseits haben Patienten mit einem sehr hohen präoperativen Leistungsniveau das Risiko ebenso hoher postoperativer Gedächtnisverluste (St-Laurent *et al.*, 2014). Weitere Faktoren spielen jedoch eine signifikante Rolle, allen voran die Lateralisation bzgl. der Materialspezifität der Defizite. Nach linksseitigen Eingriffen zeigt sich eine Verschlechterung im Verbalgedächtnis bei ca. 44% aller Patienten, nach rechtsseitigen Resektionen eine Verschlechterung des nonverbalen Gedächtnisses bei ca. 20% (Sherman *et al.*, 2010). Das Auftreten einer Amnesie ist nach unilateralen Eingriffen in der Regel nicht zu erwarten, da man davon ausgeht, dass die nicht betroffene Hemisphäre bzw. nicht beschädigte Strukturen der betroffenen Hemisphäre die Funktion der resezierten Strukturen kompensieren (Sidhu *et al.*, 2015). Eine gelungene Kompensation setzt jedoch eine intakte kontralaterale Hemisphäre voraus. Bei bitlateralen Pathologien, insbesondere Hippocampusklerosen, besteht hingegen nicht nur das Risiko der nicht erreichten Anfallsfreiheit, da aus der kontralateralen Hemisphäre Anfälle ausgehen können, sondern auch von schweren Gedächtnisdefiziten, wenn der Funktionalitätsgrad der kontralateralen Hemisphäre für eine Kompensation nicht ausreicht. Diese Kombination von postoperativen Gedächtnisdefiziten und fehlender Anfallsfreiheit ist mit einer schlechten subjektiven Lebensqualität assoziiert (Langfitt *et al.*, 2007; Helmstaedter, 2008). Weitere Prädiktoren für den postoperativen Verlauf sind die funktionelle Plastizität, Anfallskontrolle und die sogenannte drug load, also die Anzahl und Dosierung der antikonvulsiven Medikation (Helmstaedter, 2013a) (Boshuisen *et al.*, 2015) (Chelune *et al.*, 1991) (Wilson *et al.*, 1999). Postoperative Testungen dienen dazu, die kognitiven Auswirkungen zu objektivieren sowie den

Bedarf für neuropsychologische Rehabilitation zu eruieren und stellen letztlich eine Qualitätskontrolle der Epilepsiechirurgie dar.

Der in der Literatur häufig zitierte Fall des Patienten H.M. (Scoville and Milner, 1957) demonstriert, dass die Strukturen des Temporallappens unabdingbar für die Konsolidierung neuer Gedächtnisinhalte sind. Dabei ist dieses Gedächtnissystem bilateral angelegt. So führt nur eine bilaterale, nicht aber eine unilaterale chirurgische Schädigung des mesialen Temporallappens zu einer wie bei H.M. beschriebenen anterograden Amnesie. Jedoch können auch unilaterale Temporallappenresektionen zu teils deutlichen Gedächtnisdefiziten führen, insbesondere wenn der Eingriff in der dominanten, üblicherweise der linken Hemisphäre durchgeführt wird (Dulay and Busch, 2012). Eine weitere Lehre, die Scoville & Millner aus ihrer OP-Serie ziehen konnten, war die Notwendigkeit der Auswahl von sensitiven Testverfahren. Während ein klassischer IQ Test nicht in der Lage war, eine anterograde Amnesie abzubilden, konnte ein auf Gedächtnisfunktionen ausgerichteter Test diese Defizite objektivierbar messen. Immer wieder werden jedoch auch heute noch Studien im Bereich der Epilepsiechirurgie publiziert, in denen der IQ als Maß des prä- und postoperativen kognitiven Leistungsniveau verwendet wird (Vojtech *et al.*, 2012). Hier muss jedoch davon ausgegangen werden, dass relevante kognitive Defizite nicht abgebildet werden.

Die Erfahrungswerte sind gering, wie sich Patienten mit bilateraler Pathologie nach einem unilateralen Eingriff neuropsychologisch und bezüglich der Epilepsie entwickeln. Aus der Literatur ergibt sich kein Hinweis dafür, dass regelhaft mit einer postoperativen amnestischen Störung zu rechnen ist, auch wenn Einzelfälle beschrieben sind (Kapur and Preveet, 2003; Dietl *et al.*, 2004). Berichtet wurden höhere Verluste im Verbalgedächtnis (Martin *et al.*, 2001) bzw. ein generell niedrigeres prä- und postoperatives Leistungsniveau (Trenerry *et al.*, 1996), aber auch stabile neuropsychologische Leistungen (Cukiert *et al.*, 2009) und eine verbesserte subjektive Lebensqualität (Boling *et al.*, 2009) sind beschrieben. In allen Studien sind die Fallzahlen gering und die Methoden heterogen. Ein allgemeingültiger Schluss kann somit nicht gezogen werden. Die erste Publikation dieser kumulativen Dissertation untersucht Patienten mit bilateraler Hippocampussklerose, die sich im Rahmen eines epilepsiechirurgischen Eingriffes einer unilateralen selektiven Amygdalohippocampektomie (SAH) unterzogen haben

und vergleicht sie mit Patienten der gleichen Pathologie, die konservativ, also pharmakologisch behandelt wurden (Vogt et al. 2014).

Hypothesen

- I. Nach einer SAH wird die Mehrheit der Patienten anfallsfrei, während die Mehrheit der nicht operierten Patienten weiterhin an Anfällen leiden.
- II. Patienten mit bilateraler Hippocampussklerose weisen mnestiche Defizite auf.
- III. Nach einer SAH verschlechtert sich ein Großteil der Patienten in den mnesticen Leistungen, während sich die nicht operierten Patienten nicht verschlechtern.

Explorativ soll darüber hinaus die subjektive Wahrnehmung der Patienten bezüglich Lebensqualität, Kognition und Stimmung erfasst werden. Aufgrund der bislang unzureichenden Studienlage kann hier keine gerichtete Hypothese formuliert werden. Grundsätzlich kann jedoch vermutet werden, dass während das Erreichen von Anfallsfreiheit diese subjektiven Maße positiv beeinflusst, eine verschlechterte Kognition auch mit einer verschlechterten Lebensqualität und Stimmung einhergeht.

2.1.2. Methodik

Grundlage der beiden klinischen Studien (Vogt *et al.*, 2014; Vogt *et al.*, 2017b) war die Datenbank der Epileptologie Bonn, welche als eines der weltweit führenden Epilepsiezentren über 100 Patienten pro Jahr prächirurgisch diagnostiziert und etwa 50 Patienten einem epilepsiechirurgischen Eingriff zuführt. Eingeschlossen wurden Patienten, die das 18. Lebensjahr erreicht haben und bei denen eine therapierefraktäre TLE aufgrund einer Hippocampussklerose vorlag – in der ersten klinischen Arbeit mit unilateralem und bei der zweiten Arbeit mit bilateralem Befund. Patienten mit dualer Pathologie, d.h. zusätzlichen Befunden wie Hirnentwicklungsstörungen oder Tumoren wurden ausgeschlossen. Alle Patienten durchliefen eine standardisierte Testbatterie sowohl vor als auch nach dem Eingriff bzw. im Falle der Kontrollgruppe zum zweiten Testzeitpunkt.

Die Berechnung von Standardwerten basiert auf einer Erhebung von 488 Kontrollprobanden. Die Rohwerte wurden in Standardwerte transformiert (M, Mittelwert=100; SD, Standardabweichung=10), aufsummiert und durch die Anzahl der verwendeten Parameter geteilt. Reliable Veränderungsindizes wurden als kritische Testwertdifferenzen herangezogen, um signifikante Veränderungen individueller Patienten zu beurteilen. Hierzu wurden Berechnungen in 100 bis 142 (je nach Test) gesunden Kontrollprobanden durchgeführt. Als unterdurchschnittliche Werte gelten Testwerte, die mehr als eine Standardabweichung unterhalb des Mittelwerts liegen.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp). Bei Eignung für parametrische Verfahren wurden χ^2 Tests, ANOVAs bzw. MANOVAs mit Messwiederholung und gepaarte sowie ungepaarte t-Tests berechnet. Wurden die Voraussetzungen für parametrische Tests nicht erreicht, dienten Fisher z-Tests für nominale Daten, Mann-Whitney U-Test für metrische Daten, Wilcoxon Tests für Messwiederholungen und Kendall's R für Korrelationen. In allen Fällen wurde ein p-Wert von $<.05$ als statistisch signifikant angenommen; bei multiplen Vergleichen wurde nach Bonferroni korrigiert.

Für die vorliegende Publikation wurden aus der klinischen Datenbank 32 Patienten mit der mittels MRT gesicherten Diagnose einer bilateralen Hippocampusklerose selektiert, die zwischen 2003 und 2009 in der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn prächirurgisch diagnostiziert wurden (siehe Abbildung 1). Dies entspricht ca. 10% aller Patienten, die in diesem Zeitraum mit uni-oder bilateraler Ammonshornsklerose (AHS) diagnostiziert wurden (insgesamt 323 Patienten). Die Diagnose basiert auf dem MRT Befund (automatisierte Auswertung der T2 Relaxometrie) sowie auf einer visuellen Analyse der Atrophie und der Signalintensität des Gewebes. In der chirurgischen Gruppe wurde diese Diagnose zusätzlich durch die histopathologische Analyse des Resektats gesichert. Dreizehn Patienten mussten ausgeschlossen werden, da keine wiederholte neuropsychologische Testung vorlag und diese Patienten nicht telefonisch oder schriftlich erreicht werden konnten bzw. von einer Teilnahme absahen. Von den verbleibenden 19 Patienten durchliefen zwei Patienten keine prächirurgische Diagnostik, da angesichts eines eher gering erscheinenden Leidensdrucks der Patienten und eines durch den Arzt als gering

eingeschätzten möglichen Nutzens durch eine OP von dem Vorschlag eines resektiven Vorgehens abgesehen wurde. Von den verbleibenden 17 Patienten wurde bei zwei Patienten nach einer nichtinvasiven Abklärung von einem weiteren operativen Vorgehen abgeraten, da hier beide Hemisphären gleich betroffen erschienen (n=1) bzw. zu wenig epileptische Aktivität nachgewiesen wurde, um eine OP zu rechtfertigen (n=1). Bei allen verbliebenen 15 Patienten wurden bilaterale Tiefenelektroden implantiert und Anfälle abgeleitet. Bei elf dieser Patienten konnte eine Seite als deutlich führender Anfallsgenerator bestimmt werden. Für eine detaillierte Darstellung der prächirurgischen Diagnostik sei auf Malter et. al verwiesen (Malter *et al.*, 2013). Alle Patienten wurden wenige Wochen bis Monate vor und etwa ein Jahr nach der OP getestet. Patienten in der Kontrollgruppe, für die keine Testwiederholung vorlag, wurden für eine zweite Testung eingeladen. Hieraus ergibt sich ein variables und längeres Testintervall als in der chirurgischen Gruppe.

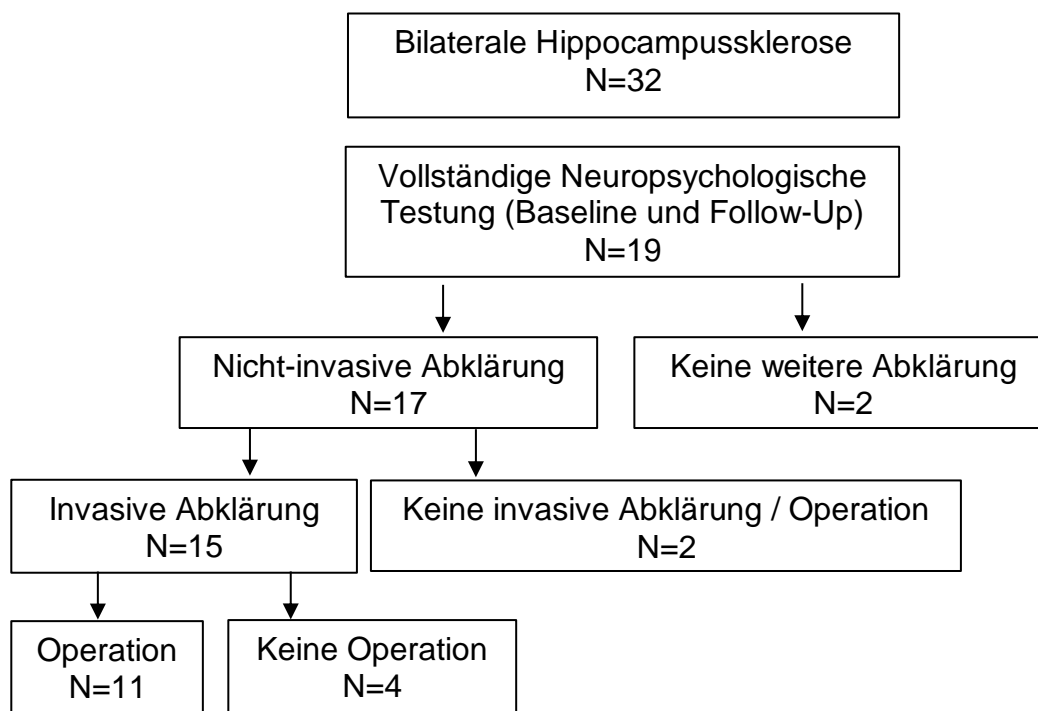


Abbildung 1. Selektion und Einschluss der Patienten zur OP

Für die neuropsychologische Diagnostik wurden bei allen Patienten die gleichen Tests verwendet. Bei Aufgaben mit möglichen Übungseffekten wurden

Parallelversionen verwendet. Das Verbalgedächtnis wurde mittels des VLMT (Helmstaedter *et al.*, 2001) erfasst. Die Zahl der Wörter, die im verzögerten freien Abruf reproduziert werden konnten, wurde hier für die statistische Analyse verwendet. Figurale Gedächtnisleistungen wurden mittels einer modifizierten Version des Diagnosticum für Cerebralschädigung (DCS-R) (Lamberti and Weidlich, 1999) erhoben. Die Zahl der korrekt reproduzierten Items im letzten Lerndurchgang wurde hier für die Analysen herangezogen. Für die Abbildung von Exekutivfunktionen wurde die phonematische Wortflüssigkeit (Helmstaedter, 2012) sowie ein Test zur Reaktionsunterdrückung (Lehrl and Fischer, 1997) durchgeführt. Um die Datenmenge für die statistischen Analysen zu reduzieren, wurden jeweils die Parameter der Gedächtnis- als auch der Exekutivfunktionen zu zwei Gesamtwerten zusammengefasst.

Die objektive Diagnostik wurde ergänzt durch zwei subjektive Fragebögen. Das Beck's Depression Inventory (BDI) (Beck and Steer, 1987) wurde eingesetzt, wobei ein Wert von mehr als 10 als pathologisch eingestuft wurde. Die subjektiv empfundene Lebensqualität wurde mittels der deutschsprachigen Version des Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-10) (Cramer *et al.*, 1996) erfasst, wobei Werte über 32 mit einer subjektiv eingeschränkten Lebensqualität gleichgesetzt werden. Schließlich wurde zur Erfassung der Alltagsaktivitäten der Activities of Daily Living Track (ADL-Track) (Helmstaedter *et al.*, 2011a) verwendet, ein Fragenbogen zur Messung der Frequenz unterschiedlicher Aktivitäten in den Bereichen soziales Umfeld, häusliches Umfeld und Mobilität. Die Rohdaten wurden standardisiert ($M=100$, $SD=10$) und für Alter und Geschlecht anhand einer gesunden Kontrollstichprobe ($N = 536$) korrigiert. Schließlich wurde nach der subjektiven Einschätzung kognitiver Fähigkeiten mithilfe einfacher sechsstufiger Bewertungsskalen gefragt (Leistungsniveau insgesamt, Orientierung, Gedächtnis, Konzentration).

2.1.3. Ergebnisse

Signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der klinisch-demographischen Charakteristika zeigten sich im Sinne einer größeren Anzahl der eingenommenen Antiepileptika und eines größeren Zeitintervalls zwischen Baseline und Follow-Up

Testung in der Gruppe der Nicht-Operierten.

Postoperative Anfallsfreiheit

82% der operierten Patienten waren ein Jahr nach der OP anfallsfrei, während in der nicht operierten Gruppe bei allen Patienten weiterhin Anfälle fortbestanden.

Hypothese I konnte somit bestätigt werden.

Gedächtnisfunktionen

Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich ihrer Baseline Gedächtnisleistung (Leistung zum ersten Testzeitpunkt) nicht voneinander. Von allen Patienten hatten 85% zum ersten Testzeitpunkt ein Defizit im Gesamt-Gedächtnis-Score. Hypothese II konnte somit bestätigt werden.

Zum zweiten Testzeitpunkt fand sich ein signifikanter Gruppenunterschied im Verbalgedächtnis ($p = 0.034$). Hintergrund war hier eine deutliche Verschlechterung in der operierten Gruppe im Gesamt-Gedächtnisscore ($p = 0.014$) und insbesondere im Verbalgedächtnis ($p = 0.021$). Diese Verschlechterung im Verbalgedächtnis zeigte sich auf individueller Ebene bei 73% der operierten vs. 25% der nicht operierten Patienten; $p = 0.036$, Exakter Test nach Fisher; unabhängig von der Seite (75% nach OP links, 67% nach OP rechts).

Auf Gruppenebene zeigte sich bei beiden Gruppen keine deutliche Verschlechterung im Figuralgedächtnis; auch bzgl. der Exekutivfunktionen zeigten sich weder Gruppenunterschiede noch Veränderungen zum zweiten Testzeitpunkt.

Hypothese II konnte in Bezug auf das Verbalgedächtnis bestätigt werden.

Subjektive Maße

Depressive Symptomatik

Bezüglich der depressiven Symptomatik (psychometrisch erfasst durch den BDI) konnten - nicht zuletzt aufgrund einer kleinen Stichprobengröße durch unvollständige

Daten - weder zwischen den Gruppen noch über die Zeit signifikante Effekte gemessen werden. Auf deskriptiver Ebene zeigte sich eine leichte Besserung in der operierten Gruppe gegenüber einer leichten Verschlechterung in der nicht operierten Gruppe.

Subjektive Lebensqualität

Baseline Werte waren nur für die operierte Gruppe verfügbar; auch hier gab es einige fehlende Werte. In der vorhandenen Subgruppe der Operierten (n=6) wurde eine deutlich verbesserte ($p = 0.031$), aber weiterhin eingeschränkte Lebensqualität angegeben. Zum zweiten Messzeitpunkt unterschieden sich die beiden Gruppen nicht, auch wenn der Gruppenmittelwert der operierten Gruppe niedriger lag, d.h. eine vergleichsweise bessere Lebensqualität berichtet wurde (Operierte: $M=34.17$, $SD=8.75$ vs. nicht operierte: $M=44.67$, $SD=10.78$).

Aktivitäten des täglichen Lebens

Auch im Fragebogen zu den täglichen Aktivitäten (ADL-Track) fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede, auch wenn der Gruppenmittelwert der operierten Gruppe im Normbereich lag und jener der nicht operierten Gruppe im auffälligen Bereich. Der Gesamtwert korrelierte signifikant mit der Wortflüssigkeit ($p = 0.003$), aber nicht mit anderen kognitiven Maßen.

Subjektive Kognition

Bezüglich der subjektiven Kognition unterschieden sich die beiden Gruppen nicht. Die Daten waren nur für den zweiten Testzeitpunkt erhältlich. Es gab keinen statistischen Zusammenhang zwischen subjektiver Einschätzung und objektiver Testung, jedoch war die subjektive Gedächtnisleistung zu den weiteren subjektiven Maßen Lebensqualität QOLIE-10 ($p = 0.006$) und BDI ($p = 0.048$) korreliert.

Beschäftigungsstatus

Der Beschäftigungsstatus unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, war jedoch leicht höher in der Gruppe der operierten Patienten (64% vs. 50% arbeitstätig).

2.1.4. Diskussion

Die erste inkludierte Studie beschäftigt sich mit Patienten mit einer bilateralen Hippocampussklerose, einer besonders kritischen Patientengruppe. Bei diesen Patienten wird von einer resektiven Operation häufig Abstand genommen, da die Chance auf postoperative Anfallsfreiheit als sehr gering und das Risiko für deutliche Gedächtniseinbußen als sehr hoch eingeschätzt wird. Dementsprechend gibt es nur sehr wenig publizierte Daten, die eine Operation bei diesen Patienten beschreiben.

Entsprechend der bilateralen Schädigung waren bereits bei der Baseline Testung in beiden Gruppen deutliche Defizite nachzuweisen. Insofern wäre eine deutliche Verschlechterung im Gedächtnis einerseits nicht unbedingt zu erwarten, da die präoperativen Defizite auf einen bereits präoperativ geringen Funktionalitätsgrad hinweisen. Andererseits deutet ein geringes präoperatives Leistungsniveau auch auf begrenzte Kompensationsmöglichkeiten im Sinne reduzierter kognitiver Ressourcen hin.

Die Befürchtung des Auftretens einer Amnesie und schlechten Ergebnissen bezüglich des Anfallsoutcomes konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Der Anteil anfallsfreier Patienten ein Jahr nach der OP entspricht den üblichen Zahlen bei unilateraler Hippocampussklerose (Hemb *et al.*, 2013). Keiner der Patienten zeigte eine Amnesie im Sinne katastrophaler Leistungen in der Testung, aus der Verhaltensbeobachtung oder mittels subjektiver Angabe per Fragebogen (kein Patient wählte das schlechtmöglichste Maß als Beschreibung der eigenen Gedächtnisleistung aus). In der operierten Gruppe zeigte sich bei sechs von acht links operierten und bei zwei von drei rechts operierten Patienten eine signifikante individuelle Verschlechterung im Verbalgedächtnis. Dies ist ein höherer Anteil als es üblicherweise nach SAH bei unilateraler AHS bekannt ist (Sherman *et al.*, 2011). Ein beachtenswertes Ergebnis der vorliegenden Studie ist das schlechte Abschneiden vieler linksseitig betroffener Patienten im Figuralgedächtnis. Hier scheint die Materialspezifität in gewisser Weise aufgehoben zu sein. Erklären lässt sich dies durch kompensatorische Prozesse des bilateralen Gedächtnissystems, in dem zum Erhalten von Verbalgedächtnisfunktionen, die in unserem Kulturkreis häufig entscheidender sind, Figuralgedächtnisleistungen geopfert werden (Helmstaedter *et al.*, 1997) (Helmstaedter *et al.*, 1994). So kann beobachtet werden, dass vor dem

Hintergrund generell reduzierter geistiger Leistungsfähigkeit die Materialspezifität bei TLE verschwindet (Helmstaedter *et al.*, 2011b). Wird dieses maximal kompensierte Gedächtnissystem, das sich über viele Jahre hinweg stabilisiert hatte, durch eine OP gestört, kann es zu einer Dekompensation und damit bedingt einem - möglicherweise vorübergehenden - Leistungseinbruch kommen.

Subjektive Einschätzung der Patienten

Bislang wurde in der Literatur wenig über den psychischen und sozialen Verlauf von Patienten mit bilateraler AHS berichtet. In unserer Studie konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen operierten und nicht operierten Patienten gezeigt werden – hier sei jedoch auf den unvollständigen Datensatz hingewiesen, weshalb die Gruppen zum Teil nur zum zweiten Testzeitpunkt miteinander verglichen werden können. Insgesamt lässt sich deskriptiv festhalten, dass sich die operierte Gruppe in allen subjektiven Maßen gegenüber der nicht operierten Gruppe leicht besser darstellt. So erschien die subjektive Lebensqualität bei den operierten Patienten nach der OP verbessert, aber ähnlich wie bei Boling (Boling *et al.*, 2009) weiterhin eingeschränkt. Auch die Stimmungslage erscheint bei den operierten Patienten leicht verbessert (mutmaßlich aufgrund der in den meisten Fällen erreichten Anfallsfreiheit), bei den konservativ behandelten Patienten hingegen leicht verschlechtert.

Interessanterweise berichteten die operierten Patienten leicht bessere subjektive Gedächtnisleitungen im Vergleich zur nicht operierten Gruppe, was konträr zu den Ergebnissen der objektiven Gedächtnistestung steht. Diese Diskrepanz kann verschiedene Ursachen haben; allen voran die Problematik, Gedächtnisdefizite adäquat einzuschätzen, wenn durch die bestehenden Gedächtnisdefizite die Eigenwahrnehmung verzerrt ist (Hall *et al.*, 2009) (Loring *et al.*, 2008a). Ein anderer Grund ist die enge Verzahnung der Stimmungslage und der Wahrnehmung geistiger und körperlicher Symptome – damit verbunden auch kognitive Defizite, die vor dem Hintergrund einer depressiven Symptomatik als schwerwiegender eingeschätzt und z.B. nach Erreichen der Anfallsfreiheit angesichts neuer Freiheiten als weniger einschränkend beurteilt wird. Schließlich zeigte sich auch bezüglich der Häufigkeit von Aktivitäten ein positiveres Ergebnis in der operierten Gruppe. Aufgrund fehlender Baseline Daten ist hier jedoch ein Schluss auf positive Effekte durch die OP nicht zu ziehen, zumal kein Patient, der vorher nicht berufstätig war, nach der OP eine

berufliche Tätigkeit ergriffen hat, möglicherweise durch die soziale Nische, die nach durchschnittlichen 23 Jahren der Erkrankungsdauer nicht mehr verlassen werden konnte.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass nach sorgsamer, invasiver prächirurgischer Diagnostik Patienten mit bilateraler AHS ein resektiver Eingriff nicht grundsätzlich verwehrt bleiben sollte. Gute Ergebnisse bezüglich der Anfallsfreiheit sprechen dafür. Allerdings besteht ein hohes Risiko für postoperative Gedächtnisverluste, die mindestens ein Jahr nach der OP fortbestehen.

Als methodische Limitationen der Studie muss die geringe Stichprobengröße, die sich aus der Seltenheit der Diagnose ergibt, genannt werden, und damit verbunden einer geringen statistischen Power und die Verwendung non-parametrischer Tests. Außerdem sind einige subjektive Maße nicht zu beiden Testzeitpunkten vorhanden, so dass ein Effekt der OP nicht abzubilden war. Auch die Auswahl der Patienten ist möglicherweise nicht repräsentativ, da 100% der operierten, jedoch nur 53% der nicht operierten Patienten mit bilateraler AHS in die Studie eingeschlossen wurden.

Letztlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Gruppen sich klinisch voneinander unterscheiden, da die Zuordnung der Behandlung operativ vs. konservativ nicht randomisiert erfolgte, sondern aufgrund der Einschätzung durch den behandelnden Arzt. Patienten beider Gruppen hatten jedoch eine mittels MRT nachgewiesene bilaterale AHS und waren kognitiv vergleichbar. Schließlich bestand die operierte Stichprobe überwiegend aus Patienten, bei denen der linksseitige Hippocampus entfernt wurde (8 von 11 Patienten). Es ist bekannt, dass kognitive Defizite insbesondere nach linksseitigen Eingriffen auftreten (Tanriverdi *et al.*, 2010).

In der Literatur finden sich nur wenige Studien mit geringen Fallzahlen, so dass ein Vergleich der hier beschriebenen Ergebnisse mit bereits publizierten Arbeiten erschwert ist. So beschreibt eine Gruppe unter Verwendung des Logical Memory Test, ein Untertest der Wechsler Memory Scale (WMS) (Trenerry *et al.*, 1996) ein besonders schlechtes Abschneiden bei Patienten mit linksseitigen Eingriffen und bilateraler AHS sowohl vor als auch nach der OP, aber keinen unverhältnismäßig höheren oder häufigeren Verlust als im Vergleich zu Patienten mit nicht atrophierten Hippocampi. Anders hingegen eine Studie, bei der Patienten mit bilateraler AHS mehr Verluste im Verbalgedächtnis mittels des California Verbal Learning Test

(CVLT) gemessen zeigten als bei unilateraler Pathologie (Martin *et al.*, 2001). Schließlich fand eine andere Gruppe nach einem deutlichen längeren Follow-Up von 5-10 Jahren keine deutliche Verschlechterung im Vergleich zur präoperativen Testung (Cukiert *et al.*, 2009) in den Parametern der WMS. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich mit größerem zeitlichem Abstand zur OP die Gedächtnisleistungen wieder verbessern. Möglicherweise zeigen diese Patienten nach einigen Jahren eine gewisse Erholung der kognitiven Funktionen. Im Langzeitverlauf scheinen konservativ behandelte Patienten ein eher stabiles kognitives Leistungsniveau aufzuweisen, auch wenn dies vom Anfallsstatus abzuhängen scheint (Trimble, 1988; Holmes *et al.*, 1998; Dodrill, 2002; Helmstaedter *et al.*, 2003). Bei operierten Patienten scheint nach einer initialen kognitiven Verschlechterung auch eine Stabilität zu herrschen (Alpherts *et al.*, 2006; Andersson-Roswall *et al.*, 2010) und im Falle von erreichter Anfallsfreiheit sogar eine Verbesserung einzutreten (Helmstaedter *et al.*, 2003). Insofern wäre es interessant, auch diese Patientengruppe nach einem längeren Zeitraum erneut neuropsychologisch zu untersuchen.

Es ist zu beachten, dass die genannten Studien nur eingeschränkte vergleichbar sind. Grund hierfür sind Unterschiede im Studiendesign, in der statistischen Auswertung und in den verwendeten neuropsychologischen Maßen (WMS, Logical Memory (Trenerry *et al.*, 1996; Cukiert *et al.*, 2009) vs. CVLT (Martin *et al.*, 2001) vs. VLMT (vorliegende Studie). Diese Tests weisen Unterschiede bezüglich der Sensitivität und Spezifität von Temporallappenfunktionen auf (Loring *et al.*, 2008b; Helmstaedter *et al.*, 2009) mit der geringsten Sensitivität für die Testbatterie der WMS.

Insgesamt kann als Fazit gezogen werden, dass Patienten mit bilateraler AHS einem sehr hohen Risiko postoperativer Gedächtnisverschlechterungen ausgesetzt sind, auch wenn die Chancen auf Anfallsfreiheit nach der sicheren Bestimmung eines dominanten Anfallsgenerators hoch ist (Malter *et al.*, 2013) und sich die wahrgenommene Lebensqualität dadurch verbessern kann. Patienten mit bilateraler AHS scheinen ein bereits maximal ausgelastetes, limitiertes Kompensationssystem aufzuweisen (Helmstaedter, 1999). Diese Faktoren müssen vor dem individuellen Lebenshintergrund jedes einzelnen Patienten gewichtet werden, wenn die Entscheidung für oder gegen eine OP getroffen werden soll.

2.2. Publikation: Differenzielle Effekte unterschiedlicher Zugangsarten bei der selektiven Amygdalohippocampektomie

2.2.1. Einleitung

Das Risiko für eine postoperative Gedächtnisstörung, wie sie in der vorangegangenen Arbeit beschrieben wurde, kann möglicherweise durch ein schonenderes Vorgehen mittels Modifikationen der OP-Technik verringert werden.

Thema der zweiten Arbeit (Vogt *et al.*, 2017b) ist ein weiterer, bislang unzureichend geklärter Aspekt im Bereich epilepsiechirurgischer Eingriffe bei TLE. Hier geht es um die Wahl des chirurgischen Zugangsweges. Insbesondere zu Beginn der Epilepsiechirurgie, aber zum Teil auch heute noch in vielen Zentren üblich (West *et al.*, 2015), wurde zur operativen Therapie der mesialen TLE eine anteriore bzw. 2/3 Temporallappenresektion (ATL) angewandt. Bei dieser Technik werden zunächst die polaren und lateralen Anteile des Temporallappens auf eine Länge von ca. 3,5 cm in der rechten Hemisphäre und 2,5 cm in der linken Hemisphäre (bei typischer Hemisphärendominanz für Sprachfunktionen) entfernt, um im Folgenden die mesiotemporalen Strukturen (Hippocampus, Amygdala, Uncus) resezierieren zu können. Diese Methode bringt zwei große Vorteile mit sich: Zum einen ist bei einem mutmaßlich hohen Anteil der Patienten mit TLE nicht nur der Hippocampus pathologisch, sondern auch weitere Teile des Temporallappens (Hu *et al.*, 2013; Kuang *et al.*, 2014). Damit liegt potentiell ein größeres epileptogenes Netzwerk vor, auch wenn dieses mittels bildgebender Verfahren nicht darstellbar ist. Eine größere Resektion in diesem potentiell epileptogenen Netzwerk erhöht also möglicherweise die Chance auf postoperative Anfallsfreiheit. Ein weiterer Vorteil ist die im Verhältnis zu anderen Methoden relativ rasch zu erlernende operative Technik. Es entfallen komplizierte und stereotaktisch geleitete Zugangswege, da die zu resezierierenden Strukturen durch die Entfernung des Temporallappens zu einem großen Teil freigelegt sind. Auch eine komplexe invasive Anfallsableitung mittels implantierter Tiefenelektroden kann somit häufig umgangen werden. Es ist jedoch auch ein bedeutender Nachteil zu beachten: Wird der Temporallappen trotz hoher oder völlig intakter Funktionalität entfernt, können kognitive Einbußen insbesondere nach linksseitiger Operation (OP) im Sinne von sprachlichen (Hamberger *et al.*, 2003; Hamberger *et al.*, 2007) oder mnestischen Störungen auftreten (Helmstaedter,

2013b). Um dieses Risiko zu umgehen, wurden Techniken entwickelt, die darauf abzielen, umliegende intakte Hirnstrukturen zu schonen und möglichst nur die pathologischen, epileptogenen Strukturen zu entfernen. Diese Methode der selektiven Amygdalohippocampektomie wird mit unterschiedlichen Variationen angewandt, die sich durch die Zugangswege zu den mesiotemporalen Strukturen unterscheiden. Einer der häufigsten Wege ist der transssylvische Zugang, bei dem durch die Sylvische Fissur und einer anschließenden Transsektion des Temporalstammes der Ventrikel erreicht wird (Yasargil *et al.*, 1985). Eine weitere Variante ist der subtemporale Zugang (Hori *et al.*, 1993; West *et al.*, 2016) mit Einstieg durch den Gyrus parahippocampalis (Park *et al.*, 1996) bzw. fusiformis (Hori *et al.*, 1993) oder mittels Dissektion des lateralen temporalen Neocortex bei der transkortikalen Variation (Olivier, 2000). Trotz zahlreicher Studien konnte bislang keine eindeutige Überlegenheit einer dieser Variationen hinsichtlich der Auswirkungen auf kognitive Funktionen festgestellt werden (Helmstaedter, 2013b), insbesondere da es an direkten Vergleichen der Zugangswege fehlt und meist als Referenz die ATL Resektion verwendet wird.

Aus der Bonner Gruppe entstammt eine Arbeit, in der mittels eines matched-pair Studiendesign der subtemporale und transssylvische Zugang miteinander verglichen wurden (von Rhein *et al.*, 2012). Hier wurden in der transssylvischen Gruppe vermehrt Verluste in der verbalen Wiedererkennungsleistung gefunden, während in der subtemporalen Gruppe deutlichere Verluste im Figuralgedächtnis und der semantischen Wortflüssigkeit zu beobachten waren. Die Autoren vermuteten, dass insbesondere durch Beschädigung basaler Sprachareale beim subtemporalen Zugang Defizite in der Wortflüssigkeit zu erklären sind, wohingegen die Durchtrennung des Fasciculus uncinatus im Rahmen des transssylvischen Zugangs die verschlechterte verbale Wiedererkennungsleistung bedingt. In der vorliegenden Arbeit wurden erneut beide Zugangswege miteinander verglichen, jedoch mittels randomisierter Zuordnung anstelle der Auswahl von matched-pairs, mit der Frage, ob sich trotz des unterschiedlichen Studiendesigns die Ergebnisse replizieren lassen.

Die folgenden Hypothesen basieren dementsprechend auf der Vorgängerstudie (von Rhein *et al.*, 2012):

- I. Der subtemporale Zugang ist mit höheren und/oder häufigeren Verlusten im Figuralgedächtnis assoziiert.

- II. Der transssylvische Zugang geht mit höheren und/oder häufigeren Verlusten in der verbalen Wiedererkennungsleistung einher.
- III. Der subtemporale Zugang ist mit höheren und/oder häufigeren Verlusten in der semantischen Wortflüssigkeit verbunden.

2.2.2. Methodik

Für diese zweite klinische Studie (Vogt *et al.*, 2017b) wurden alle volljährigen Patienten mit therapierefraktärer mesialer TLE, die nach einer ausführlichen prächirurgischen Diagnostik einer SAH eingewilligt hatten, bezüglich der Bereitschaft zur Teilnahme gefragt. Von insgesamt 71 zwischen 2009 und 2012 operierten Patienten willigten 54 ein. Vollständige prä- und postoperative neuropsychologische Daten waren für 47 Patienten vorhanden. Die Art des Zuganges war für die Patienten verblindet und wurden dem Chirurgen im OP-Saal mitgeteilt. 28 Patienten wurden mittels transssylvischem und 26 mittels subtemporalem Zugang operiert. Bezüglich aller klinisch-demographischer Variablen unterschieden sich die beiden Gruppen nicht, wobei die subtemporale Gruppe prozentual geringfügig mehr linkshemisphärische Patienten enthielt (59% vs. 52%).

Beim transssylvischen Zugang wird die Sylvische Fissur eröffnet und das Temporalhorn des Seitenventrikels durch den Stamm des Temporallappen erreicht. Nach Erreichen des Ventrikels werden Amygdala und Hippocampus im Block entfernt. Beim subtemporalen Zugang hingegen wird der Seitenventrikel von unten her erreicht, indem ein Zugangsweg durch den Gyrus fusiformis gelegt wird. In der vorliegenden Arbeit gab es im Falle ungünstiger venöser anatomischer Verhältnisse eine Modifikation, so dass basale Anteile des Temporallappens mit entfernt wurden.

Wie bei der ersten Studie wurden die Patienten kurze Zeit vor und etwa ein Jahr nach der OP getestet. Als Gedächtnistests wurden der VLMT und der DCS-R verwendet. Anders als bei der ersten Studie wurden zusätzlich zur Wortflüssigkeit und Interferenzunterdrückung auch alle weiteren Sub-Tests einer kurzen Testbatterie zur Erfassung von attentionalen und exekutiven Funktionen verwendet (EpiTrack) (Helmstaedter, 2012). Der EpiTrack ist in der Lage, kognitive Nebenwirkungen der antikonvulsiven Medikation abzubilden (Witt *et al.*, 2015b). Zusätzlich zur ersten Studie wurden das visuomotorische Tempo, der Aufmerksamkeitswechsel, die

visuelle Antizipation und das verbale Arbeitsgedächtnis getestet. Weiterhin wurden Sprachfunktionen mittels Token Test (Huber *et al.*, 1983), Boston Naming Test (Kaplan *et al.*, 1983) und semantischer Wortflüssigkeit erfasst. Das präoperative Bildungsniveau wurde mittels MWT-B (Mehrfachwahl-Wortschatztest B) gemessen (Lehrl, 2005), bei dem aus einer Auswahl von Non-Wörtern das real existierende Wort herausgefunden werden soll. Der IQ wurde mittels einer Kurzform des Hamburg-Wechsler IQ Test (HAWIE-R) (Schwarzkopf-Streit, 2000) erhoben.

2.2.3. Ergebnisse

Anfallsfreiheit

Ein Jahr nach der OP waren 62% aller Patienten vollständig anfallsfrei (Engel 1a) mit einer leichten Überlegenheit der transsylvischen Gruppe (64% vs. 59%).

Kognitive Funktionen

Vor der OP zeigten sich unterdurchschnittliche Werte im Verbalgedächtnis (40.4%), Figuralgedächtnis (61.7%), in attentional-exekutiven Funktionen (EpiTrack: 25.5%), in der phonematischen (68.1%) und semantischen Wortflüssigkeit (50.0%), im Benennen (50.0%) und seltener im Sprachverständnis (16.7%). Hier waren stets beide Gruppen vergleichbar.

Postoperative Veränderungen wurden mittels MANOVA mit Messwiederholung ermittelt.

Weder im Figuralgedächtnis noch im Bereich attentional-exekutiver Funktionen (EpiTrack) zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede bzw. postoperative Veränderungen. Hypothese I konnte somit nicht bestätigt werden.

Für das Verbalgedächtnis zeigte sich ein OP-Effekt (unabhängig von der Art des Zuganges) im Sinne einer deutlichen Verschlechterung in der Wiedererkennungslleistung ($p = 0.023$) sowie einem Trend für den freien verbalen Abruf ($p = 0.065$). Es zeigten sich keine signifikanten Effekte für die Art des Zuganges; lediglich Trends für verbales Lernen ($p = 0.065$) und den freien Abruf ($p = 0.050$) konnten ermittelt werden. Post hoc t-tests zeigten eine signifikante

Verschlechterung im verbalen Lernen ($p = 0.003$) und freien verbalen Abruf ($p = 0.003$) in der subtemporalen, nicht aber in der transsyllvischen Gruppe. Hypothese II konnte somit ebenfalls nicht bestätigt werden.

Bezüglich der Sprachfunktionen zeigten sich in der MANOVA keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zugangsarten; post hoc Tests deuteten auf einem Trend zur Verschlechterung in der semantischen Wortflüssigkeit nach subtemporalen Eingriffen hin ($t = 2.130$, $p = 0.04$), während es nach transsyllvischen Eingriffen hier keine Veränderung gab. Dieser Effekt war jedoch aufgrund der Bonferroni-Korrektur (Korrigiertes Signifikanzniveau von $p < 0.004$ für die post hoc Vergleiche der Einzelleistungen) nicht statistisch signifikant. Hypothese III konnte somit nicht bestätigt werden.

Im Benennen zeigte sich in der MANOVA eine signifikante Interaktion für die Effekte OP und Seite ($p = 0.008$), bedingt durch mittels post hoc t-Tests bestätigter deutlicher Verschlechterung nach linksseitigen Eingriffen ($p = 0.013$).

Zusätzliche Analysen auf intraindividuellem Eben deuteten im Trend an, dass der subtemporale Zugang mit häufigeren Verschlechterungen im verbalen Lernen (2.3-fach höheres Risiko; 45.5%) als nach transsyllvischen Zugängen (20%) (Exakter Test nach Fisher; $p = 0.03$) einhergeht. Auch dieser Effekt war jedoch durch die Bonferroni-Korrektur nicht signifikant. Auch wenn das Risiko für individuelle signifikante Verschlechterungen bezüglich des freien verbalen Abrufs (1.7-fach) und der semantischen Wortflüssigkeit (3.5-fach) in der subtemporalen Gruppe deutlich erhöht war, erreichten diese Unterschiede keine statistische Signifikanz.

Komplikationen

Schwere Gedächtnisverluste im Sinne einer Testwertverschlechterung von mehr als zwei Standardabweichungen (SD) zeigten sich bei einem subtemporalen Patienten im Figuralgedächtnis nach rechtsseitigem Eingriff sowie im Verbalgedächtnis nach linksseitigen Eingriffen bei einem transsyllvischen und zwei subtemporalen Patienten. Eine transiente Aphasie konnte bei einem transsyllvischen Patienten mit postoperativem Infarkt im frontalen Operculum und in einem subtemporalen Patienten ohne sichtbar erkennbaren Infarkt beobachtet werden.

2.2.4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit repräsentiert eine der wenigen randomisierten Studien insgesamt im Bereich der Epilepsiechirurgie zu diesem Thema. Neben der eigentlichen Fragestellung, nämlich dem direkten Vergleich zweier selektiver Zugangswege, stellte sich hier die Frage, ob eine vorangegangene Arbeit aus derselben Arbeitsgruppe mit einer anderen Stichprobe und einem anderen Studiendesign hinsichtlich der Ergebnisse repliziert werden kann. Interessant bei der vorliegenden Studie ist allerdings der direkte Vergleich zweier selektiver Zugangswege. In den meisten Zentren wird – wenn eine SAH durchgeführt wird – stets dieselbe Technik verwendet. Somit sind keine Vergleiche verschiedener Zugangswege innerhalb eines Zentrums möglich. Ein Vergleich kann dann nur mit einer historischen Kontrollgruppe oder über multizentrische Vergleiche gelöst werden, wobei dann eine Konstanzhaltung der neuropsychologischen Methodik sehr erschwert ist, da in unterschiedlichen Zentren fast immer unterschiedliche Testverfahren verwendet werden.

Bezüglich der Ergebnisse der vorliegenden Studie muss grundsätzlich betont werden, dass jegliche Gruppenunterschiede bezüglich der beiden Zugangsarten nicht in der Hauptanalyse, sondern nur in post hoc Tests beziehungsweise Analysen auf individuellem Level eine statistische Signifikanz erreichten. Diese zusätzlichen Tests wurden im Sinne einer Replikation der Vorgängerstudie gerechnet, und auch um mögliche Gruppenunterschiede nicht zu übersehen, die angesichts einer weiteren Empfehlung für den einen oder den anderen Zugangsweg entscheidend sein könnten. Vor dem Hintergrund der viel bedeutsameren Effekte der OP selbst und der betroffenen Seite sind Effekte der Zugänge daher als marginal zu betrachten.

Insgesamt konnte die Vorgängerstudie nur teilweise repliziert werden, im Sinne eines Trends höherer Verluste in der semantischen Wortflüssigkeit nach subtemporalen Eingriffen. Bei einem Patienten bestand nach subtemporalem Eingriff eine transiente Aphasie, obwohl in der MRT Bildgebung kein ungewöhnlicher Zugangsschaden oder Infarkt nachgewiesen werden konnte. Dies lässt sich am ehesten durch eine Schädigung basaler Sprachareale erklären, die sich im Gyrus fusiformis der sprachdominanten Hemisphäre befinden (Wilson *et al.*, 2015b). An dieser Stelle sei

angemerkt, dass durch ein funktionelles Mapping der basalen Sprachareale diese Funktionsdefizite wahrscheinlich vermieden werden können (Luders *et al.*, 1991; Mikuni *et al.*, 2006).

Anders als in der Vorgängerstudie, in der höhere Verluste in der verbalen Wiedererkennungslleistung nach transsyllvischen Eingriffen gefunden wurden, ist in der aktuellen Studie dagegen der subtemporale Zugang mit höheren Verlusten im Verbalgedächtnis assoziiert, insbesondere im Erwerb und freien Abruf. Die Ergebnisse bezüglich des Figuralgedächtnisses konnten nicht repliziert werden; im Gegensatz zu der zuvor gefundenen Unterlegenheit der subtemporalen Gruppe fand sich nun kein Unterschied.

Bezüglich der Sprachfunktionen fand sich eine signifikante Verschlechterung im Benennen nach linksseitigen Eingriffen (als nicht signifikanter Trend in der Vorgängerstudie erzielt), wie häufig in der Literatur beschrieben (Busch *et al.*, 2016). Ein darüber hinaus gehender Zugangseffekt zeigte sich hier nicht.

Bezüglich der erreichten Anfallsfreiheit zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede, auch wenn die Ergebnisse in der transsyllvischen Gruppe geringfügig besser ausfielen (64% vs. 59%). Dies ist von besonderem Interesse, da argumentiert wurde, dass die Durchtrennung des Temporalstamms im Rahmen des transsyllvischen Zugangsweges entscheidend für das Erreichen von Anfallsfreiheit sei, da hiermit die Propagation der Anfallsaktivität verhindert werden könne (Hori *et al.*, 1993).

Insgesamt scheint es in der Zusammenschau auch unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur keine eindeutige Überlegenheit bezüglich der postoperativen Gedächtnisverluste in Abhängigkeit des Zugangsweges zu geben (Helmstaedter, 2013b). In der ersten Bonner Studie (Lutz *et al.*, 2004) zu dieser Thematik konnten – abgesehen von einer besseren phonematischen Wortflüssigkeit nach transkortikalen vs. transsyllvischen Zugängen – keine grundlegenden Gruppenunterschiede gefunden werden. In einer zweiten Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine apikale Polresektion mit höheren Verlusten im Figuralgedächtnis, aber besserem Verbalgedächtnis als nach transsyllvischen Eingriffen assoziiert war (Helmstaedter *et al.*, 2008). In der Vorgängerstudie mit einem matched-pair Studiendesign konnten oben bereits aufgeführte differenzielle Defizite nachgewiesen werden, während in der

aktuellen Studie diese Gruppenunterschiede nur teilweise und auch nur in post hoc Tests repliziert werden konnten.

Bezüglich der hier untersuchten Zugangswege scheint jede der beiden Optionen Vor- und Nachteile zu haben, auch wenn in den aktuellen Daten (im Gegensatz zur Vorgängerarbeit) ein höheres Risiko für verbales Lernen, freien verbalen Abruf und semantische Wortflüssigkeit (wie in der Vorgängerstudie) nach subtemporalen Zugängen zu beobachten war. Es kann also das Fazit gezogen werden, dass bei typischer, linksseitiger Hemisphärendominanz für Sprachfunktionen ein subtemporaler Zugang, sofern hier ein Kollateralschaden des Gyrus fusiformis nicht zu vermeiden ist, aufgrund der Schädigung der basalen Sprachareale zu Störungen der Wortfindung bis hin zu (transienten) Aphasien und fraglich einer schlechteren Verbalgedächtnisleistung (insbesondere der Wiedererkennungslleistung) führen kann. Insgesamt scheint der subtemporale Zugang mit größeren Unsicherheiten verbunden zu sein, da hier durch individuelle venöse anatomische Verhältnisse der exakte Zugangsweg oft nicht gut planbar ist und daher zu Variationen führen kann, sowohl bezüglich der Höhe des Einstiegs in den lateralen Kortex als auch damit verbunden der Winkel, in dem der Weg zum Ventrikel angelegt wird. Dadurch ergeben sich unterschiedlich große und lokalisierte Kollateralschäden, die erklären könnten, weshalb es hier uneinheitliche Ergebnisse bezüglich des kognitiven Outcomes gibt. Hier sollten Patienten individuell beraten werden und beispielsweise Patienten mit einem hohen Anspruch an die eigene sprachliche Eloquenz eher zu einem transssylvischen Zugang geraten werden. Dabei ist jedoch zu beachten, dass ein transssylvischer Zugang durch die Manipulation an der Arteria cerebri media häufiger zu Infarkten führt (Martens *et al.*, 2014).

Schließlich ist vor dem Hintergrund, dass ein epilepsiechirurgischer Eingriff eine elektive Prozedur zur Verbesserung der Lebensqualität darstellt, zu beachten, dass stets der Zugang gewählt werden sollte, der bei dem individuellen Patienten und dem jeweiligen Neurochirurgen mit dem geringsten Kollateralschaden funktionell intakten Gewebes einhergeht. Die SAH als solche ist eine anspruchsvolle OP und trotz ausführlicher Planung mittels Neuronavigation besteht stets ein gewisses Risiko für Infarkte, Vasospasmen und Blutungen. Daher ist der Grundgedanke dieses selektiven Eingriffs, nämlich möglichst wenig funktionales Gewebe zu beschädigen, häufig verfehlt. In Einzelfällen kann es schonender sein, den Temporalpol zu

resezieren, um einen direkten Zugang zu den mesiotemporalen Strukturen zu schaffen, auch wenn dieser rein bildmorphologisch und elektroklinisch nicht epileptogen erscheint, insbesondere da es ohnehin Hinweise auf eine eingeschränkte Funktionalität des Temporalpols nach SAH gibt (Dupont *et al.*, 2001).

In den letzten Jahren zeichnete sich parallel dazu eine Entwicklung minimalinvasiver Verfahren ab, z.B. mittels Gamma Knife Laser (Quigg *et al.*, 2011) (Drane *et al.*, 2015) oder Radiofrequenz-Thermokoagulation (Malikova *et al.*, 2013), die Kollateralschäden weiter minimieren können.

Letztendlich ist ein direkter Vergleich zwischen verschiedenen chirurgischen Techniken nur unter Gleichhaltung wesentlicher Variablen möglich. Meta-Analysen können zwar dazu dienen, größere Patientenzahlen zu erreichen, jedoch fehlt es an nationalen und internationalen verbindlichen Standards in der neuropsychologischen Diagnostik und Methodik.

2.3. Publikation: Europäische Standards in der prächirurgischen neuropsychologischen Diagnostik

2.3.1. Einleitung

Die Auswahl und Interpretation geeigneter neuropsychologischer Testverfahren ist eine der Kernkompetenzen der neuropsychologischen Profession. Es steht eine kaum überblickbare Anzahl an neuropsychologischen Tests zur Verfügung, wobei einige Tests eine herausragende Popularität sowohl national als auch international erlangt haben. Verbindliche Leitlinien existieren jedoch nicht, auch wenn es viele internationale Bestrebungen gibt (Wilson *et al.*, 2015a). Durch diese hohe Heterogenität ist eine Vergleichbarkeit von publizierten Fällen oder Kohorten sehr erschwert. Auch wenn die erhobenen Test-Rohwerte üblicherweise in eine standardisierte Skala überführt werden, ist aufgrund unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität nicht gegeben, dass vorhandene Defizite in vergleichbarem Maße abgebildet werden können. Auch sind das methodische Studiendesign und die statistische Auswertung maßgeblich für die erzielten Ergebnisse und deren Interpretation. In der aktuellen Forschungsliteratur gibt es zwar einen Konsens bezüglich grundsätzlicher methodischer Vorgehensweisen und der statistischen Darstellung der Ergebnisse, auch hier jedoch gibt es einen großen individuellen Spielraum.

Insbesondere für die Risikoeinschätzung postoperativer Gedächtnisdefizite spielt die präoperative neuropsychologische Diagnostik eine entscheidende Rolle. Dabei konnte gezeigt werden, dass für die Erfassung von Gedächtnisfunktionen konzipierte Tests eine unterschiedliche Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Funktion des mesialen Temporallappens aufweisen (Helmstaedter *et al.*, 2009). Da dies eine der häufigsten Zielstrukturen epilepsiechirurgischer Eingriffe darstellt, besteht eine hohe Dringlichkeit der Etablierung gemeinsamer Standards sowohl auf nationaler als auch internationaler Ebene.

Geeignete Tests zur Abbildung solcher Funktionen sind Wortlistentests wie der Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (Rey, 1941), in deutscher Übersetzung auch der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) (Helmstaedter *et al.*, 2001) oder der California Verbal Learning Test (CVLT) (Delis, 1987). Hier konnte gezeigt werden, dass die Leistungen insbesondere im freien verzögerten Abruf einer Wortliste

signifikant mit der linkshemisphärischen hippocampalen Nervenzelldichte korrelieren (Witt *et al.*, 2015a). Für rechtstemporale Funktionen sensitive Tests beinhalten das Einprägen und den Abruf bildlicher Inhalte, wie bei dem häufig verwendeten Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF-T) (Osterrieth, 1944). Mit der Vielzahl der verschiedenen Tests zur Erfassung kognitiver Funktionen im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik beschäftigt sich die dritte Publikation (Vogt *et al.*, 2017a). Hier wurden insgesamt 25 europäische Epilepsiezentren hinsichtlich der Indikation, Methodik und Konsequenz der neuropsychologischen Diagnostik befragt. Die Befragung fand im Rahmen eines von der Europäischen Kommission geförderten Projektes statt (E-PILEPSY, a European pilot network of reference centres in refractory epilepsy and epilepsy surgery, siehe auch www.ucl.ac.uk/www.e-epilepsy.eu), das als übergeordnetes Ziel die Harmonisierung der prächirurgischen Epilepsiediagnostik und die Etablierung gemeinsamer Standards verfolgt. Beteiligt waren hierfür 13 Zentren als feste Partner sowie weitere 15 Kliniken bzw. Kooperationspartner. Eines der ersten Ziele war es, die Anforderungen und Gegebenheiten der beteiligten Zentren zu beschreiben und die dort etablierten Praktiken gegenüber zu stellen – nicht nur in Bezug auf die Neuropsychologie, sondern auch bezüglich Bildgebung und EEG (Mouthaan *et al.*, 2016) (Kobulashvili *et al.*, 2016). Diese Umfrage knüpft an frühere Arbeiten (Jones-Gotman *et al.*, 1993; Rabin *et al.*, 2005; Witt *et al.*, 2009; Djordjevic, 2011) an, die bislang jedoch nicht zu einer tatsächlichen Umsetzung oder internationalen Angleichung der verwendeten Verfahren geführt haben (Neuropsychologische Task Force der International League Against Epilepsy; ILAE) (Wilson *et al.*, 2015a).

Das an der Epileptologie in Bonn gelebte Vorgehen ist hypothesen- bzw. fragestellungsgeleitet und modular aufgebaut, d.h. es werden Testbatterien in einer aufeinander aufbauenden bzw. ergänzenden Weise durchgeführt, die in der Lage sind, relevante Fragen an die Neuropsychologie zu beantworten, in etwa nach kognitiven Nebenwirkungen von Antikonvulsiva oder der Abschätzung des postoperativen kognitiven Outcomes (Witt and Helmstaedter, 2009). Um ein solches Vorgehen auf alle beteiligten Epilepsiezentren zu übertragen, müssen jedoch Anpassungen vorgenommen werden, da eine solche einheitliche Vorgehensweise jeweils einem individuellen, historisch begründeten Vorgehen gegenübersteht und in bestehende Systeme inkorporiert werden muss (Brückner, 2012). Dabei müssen gewisse methodische Standards beachtet werden, wie eine Normierung mit Korrektur

für Alter, Bildung und gegebenenfalls Geschlecht, Werte für Testwiederholungen und insbesondere eine nachgewiesene Sensitivität für zugrundeliegende hirnorganische Funktionen, die gemessen werden sollen. Die hier durchgeführte Umfrage soll den Grundstein bilden für weitere Schritte – zum einen systematische Reviews und Meta-Analysen, um die Sensitivität und Spezifität der einzelnen Tests nachzuweisen, zum anderen dem Aufbau einer gemeinsamen web-basierten Datenbank, über die Materialien wie Tests, Auswertehilfen und Normdaten verfügbar sind. Zunächst ist jedoch zu bestimmen, ob es eine gemeinsame europaweite Grundlage überhaupt geben kann.

Hypothesen

- I. Die Grundprinzipien der neuropsychologischen Diagnostik sind europaweit ähnlich.
- II. Die Anzahl der Tests ist vergleichbar zu den Ergebnissen der Umfrage auf nationaler Ebene (Witt and Helmstaedter, 2009) (über 200).

2.3.2. Methodik

Zwei verschiedene Umfragen wurden konzipiert und per E-Mail an 26 teilnehmende Zentren verschickt. Die Umfragen beinhalteten zum größten Teil Auswahloptionen; Mehrfachantworten waren meist möglich.

Die erste Umfrage bezog sich auf die neuropsychologische Diagnostik per se und lehnte sich an eine frühere Arbeit an (Witt *et al.*, 2009). Der Fokus lag dabei auf interiktaler, prä- und postoperativer Evaluation. Hierbei wurde nach der Aufstellung der Neuropsychologischen Abteilung inklusive des vorhandenen Personals, den Indikationen für eine Untersuchung sowie verwendeten Tests und Fragebögen und deren Evidenz für den Einsatz von Menschen mit Epilepsie gefragt. Die zweite Umfrage bezog sich auf Methoden zur Messung der Hemisphärendominanz für Sprachfunktionen sowohl zu den verwendeten Techniken als auch zur Indikationsstellung. Die erste Umfrage wurden im Februar 2014 verschickt, die zweite im August 2014. Im Juni 2015 endete die Auswertung beider Umfragen.

2.3.3. Ergebnisse

Von den 26 kontaktierten Epilepsiezentren beantworteten 25 Zentren die Fragebögen (96% Antwortrate).

Vor dem Hintergrund des inhaltlichen Schwerpunktes dieser Dissertationsschrift seien nur einzelne Aspekte der oben genannten Publikation hier erneut hervorgehoben. Dabei liegt der Fokus auf der europaweiten methodischen Vorgehensweise zur Abbildung von kognitiven Funktionen des Temporallappens im Rahmen der prä- und postoperativen Testung; also insbesondere mnestischer, aber auch sprachlicher und nicht zuletzt affektiver Dimensionen.

Hypothese I konnte insofern bestätigt werden, als dass die Grundprinzipien der neuropsychologischen Diagnostik im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik vergleichbar sind. Es bestand ein hoher Konsens über Indikationen einer neuropsychologischen Testung, Konsequenzen für die weitere Behandlung und auch die Auswahl der spezifischen Funktionsbereiche und die affektiven Aspekte, die erfasst werden.

Hypothese II konnte ebenfalls bestätigt werden, da im Vergleich zu etwa 200 verschiedenen Tests, die im deutschsprachigen Raum angegeben wurden, europaweit mit 186 verschiedenen Test für den Einsatz bei Erwachsenen und Kindern eine insgesamt nur geringfügig kleinere Varianz besteht.

Im Sinne des Ziels des Projektes, eine Harmonisierung der prächirurgischen Epilepsiediagnostik und damit auch einen Vorschlag für die Testauswahl anzustreben, wurde zunächst versucht, den größten gemeinsamen Nenner für eine einheitliche Testbatterie zu finden. Hierfür wurden die Tests aufgestellt, die von mindestens drei Zentren verwendet werden.

Bezüglich Gedächtnisfunktionen wurde unterteilt in Tests für verbale und nonverbale Funktionen. Im Bereich nonverbaler Gedächtnistests wird der Rey-Osterrieth Complex Figure Test mit Abstand am meisten genutzt (55%), seltener (20%) der Benton Visual Retention Test (Benton, 1945) sowie im deutschsprachigen Raum mit 15% das DCS-R (Lamberti and Weidlich, 1999).

Der am häufigsten genutzte Verbalgedächtnistest ist der Rey Auditory Verbal

Learning Test RAVLT (Rey, 1941) (40% bei Erwachsenen). Häufig genutzt wird auch der Logical Memory Untertest des Wechsler Memory Scale (WMS-R) (Wechsler, 1945) (25%).

Insgesamt wurden 27 verschiedene Sprachtests angegeben. Mit Abstand (75%) ist der Boston Naming Test der am häufigsten genannte Test (Konfrontatives Benennen), wobei dieser Test grundsätzlich veraltet dargestellte und teils auch nicht mehr geläufige Items beinhaltet, die insbesondere für jüngere Patienten schwerer zu beantworten sind (z.B. „Türklopfer“, „Zuckerzange“, „Joch“ oder „Abakus“). Weiterhin wird oft die phonematische (45%) bzw. semantische (40%) Wortflüssigkeit erhoben (z.B. Neurosensory Center Comprehensive Examination for Aphasia (Spreen, 1977) und RWT (Regensburger Wortflüssigkeitstest, (Aschenbrenner, 2001)). Häufig wird ebenfalls der Untertest Token Test des Aachener Aphasie Tests (AAT) (Huber *et al.*, 1983) (35%) verwendet.

Bezüglich der affektiven Symptomatik wird als Selbstauskunfts-Fragebogen sehr häufig (60%) das Beck Depression Inventory (BDI oder BDI-II, (Beck and Steer, 1987) verwendet, gefolgt (25%) von der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS, (Herrmann-Lingen, 2011), der sowohl ängstliche als auch depressive Symptome abfragt. Um die subjektiv empfundene Lebensqualität zu erfassen, wird in 45% der Zentren eine Version des Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE) verwendet (Cramer *et al.*, 1996).

Bei den Quellen für die verwendeten Normen für die Tests und Fragebögen handelt es sich meist um publizierte nationale (92%) oder internationale Daten (79%), zum Teil jedoch auch um lokale bzw. zentrumseigene publizierte (33%) bzw. nicht publizierte Normen (16%).

Befragt zur Validität der eingesetzten Verfahren im Bereich Epilepsie gab etwa die Hälfte der Zentren als Quelle die Testmanuale an, nur 40% berichteten tatsächliche Validierungsstudien. Nur die Hälfte dieser Validierungsstudien bezog sich auf Patienten mit Epilepsie. Wurden nur die Tests berücksichtigt, die am häufigsten genannt wurden (in mindestens drei der Zentren), wurde in den meisten Fällen auf unspezifische Publikationen ohne Bezug zu Epilepsie verwiesen (55.3%), das Testmanual angegeben (36.8%) und nur in 7.9% der Fälle epilepsiespezifische Studien genannt - die meisten davon bezogen sich auf den QOLIE, der

definitionsgemäß im Epilepsiekontext verwendet wird.

2.3.4. Diskussion

Ob bereits unternommene Bemühungen (Witt *et al.*, 2009) (Jones-Gotman *et al.*, 1993; Djordjevic and Jones-Gotman, 2011) einer Konsensfindung zu einer Etablierung von solchen Standards geführt haben, ist Gegenstand dieser dritten Publikation. Hier wurde ein Fragebogen an insgesamt 25 europäische Epilepsiezentren versandt, die inhaltlich auf einer Erfassung von 2009 basiert (Witt *et al.*, 2009). Das zentrale Ergebnis dieser Arbeit war, dass zwar eine erhebliche Varietät an verwendeten Tests verwendet wird, jedoch die grundlegenden Prinzipien, Indikationen und Organisationsstrukturen innerhalb von Europa sehr ähnlich sind und sich einige Tests herauskristallisieren, die von vielen Zentren eingesetzt werden. Hier gibt es eine große Übereinstimmung mit den Empfehlungen der ILAE (Wilson *et al.*, 2015a). Es muss jedoch unterschieden werden zwischen Tests, die sich aufgrund unterschiedlicher Gründe einer gewissen Popularität erfreuen (z.B. nur aufgrund deren Verfügbarkeit) und Tests, die tatsächlich aufgrund ihrer Evidenz für die Eignung bei der prächirurgischen Diagnostik eingesetzt werden sollten.

Insgesamt werden 186 verschiedene Tests verwendet. Beschränkt auf Gedächtnistests wurden 36 verschiedene Tests angegeben, davon gab es jedoch mehrere Verfahren, die nur in jeweils einem Zentrum verwendet wurden und teils auch nur in einer Sprache verfügbar sind. Um eine größere Schnittmenge zu erzeugen, wurden nur die Verfahren weiter berücksichtigt, die in mindestens drei verschiedenen Zentren verwendet werden. Insgesamt werden 10 nonverbale und 12 verbale Gedächtnistests in jeweils mindestens drei verschiedenen Zentren genutzt. Davon sind die häufigsten die ROCF-T, der DCS und der Benton Test für nonverbale Funktionen sowie der RAVLT und WMS Logical Memory Test für verbale Funktionen. Befragt nach Evidenzen aus der Literatur zur Anwendung bei Patienten mit Epilepsien wurden in den seltensten Fällen Publikationen angeführt. Dies spiegelt in etwa die Ergebnisse von Witt *et al.* wieder (Witt *et al.*, 2009), die eine ähnliche Umfrage auf nationaler Ebene durchgeführt haben. Vor diesem Hintergrund ist kritisch anzumerken, dass unter den verwendeten Verfahren häufig der Untertest Logical Memory der WMS-R aufgeführt wurde (Wechsler, 1945), obwohl gezeigt werden konnte, dass – im Gegensatz zu Wortlistentests wie dem RAVLT

(Grammaldo *et al.*, 2006; Loring *et al.*, 2008b; Helmstaedter *et al.*, 2009) – dieser Test eine so geringe Sensitivität gegenüber Funktionen des mesialen Temporallappens aufweist, dass eine Lateralisation nicht gelingt (Soble *et al.*, 2014; Umfleet *et al.*, 2015). Die Korrelation der Leistungen in nonverbalen Gedächtnistests zu rechtstemporaler Pathologie ist stets weniger ausgeprägt (Barr *et al.*, 1997; Kessels *et al.*, 2001; Vaz, 2004; Brown *et al.*, 2007) als es für verbale Funktionen und linkstemporale Strukturen der Fall ist (McConley *et al.*, 2008), so dass neben etablierten Verfahren wie der ROCF-Task neue Verfahren entwickelt werden (Brown *et al.*, 2007). So gibt es bis heute keine klare Empfehlung, welche Tests hierfür verwendet werden sollten (Loring *et al.*, 2011).

Ein wichtiger Schritt zu einer nationalen bzw. internationalen Konsensfindung ist die Gründung von Arbeitsgruppen mit dem Ziel der Vereinbarung einer einheitlichen Vorgehensweise. In Deutschland gibt es hier beispielsweise einen Arbeitskreis der Gesellschaft für Neuropsychologie und eine Arbeitsgruppe für prächirurgische Epilepsiediagnostik, die der ILAE angehörig ist (Witt *et al.*, 2009; Brückner, 2012). Im Rahmen regelmäßiger Treffen soll an der Harmonisierung dieser Standards kontinuierlich gearbeitet werden.

Dabei ist ganz entscheidend, dass sich die Neuropsychologie an klinischen Fragestellungen orientiert und dies auch bei der Entscheidung für und wider bestimmter Tests eine tragende Rolle spielt. Neuropsychologische Diagnostik kann einen wertvollen Beitrag in der prächirurgischen Epilepsiebehandlung leisten, wenn sie gewissen Prinzipien folgt und in der Lage ist, klinisch relevante Fragestellungen zu beantworten. Hierzu ist jedoch eine enge interdisziplinäre Verzahnung mit neurologischen und neurochirurgischen Fachbereichen notwendig sowie eine laufende Selbstüberprüfung hinsichtlich der Validität der verwendeten Verfahren und Methodik. Neuropsychologie sollte sich niemals selbst genügen, sondern stets im Gesamtbild der Prächirurgie integriert werden. Die publizierte Umfrage zeigt, dass die Neuropsychologie durchaus eine Rolle bei klinische Entscheidungen spielt, wie z.B. zur Bestimmung des optimalen Zeitpunktes und des Ausmaßes eines resektiven Eingriffs, der Abwägung von Chancen und Risiken oder der Indikation zur Prüfung der Sprachdominanz. Aber auch außerhalb der prächirurgischen Diagnostik wie z.B. der Entscheidung für oder gegen therapeutische Interventionen bei

Autoimmunerkrankungen des limbischen Systems ist hier ein Austausch entscheidend. Schließlich hilft die neuropsychologische Diagnostik auch bei der Findung geeigneter Antikonvulsiva, bei der Differentialdiagnose von Demenzen, psychogenen nichtepileptischen Anfällen oder bei der Feststellung eines Rehabilitationsbedarfes. Schließlich ist auch eine ictale und postiktale Testung wichtig für die Hypothesenbildung bezüglich des epileptogenen Fokus.

Angesichts der Tragweite dieser Entscheidungen erscheint es unabdingbar, dass die verwendeten Tests neben methodischen Standards wie Validität und Reliabilität auch einem fragstellungsbasierten Einsatz bei Patienten mit Epilepsie genügen. Dies bedeutet für die prächirurgische Diagnostik, dass verwendete Gedächtnistests in der Lage sind, Funktionsdefizite zu lateralisieren und postoperative Defizite vorherzusagen. Hier sind Neuropsychologen auch in der Verantwortung, solche Aspekte aufzudecken, um einen Beitrag zur bestmöglichen Behandlung und der Risikominimierung zu leisten. Als Beispiel sei hier erneut auf H.M. verwiesen, bei dem die Anwendung eines nicht-sensitiven Testverfahrens dazu führte, dass eine erheblich lebens einschränkende anterograde Amnesie zunächst nicht festgestellt wurde (Scoville and Milner, 1957).

Umso erstaunlicher erscheint das Ergebnis, dass nur in den wenigsten Fällen in der Umfrage auf Literatur verwiesen wurde, die eine Validität der verwendeten Verfahren bei Patienten mit Epilepsie nachweisen kann, sei es für die Lokalisation der epileptogenen Funktionsstörung, dem Nachweis von OP-Effekten oder der Behandlung mit Antikonvulsiva. Dieses Ergebnis deckt sich mit einer vorangegangenen Arbeit aus der Bonner Gruppe (Witt *et al.*, 2009), in deren Umfrage ein Drittel der Befragten Quellen für eine evidenzbasierte Anwendung bei Epilepsie nachwies, ein Drittel Quellen unabhängig von der Epilepsie nannte und ein Drittel die Entscheidungen für einen bestimmten Test auf persönlichen Präferenzen zurückführte. Trotz aller Heterogenität konnte dennoch eine Gruppe an Tests herausgestellt werden, die zumindest von einem größeren Anteil der Zentren genutzt werden und für die es teilweise auch eine in der Literatur dargestellte Validität bei Epilepsie gibt. Für das Projekt soll schließlich als Ziel eine Auswahl getroffen werden, die nach den Aspekten beste Evidenz (hier wird im Rahmen des Projektes an systematischen Reviews gearbeitet), Praktikabilität und Verfügbarkeit (basierend auf den Ergebnissen der Umfrage) sowie nach einem Expertenkonsens ausgewählt wird.

3. Methodische Herausforderungen in der neuropsychologischen Diagnostik

Welche klinisch relevanten Fragestellungen mittels Anwendung neuropsychologischer Testverfahren beantwortet werden können, ist Inhalt der zwei hier inkludierten klinischen Publikationen. Diese beschäftigen sich mit bislang unzureichend geklärten Aspekten im Rahmen von epilepsiechirurgischen Eingriffen wie der Risikoeinschätzung kognitiver Verschlechterungen nach temporalen Resektion bei Patienten mit bilateraler Hippocampusklerose und den differenziellen Effekten unterschiedlicher Zugangstechniken im Rahmen von selektiven Amygdalohippocampektomien. Die publizierte Fachliteratur zu diesen Aspekten konnte bislang – nicht zuletzt aufgrund einer hohen methodischen Variabilität innerhalb der Studien und damit einer eingeschränkten Vergleichbarkeit – zu keiner eindeutigen Bewertung führen. Grundsätzlich kommt es – nicht nur im Bereich der Epileptologie – bezüglich neuropsychologischer Studien immer wieder zu inkongruenten Ergebnissen – selbst innerhalb eines Zentrums. Hier stellt sich die Frage, wo die Wahrheit liegt und wodurch diese Diskrepanzen zustande kommen.

Mit dieser Thematik der internationalen Vergleichbarkeit von Studien beschäftigt sich die dritte Publikation, bei der sich herausstellte, dass eine hohe Zahl verschiedener Tests mit nur wenig Einigung auf bestimmte Verfahren existiert, für die teilweise keine Evidenz für den Einsatz bei Patienten mit Epilepsie vorliegt.

Ein Problem bei der Vergleichbarkeit von Studien ist die große Heterogenität der Methodik im Bereich der Neuropsychologie. Dies betrifft nicht nur die Testauswahl und das Studiendesign, sondern auch die Wahl der Kontrollgruppe, des Testintervalls zwischen prä- und postoperativer Testung, die adäquate Auswahl statistischer Verfahren, das Maß der intraindividuellen Veränderung (SD, RCI), die Berücksichtigung von Bodeneffekten und vieles mehr. Die wichtigsten Faktoren sollen im Folgenden beschrieben werden.

Testauswahl

Für eine neuropsychologische Untersuchung steht eine kaum überblickbare Zahl an Testverfahren zur Verfügung (Strauss, 2006) mit unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität für Fragestellungen innerhalb der Epilepsiebehandlung (Loring *et al.*,

2008b; Helmstaedter *et al.*, 2009). Hier gab es bereits nationale und internationale Bemühungen, diese Heterogenität zu erfassen und als Konsequenz gemeinsame Standards zu etablieren. Als eine dieser Bemühungen wird im Projekt E-PILEPSY, in dessen Rahmen eine der hier beigefügten Publikationen entstanden ist, die methodische Heterogenität bezüglich der Testauswahl beschrieben. Neben unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität spielen weitere Faktoren bei der Testauswahl eine Rolle. Da üblicherweise nach dem epilepsiechirurgischen Eingriff die neuropsychologische Testung wiederholt wird, sollte auf das Vorhandensein von Parallelversionen großer Wert gelegt werden, um Übungseffekte zu minimieren. Immer wieder werden Studien publiziert, die dasselbe Testmaterial nach der Operation erneut verwendeten und häufig stabile oder gar verbesserte kognitive Funktionen nach dem epilepsiechirurgischen Eingriff beschreiben. Die große Gefahr bei dieser Vorgehensweise liegt darin, dass alltagsrelevante kognitive Verschlechterungen unerkannt bleiben und die Risiken von epilepsiechirurgischen Eingriffen unterschätzt werden.

Replikationsstudien

Um die Ursache von diskrepanten Ergebnissen aufzuspüren, ist es wichtig, Studien sowohl innerhalb einer Klinik als auch im nationalen und internationalen Kontext zu replizieren. Dies wird allerdings von international renommierten Journals nicht gefördert („publication bias“) (Sterling, 1959). Daher werden klinische Studien in den seltensten Fällen im Sinne einer Konstanthaltung von methodischen Bedingungen (Methoden der prächirurgischen Diagnostik, neurochirurgische Techniken, neuropsychologische Maße sowie behandelnde Neurologen, Neurochirurgen und Neuropsychologen) weder innerhalb noch zwischen Kliniken repliziert. Umso erstaunlicher ist es, dass selbst bei Konstanthaltung dieser Faktoren in der vorliegenden Studie bei Unterschieden nur im Studiendesign und einer anderen Stichprobe (matched-control vs. randomisiert) die Ergebnisse nur zum Teil repliziert werden konnten.

Grundsätzlich kann überlegt werden, mehr Replikationsstudien zu fördern (Open Science, 2015), wie es in anderen Fachbereichen, z.B. genetischen Assoziationsstudien, bereits Usus ist; auch um höheren Stichprobenzahlen zu erreichen.

Studiendesign

Die Wahl des Studiendesigns ist häufig im klinischen Kontext begrenzt. Meist werden hier case-control Studien oder gar unkontrollierte Studiendesigns verwendet. Eine kürzlich erschienene Übersichtsarbeit weist auf den Mangel randomisierter Studien im Kontext der Epilepsiechirurgie hin (West *et al.*, 2016).

Im Falle der hier mit einbezogenen Studie zum Vergleich der operativen Zugangswege wurde ein kontrolliert randomisiertes Studiendesign gewählt im Unterschied zur Vorgängerstudie, in der ein Studiendesign mit matched-controls angewendet wurde.

Bei der Verwendung randomisierter Designs muss jedoch beachtet werden, dass für spezifische Fragestellungen mit eher kleinen zu erwartenden Effekten die Stichprobengröße sehr groß sein muss, um eventuelle Gruppenunterschiede zu kontrollieren (Geschlecht, Alter, Krankheitsbeginn, Anfallshäufigkeit, etc.). Je mehr Variablen kontrolliert werden sollen, desto größer muss die Stichprobe sein. In der vorliegenden Studie zum Vergleich zweier Zugangswege war möglicherweise die Stichprobengröße zu gering, um Variablen wie prächirurgisches Leistungsniveau, Resektionsausmaß, Kollateralschaden, Anfallsoutcome und Lateralisation zu balancieren. Ein matched-pair Design dagegen kann diese Faktoren kontrollieren, erfordert jedoch einen großen Pool an Patienten, aus denen ausgewählt werden kann. Weiterhin ist dies lediglich bei retrospektiven Studien beziehungsweise mit Verwendung einer historischen Kontrollgruppe möglich.

Teils ist die Wahl der Kontrollgruppe stark von den klinischen Rahmenbedingungen abhängig. Eine randomisierte Zuordnung zu verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten ist allein ethisch selten zu rechtfertigen. Auch gibt es meist verbindliche Standards und Leitlinien in der Therapie, so dass alternative Behandlungsmöglichkeiten kaum angeboten werden können. Bezüglich der operativen Zugangswege wird meist gegen den „Goldstandard“, die anteriore Temporallappenresektion, verglichen (Clusmann *et al.*, 2002; Paglioli *et al.*, 2006; Tanriverdi *et al.*, 2010).

Neben diesen Gruppenvergleichen finden jedoch bei operativen Studien mit Testzeitpunkten sowohl vor als auch nach einer Intervention meist auch

intraindividuelle Vergleiche statt (Bartha *et al.*, 2004; Gleissner *et al.*, 2004; Morino *et al.*, 2009), um den Anteil der Patienten zu bestimmen, die sich durch die OP kognitiv verändert haben. Aber auch hier gibt es einige methodische Feinheiten zu beachten.

Statistische Auswertung

Diese methodischen Feinheiten können ganz entscheidend sein und beispielsweise bei Missachtung der alpha-Fehler-Kumulation zu unplausiblen Ergebnissen führen (Bennet, 2009). Dies beginnt mit der Auswahl der Testergebnisse für den statistischen Vergleich. Üblicherweise sollte hier ein hypothesengeleiteter Ansatz verfolgt werden, d.h. a priori Hypothesen aufgestellt werden, in welchen Tests mit einer Leistungsveränderung zu rechnen ist. Hier sollte die Auswahl der Verfahren weder zu eng noch zu breit sein. Eine Beschränkung auf nur zu wenige Tests trägt das Risiko, wesentliche Gruppenunterschiede zu übersehen. Andererseits birgt eine zu weite Testauswahl das Risiko einer alpha-Fehler-Kumulation durch multiple Vergleiche und damit der Entstehung von falsch positiv signifikanten Ergebnissen, die im Zweifel nicht korrigiert und überinterpretiert werden (Oh *et al.*, 2012). Aber auch andere Aspekte im Befolgen methodischer Prinzipien werden häufig verletzt, wie die Prüfung der Voraussetzung von Normalverteilung bei der Anwendung parametrischer Testverfahren oder das Schließen von Korrelationen auf Kausalzusammenhänge (Helmstaedter *et al.*, 2018).

4. Fazit

Es kann also insgesamt das Fazit gezogen werden, dass zur Beantwortung differenzieller Fragestellungen in der Neuropsychologie die aktuell gültigen methodischen Verfahrenswiesen häufig zu arbiträr und wenig kontrolliert sind. Vorhandene Leitlinien werden nicht gelebt, Replikationsstudien zu selten durchgeführt und statistische Grundprinzipien missachtet. Nicht zuletzt aufgrund dieser Mängel wird vermutlich ein beachtlicher Teil an Studien nicht publiziert (Chalmers and Glasziou, 2009).

Gäbe es hier ein weniger willkürliches Kontrollsystem als das des peer-review-Verfahrens, so würde bezüglich der Methodik mehr Übereinstimmung herrschen, so dass man potentiell studienübergreifende, allgemeingültigere Aussagen treffen könnte (z.B. über Meta-Analysen).

Bei der hohen vorherrschenden methodologischen Heterogenität wird es allerdings bei diskrepanten Ergebnissen kaum aufzulösen sein, wodurch diese Diskrepanzen entstanden sind – ob durch tatsächliche Gruppenunterschiede oder bedingt durch die methodischen Varianzen.

Aufgrund der historisch gewachsenen neuropsychologischen Traditionen der individuellen Kliniken und Arbeitsgruppen ist jedoch ein hoher Freiheitsgrad erwünscht und eine methodische Kontrolle kann hier als kontraproduktiv erlebt werden. Hier ist also wichtig, eine Form der Kontrolle zu finden, die sowohl auf einem Expertenkonsens beruht und aktueller Evidenz folgt, aber auch notwendige Freiheiten innerhalb der wissenschaftlichen Arbeit nicht beschränkt. Ansonsten besteht wie bislang auch die Gefahr der Formulierung von Leitlinien, die jedoch in der Klinik keine Anwendung finden.

Abkürzungsverzeichnis

ACM = Arteria Cerebri Media

AED = Antiepileptic drugs; Antikonvulsiva

AHS = Ammonshornsklerose bzw. Hippocampussklerose

ATL = Anteriore Temporallappenresektion

Bilaterale AHS = bilaterale Ammonshornsklerose

BDI = Beck Depression Inventory

CVLT = California Verbal Learning Test

DCS = Diagnosticum für Cerebralschädigung

EEG = Elektroenzephalographie

E-PILEPSY = European pilot network of reference centres in refractory epilepsy and epilepsy surgery

ILAE = International League Against Epilepsy

M = Mittelwert

MANOVA = Multivariate Varianzanalyse

MEG = Magnetencephalographie

MWT-B = Mehrfachwahl-Wortschatz-Test Version B

MRT = Magnetresonanztomographie

PET = Positronen-Emissions-Tomographie

QOLIE = Quality of Life in Epilepsy

RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test

SD = Standard Deviation; Standardabweichung

SAH = Selektive Amygdalohippocampektomie

SPECT = Single-Photon-Emissions-Computertomographie

TLE = Temporallappenepilepsie

VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

WMS = Wechsler Memory Scale

Referenzen

- Aikia M, Salmenpera T, Partanen K, Kalviainen R. Verbal Memory in Newly Diagnosed Patients and Patients with Chronic Left Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001; 2(1): 20-7.
- Alpherts WC, Vermeulen J, van Rijen PC, da Silva FH, van Veelen CW. Verbal memory decline after temporal epilepsy surgery?: A 6-year multiple assessments follow-up study. *Neurology* 2006; 67(4): 626-31.
- Andersson-Roswall L, Engman E, Samuelsson H, Malmgren K. Cognitive outcome 10 years after temporal lobe epilepsy surgery: a prospective controlled study. *Neurology* 2010; 74(24): 1977-85.
- Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW. Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Hogrefe Verlag für Psychologie 2001.
- Barr WB, Chelune GJ, Hermann BP, Loring DW, Perrine K, Strauss E, *et al.* The use of figural reproduction tests as measures of nonverbal memory in epilepsy surgery candidates. *J Int Neuropsychol Soc* 1997; 3(5): 435-43.
- Bartha L, Trinka E, Ortler M, Donnemiller E, Felber S, Bauer G, *et al.* Linguistic deficits following left selective amygdalohippocampectomy: a prospective study. *Epilepsy Behav* 2004; 5(3): 348-57.
- Baxendale S, Thompson P. Red flags in epilepsy surgery: Identifying the patients who pay a high cognitive price for an unsuccessful surgical outcome. *Epilepsy Behav* 2017.
- Beck A, Steer R. Beck Depression Inventory manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1987.
- Bennet CM, MB; Wolford, GL. Neural correlates of interspecies perspective taking in the post-mortem Atlantic Salmon: an argument for multiple comparisons correction. *Neuroimage* 2009; 47(Supplement 1): 125.
- Benton A. A Visual Retention Test for Clinical Use. *Archives of Neurology And Psychiatry* 1945; 54(3): 212.
- Bien CG, Kurthen M, Baron K, Lux S, Helmstaedter C, Schramm J, *et al.* Long-term seizure outcome and antiepileptic drug treatment in surgically treated temporal lobe epilepsy patients: a controlled study. *Epilepsia* 2001; 42(11): 1416-21.
- Boling W, Aghakhani Y, Andermann F, Sziklas V, Olivier A. Surgical treatment of independent bitemporal lobe epilepsy defined by invasive recordings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(5): 533-8.
- Boshuisen K, van Schooneveld MM, Uiterwaal CS, Cross JH, Harrison S, Polster T, *et al.* IQ improves after antiepileptic drug withdrawal following pediatric epilepsy surgery. *Annals of neurology* 2015.
- Britton J. Autoimmune epilepsy. *Handb Clin Neurol* 2016; 133: 219-45.
- Brown FC, Roth RM, Saykin AJ, Beverly-Gibson G. A new measure of visual location learning and memory: development and psychometric properties for the Brown Location Test (BLT). *Clin Neuropsychol* 2007; 21(5): 811-25.
- Brückner K. Standard of neuropsychological testing in presurgical epilepsy diagnostics. Statement of the neuropsychological commission of the DGfE. *Z Epileptol* 2012; 25(4): 1-5.
- Busch RM, Floden DP, Prayson B, Chapin JS, Kim KH, Ferguson L, *et al.* Estimating risk of word-finding problems in adults undergoing epilepsy surgery. *Neurology* 2016; 87(22): 2363-9.

Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009; 374(9683): 86-9.

Chelune GJ, Naugle RI, Luders H, Awad IA. Prediction of cognitive change as a function of preoperative ability status among temporal lobectomy patients seen at 6-month follow-up. *Neurology* 1991; 41(3): 399-404.

Clusmann H, Schramm J, Kral T, Helmstaedter C, Ostertun B, Fimmers R, *et al.* Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2002; 97(5): 1131-41.

Cramer JA. Principles of health-related quality of life: assessment in clinical trials. *Epilepsia* 2002; 43(9): 1084-95.

Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Meador K. A brief questionnaire to screen for quality of life in epilepsy: the QOLIE-10. *Epilepsia* 1996; 37(6): 577-82.

Cukiert A, Cukiert CM, Argentoni M, Baise-Zung C, Forster CR, Mello VA, *et al.* Outcome after cortico-amygdalo-hippocampectomy in patients with severe bilateral mesial temporal sclerosis submitted to invasive recording. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 2009; 18(7): 515-8.

Delis DC, Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B.A. California Verbal Learning Test. . The Psychological Corporation, San Antonio 1987.

Dietl T, Urbach H, Helmstaedter C, Staedtgen M, Szentkuti A, Grunwald T, *et al.* Persistent severe amnesia due to seizure recurrence after unilateral temporal lobectomy. *Epilepsy & behavior : E&B* 2004; 5(3): 394-400.

Djordjevic J, Jones-Gotman M. Inquiry on assessments across epilepsy centers in different countries. In: Helmstaedter C, Hermann B, Kahane P, Arzimanoglou A, editors. *Neuropsychology in the Care of People with Epilepsy*: John Libbey Eurotext; 2011.

Djordjevic JJ-G, M. Inquiry on assessments across epilepsy centers in different countries. In: Helmstaedter C, Herman, B., Lassonde, M., Kahane, Arzimanoglou, A., editor. *Progress in epileptic disorders: Neuropsychology in the care of people with epilepsy*; 2011.

Dodrill CB. Progressive cognitive decline in adolescents and adults with epilepsy. *Prog Brain Res* 2002; 135: 399-407.

Drane DL, Loring DW, Voets NL, Price M, Ojemann JG, Willie JT, *et al.* Better object recognition and naming outcome with MRI-guided stereotactic laser amygdalohippocampotomy for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2015; 56(1): 101-13.

Dulay MF, Busch RM. Prediction of neuropsychological outcome after resection of temporal and extratemporal seizure foci. *Neurosurg Focus* 2012; 32(3): E4.

Dupont S, Croize AC, Semah F, Hasboun D, Samson Y, Clemenceau S, *et al.* Is amygdalohippocampectomy really selective in medial temporal lobe epilepsy? A study using positron emission tomography with (18)fluorodeoxyglucose. *Epilepsia* 2001; 42(6): 731-40.

Edelvik A, Taft C, Ekstedt G, Malmgren K. Health-related quality of life and emotional well-being after epilepsy surgery: A prospective, controlled, long-term follow-up. *Epilepsia* 2017; 58(10): 1706-15.

Elger CEB, R. S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2017.

Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and brain tumors. *Handb Clin Neurol* 2016; 134: 267-85.

Fauser S, Essang C, Altenmuller DM, Staack AM, Steinhoff BJ, Strobl K, *et al.* Long-term seizure outcome in 211 patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2015; 56(1): 66-76.

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4): 475-82.

Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4): 522-30.

Gilliam F, Kanner AM. Treatment of depressive disorders in epilepsy patients. *Epilepsy & behavior : E&B* 2002; 3(5S): 2-9.

Gleissner U, Helmstaedter C, Schramm J, Elger CE. Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy in patients with temporal lobe epilepsy: one-year follow-up. *Epilepsia* 2004; 45(8): 960-2.

Grammaldo LG, Giampa T, Quarato PP, Picardi A, Mascia A, Sparano A, *et al.* Lateralizing value of memory tests in drug-resistant temporal lobe epilepsy. *Eur J Neurol* 2006; 13(4): 371-6.

Hall KE, Isaac CL, Harris P. Memory complaints in epilepsy: an accurate reflection of memory impairment or an indicator of poor adjustment? A review of the literature. *Clin Psychol Rev* 2009; 29(4): 354-67.

Hamberger MJ, McClelland S, 3rd, McKhann GM, 2nd, Williams AC, Goodman RR. Distribution of auditory and visual naming sites in nonlesional temporal lobe epilepsy patients and patients with space-occupying temporal lobe lesions. *Epilepsia* 2007; 48(3): 531-8.

Hamberger MJ, Seidel WT, Goodman RR, Perrine K, McKhann GM. Temporal lobe stimulation reveals anatomic distinction between auditory naming processes. *Neurology* 2003; 60(9): 1478-83.

He X, Bassett DS, Chaitanya G, Sperling MR, Kozlowski L, Tracy JI. Disrupted dynamic network reconfiguration of the language system in temporal lobe epilepsy. *Brain* 2018; 141(5): 1375-89.

Helmstaedter C. Temporal lobe resection - does the prospect of seizure freedom outweigh the cognitive risks? *Nature Clinical Practice Neurology* 2008; 4(2): 66-7.

Helmstaedter C. EpiTrack. Veränderungssensitives kognitives Screening zur Qualitäts- und Outcomekontrolle der medikamentösen Epilepsiebehandlung. 2nd ed. Monheim: UCB-Pharma; 2012.

Helmstaedter C. Cognitive outcomes of different surgical approaches in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord* 2013a; 15(3): 221-39.

Helmstaedter C. Cognitive outcomes of different surgical approaches in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disorders* 2013b; 15(3): 221-39.

Helmstaedter C, Aldenkamp AP, Baker GA, Mazarati A, Ryvlin P, Sankar R. Disentangling the relationship between epilepsy and its behavioral comorbidities - the need for prospective studies in new-onset epilepsies. *Epilepsy & behavior : E&B* 2014; 31: 43-7.

Helmstaedter C, Beghi E, Elger CE, Kalviainen R, Malmgren K, May TW, *et al.* No proof of a causal relationship between antiepileptic drug treatment and incidence of dementia. Comment on: Use of antiepileptic drugs and dementia risk-An analysis of Finnish health register and German health insurance data. *Epilepsia* 2018.

Helmstaedter C, Droge F, Witt JA. "Activities of Daily Living" in Epilepsy - a Worthwhile Diagnostic Supplement? *Eur J Neurol* 2011a; 18: 172-.

Helmstaedter C, Grunwald T, Lehnertz K, Gleissner U, Elger CE. Differential involvement of left temporolateral and temporomesial structures in verbal declarative learning and memory: evidence from temporal lobe epilepsy. *Brain Cogn* 1997; 35(1): 110-31.

Helmstaedter C, Hermann B, Lassonde M, Kahane P, Arzimanoglou A, editors. Neuropsychology in the care of people with epilepsy. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2011b.

Helmstaedter C, Kurthen M, Linke DB, Elger CE. Right hemisphere restitution of language and memory functions in right hemisphere language-dominant patients with left temporal lobe epilepsy. *Brain* 1994; 117 (Pt 4): 729-37.

Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, Reuber M, Elger CE. Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2003; 54(4): 425-32.

Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. VLMT Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Göttingen: Beltz Test GmbH; 2001.

Helmstaedter C, Petzold I, Bien CG. The cognitive consequence of resecting nonlesional tissues in epilepsy surgery--results from MRI- and histopathology-negative patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2011c; 52(8): 1402-8.

Helmstaedter C, Pohl C, Hufnagel A, Elger CE. Visual Learning-Deficits in Nonresected Patients with Right Temporal-Lobe Epilepsy. *Cortex* 1991; 27(4): 547-55.

Helmstaedter C, Richter S, Roske S, Oltmanns F, Schramm J, Lehmann TN. Differential effects of temporal pole resection with amygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy on material-specific memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49(1): 88-97.

Helmstaedter C, Wietzke J, Lutz MT. Unique and shared validity of the "Wechsler logical memory test", the "California verbal learning test", and the "verbal learning and memory test" in patients with epilepsy. *Epilepsy research* 2009; 87(2-3): 203-12.

Helmstaedter CA. Prediction of memory reserve capacity. *Adv Neurol* 1999; 81: 271-9.

Hemb M, Palmieri A, Paglioli E, Paglioli EB, Costa da Costa J, Azambuja N, *et al.* An 18-year follow-up of seizure outcome after surgery for temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(7): 800-5.

Herrmann-Lingen CB, U; Snaith, RS. Hospital Anxiety and Depression Scale Huber Verlag 2011.

Holmes MD, Dodrill CB, Wilkus RJ, Ojemann LM, Ojemann GA. Is partial epilepsy progressive? Ten-year follow-up of EEG and neuropsychological changes in adults with partial seizures. *Epilepsia* 1998; 39(11): 1189-93.

Hoppe C, Poepel A, Elger CE. Epilepsy: accuracy of patient seizure counts. *Arch Neurol* 2007; 64(11): 1595-9.

Hori T, Tabuchi S, Kurosaki M, Kondo S, Takenobu A, Watanabe T. Subtemporal amygdalohippocampectomy for treating medically intractable temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery* 1993; 33(1): 50-6; discussion 6-7.

Hu WH, Zhang C, Zhang K, Meng FG, Chen N, Zhang JG. Selective amygdalohippocampectomy versus anterior temporal lobectomy in the management of mesial temporal lobe epilepsy: a meta-analysis of comparative studies. *J Neurosurg* 2013; 119(5): 1089-97.

Huber W, Weniger D, Poeck K, Willmes K. Der Aachener Aphasietest. Untersuchungsmappe und Handanweisung. Göttingen: Hogrefe; 1983.

Jones-Gotman M, Smith ML, Zatorre RJ. Neuropsychological testing for localizing and lateralizing the epileptogenic region. In: J E, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press; 1993. p. 245-62.

Jungehulsing GJ, Heuschmann PU, Holtkamp M, Schwab S, Kolominsky-Rabas PL. Incidence and predictors of post-stroke epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2013; 127(6): 427-30.

Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston Naming Test scoring booklet. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983.

Kapur N, Preveit M. Unexpected amnesia: are there lessons to be learned from cases of amnesia following unilateral temporal lobe surgery? *Brain : a journal of neurology* 2003; 126(Pt 12): 2573-85.

Kessels RP, de Haan EH, Kappelle LJ, Postma A. Varieties of human spatial memory: a meta-analysis on the effects of hippocampal lesions. *Brain Res Brain Res Rev* 2001; 35(3): 295-303.

Kobulashvili T, Hofler J, Dobesberger J, Ernst F, Ryvlin P, Cross JH, *et al.* Current practices in long-term video-EEG monitoring services: A survey among partners of the E-PILEPSY pilot network of reference for refractory epilepsy and epilepsy surgery. *Seizure* 2016; 38: 38-45.

Kogias E, Klingler JH, Urbach H, Scheiwe C, Schmeiser B, Doostkam S, *et al.* 3 Tesla MRI-negative focal epilepsies: Presurgical evaluation, postoperative outcome and predictive factors. *Clin Neurol Neurosurg* 2017; 163: 116-20.

Kuang Y, Yang T, Gu J, Kong B, Cheng L. Comparison of therapeutic effects between selective amygdalohippocampectomy and anterior temporal lobectomy for the treatment of temporal lobe epilepsy: a meta-analysis. *Br J Neurosurg* 2014; 28(3): 374-7.

Lamberti G, Weidlich S. DCS: A visual learning and memory test for neuropsychological assessment. Göttingen: Hogrefe and Huber Publishers; 1999.

Langfitt JT, Westerveld M, Hamberger MJ, Walczak TS, Cicchetti DV, Berg AT, *et al.* Worsening of quality of life after epilepsy surgery: effect of seizures and memory decline. *Neurology* 2007; 68(23): 1988-94.

Lehrl S. Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B. Balingen: Spitta Verlag 2005.

Lehrl S, Fischer B. Kurztest für cerebrale Insuffizienz. Göttingen: Hogrefe; 1997.

Loring DW, Barr W, Hamberger M, Helmstadter C. Neuropsychology Evaluation - Adults. In: Engel JJ, Pedley TA, editors. *Epilepsy A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2008a. p. 1077-84.

Loring DW, Lowenstein DH, Barbaro NM, Fureman BE, Odenkirchen J, Jacobs MP, *et al.* Common data elements in epilepsy research: development and implementation of the NINDS epilepsy CDE project. *Epilepsia* 2011; 52(6): 1186-91.

Loring DW, Strauss E, Hermann BP, Barr WB, Perrine K, Trenerry MR, *et al.* Differential neuropsychological test sensitivity to left temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 2008b; 14(3): 394-400.

Luders H, Lesser RP, Hahn J, Dinner DS, Morris HH, Wyllie E, *et al.* Basal temporal language area. *Brain* 1991; 114 (Pt 2): 743-54.

Lutz MT, Clusmann H, Elger CE, Schramm J, Helmstaedter C. Neuropsychological outcome after selective amygdalohippocampectomy with transsylvian versus transcortical approach: a randomized prospective clinical trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45(7): 809-16.

Malikova H, Kramská L, Vojtech Z, Lukavský J, Liscák R. Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy: two years of good neuropsychological outcomes. *Epilepsy Res* 2013; 106(3): 423-32.

Malter MP, Tschampa HJ, Helmstaedter C, Urbach H, von Lehe M, Becker A, *et al.* Outcome after epilepsy surgery in patients with MRI features of bilateral ammon's horn sclerosis. *Epilepsy Res* 2013; 105(1-2): 150-7.

Martens T, Merkel M, Holst B, Bruckner K, Lindenau M, Stodieck S, *et al.* Vascular events after transsylvian selective amygdalohippocampectomy and impact on epilepsy outcome. *Epilepsia* 2014; 55(5): 763-9.

Martin RC, Sawrie SM, Knowlton RC, Bilir E, Gilliam FG, Faught E, *et al.* Bilateral hippocampal atrophy: consequences to verbal memory following temporal lobectomy. *Neurology* 2001; 57(4): 597-604.

McConley R, Martin R, Palmer CA, Kuzniecky R, Knowlton R, Faught E. Rey Osterrieth complex figure test spatial and figural scoring: relations to seizure focus and hippocampal pathology in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008; 13(1): 174-7.

Mikuni N, Miyamoto S, Ikeda A, Satow T, Taki J, Takahashi J, *et al.* Subtemporal hippocampectomy preserving the basal temporal language area for intractable mesial temporal lobe epilepsy: preliminary results. *Epilepsia* 2006; 47(8): 1347-53.

Morino M, Ichinose T, Uda T, Kondo K, Ohfuji S, Ohata K. Memory outcome following transsylvian selective amygdalohippocampectomy in 62 patients with hippocampal sclerosis. *J Neurosurg* 2009; 110(6): 1164-9.

Mouthaan BE, Rados M, Barsi P, Boon P, Carmichael DW, Carrette E, *et al.* Current use of imaging and electromagnetic source localization procedures in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia* 2016; 57(5): 770-6.

Oh YS, Kim HJ, Lee KJ, Kim YI, Lim SC, Shon YM. Cognitive improvement after long-term electrical stimulation of bilateral anterior thalamic nucleus in refractory epilepsy patients. *Seizure* 2012; 21(3): 183-7.

Olivier A. Transcortical selective amygdalohippocampectomy in temporal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci* 2000; 27 Suppl 1: S68-76; discussion S92-6.

Open Science C. PSYCHOLOGY. Estimating the reproducibility of psychological science. *Science* 2015; 349(6251): aac4716.

Osterrieth P. The test of copying a complex figure: A contribution to the study of perception and memory. *Arch Psychol* 1944(30): 286–356.

Paglioli E, Palmi A, Portuguese M, Paglioli E, Azambuja N, da Costa JC, *et al.* Seizure and memory outcome following temporal lobe surgery: selective compared with nonselective approaches for hippocampal sclerosis. *J Neurosurg* 2006; 104(1): 70-8.

Park TS, Bourgeois BF, Silbergeld DL, Dodson WE. Subtemporal transparahippocampal amygdalohippocampectomy for surgical treatment of mesial temporal lobe epilepsy. Technical note. *Journal of Neurosurgery* 1996; 85(6): 1172-6.

Pauli C, Schwarzbald ML, Diaz AP, de Oliveira Thais MER, Kondageski C, Linhares MN, *et al.* Predictors of meaningful improvement in quality of life after temporal lobe epilepsy surgery: A prospective study. *Epilepsia* 2017; 58(5): 755-63.

Quigg M, Broshek DK, Barbaro NM, Ward MM, Laxer KD, Yan G, *et al.* Neuropsychological outcomes after Gamma Knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study. *Epilepsia* 2011; 52(5): 909-16.

Rabin LA, Barr WB, Burton LA. Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: a survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20(1): 33-65.

Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Archives de Psychologie* 1941; 28.

Ridsdale L, Wojewodka G, Robinson E, Landau S, Noble A, Taylor S, *et al.* Characteristics associated with quality of life among people with drug-resistant epilepsy. *J Neurol* 2017; 264(6): 1174-84.

Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4): 512-21.

Schwarzkopf-Streit C. Die Schätzung der Gesamtintelligenz aus Testkurzformen im Intelligenzkonzept nach Wechsler. Hannover, Germany: Doctoral thesis at the Department of Medical Psychology, Medical School 2000.

Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20(1): 11-21.

Sherman E, Wiebe S, Fay-McClymont TB, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, Hernandez-Ronquillo L, *et al.* Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: systematic review and pooled estimates. submitted 2010.

Sherman EM, Wiebe S, Fay-McClymont TB, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, Hernandez-Ronquillo L, *et al.* Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: Systematic review and pooled estimates. *Epilepsia* 2011; 52(5): 857-69.

Sidhu MK, Stretton J, Winston GP, Symms M, Thompson PJ, Koepp MJ, *et al.* Memory fMRI predicts verbal memory decline after anterior temporal lobe resection. *Neurology* 2015; 84(15): 1512-9.

Soble JR, Eichstaedt KE, Waseem H, Mattingly ML, Benbadis SR, Bozorg AM, *et al.* Clinical utility of the Wechsler Memory Scale--Fourth Edition (WMS-IV) in predicting laterality of temporal lobe epilepsy among surgical candidates. *Epilepsy Behav* 2014; 41: 232-7.

Spreen O, & Benton, A. L. Neurosensory Center Comprehensive Examination for Aphasia: Manual of instructions. Victoria, BC: University of Victoria 1977.

St-Laurent M, McCormick C, Cohn M, Misić B, Giannoylis I, McAndrews MP. Using multivariate data reduction to predict postsurgery memory decline in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014; 31: 220-7.

Sterling TD. Publication decisions and their possible effects on inferences drawn from tests of significance - or vice versa. *Journal of the American Statistical Association* 1959; 54(285): 30-4.

Strauss ES, E.; Spreen, O. A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary. Oxford University Press 2006.

Tanriverdi T, Dudley RW, Hasan A, Al Jishi A, Al Hinai Q, Poulin N, *et al.* Memory outcome after temporal lobe epilepsy surgery: corticoamygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2010; 113(6): 1164-75.

Trenerry MR, Jack CR, Jr., Cascino GD, Sharbrough FW, So EL. Bilateral magnetic resonance imaging-determined hippocampal atrophy and verbal memory before and after temporal lobectomy. *Epilepsia* 1996; 37(6): 526-33.

Trimble MR. Cognitive hazards of seizure disorders. *Epilepsia* 1988; 29 Suppl 1: S19-24.

Umfleet LG, Janecek JK, Quasney E, Sabsevitz DS, Ryan JJ, Binder JR, *et al.* Sensitivity and specificity of memory and naming tests for identifying left temporal-lobe epilepsy. *Appl Neuropsychol Adult* 2015; 22(3): 189-96.

Vaz SA. Nonverbal memory functioning following right anterior temporal lobectomy: a meta-analytic review. *Seizure* 2004; 13(7): 446-52.

Vogt VL, Aikia M, Del Barrio A, Boon P, Borbely C, Bran E, *et al.* Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia* 2017a; 58(3): 343-55.

Vogt VL, Delev D, Grote A, Schramm J, von Lehe M, Elger CE, *et al.* Neuropsychological outcome after subtemporal versus transsylvian approach for selective amygdalohippocampectomy in patients with mesial temporal lobe epilepsy: a randomised prospective clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017b.

Vogt VL, Witt JA, Malter MP, Schoene-Bake JC, von Lehe M, Elger CE, *et al.* Neuropsychological outcome after epilepsy surgery in patients with bilateral Ammon's horn sclerosis. *J Neurosurg* 2014; 121(5): 1247-56.

Vojtech Z, Kramská L, Malíková H, Seltenreichová K, Procházka T, Kalina M, *et al.* Cognitive outcome after stereotactic amygdalohippocampectomy. *Seizure* 2012; 21(5): 327-33.

von Rhein B, Nelles M, Urbach H, Von Lehe M, Schramm J, Helmstaedter C. Neuropsychological outcome after selective amygdalohippocampectomy: subtemporal versus transsylvian approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(9): 887-93.

Wechsler D. Wechsler Memory Scale. Manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation 1945.

West S, Nolan SJ, Cotton J, Gandhi S, Weston J, Sudan A, *et al.* Surgery for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(7): CD010541.

West S, Nolan SJ, Newton R. Surgery for epilepsy: a systematic review of current evidence. *Epileptic Disorders* 2016; 18(2): 113-21.

Wilson SJ, Baxendale S, Barr W, Hamed S, Langfitt J, Samson S, *et al.* Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013-2017. *Epilepsia* 2015a; 56(5): 674-81.

Wilson SJ, Saling MM, Lawrence J, Bladin PF. Outcome of temporal lobectomy: expectations and the prediction of perceived success. *Epilepsy Res* 1999; 36(1): 1-14.

Wilson SM, Lam D, Babiak MC, Perry DW, Shih T, Hess CP, *et al.* Transient aphasias after left hemisphere resective surgery. *J Neurosurg* 2015b; 123(3): 581-93.

Witt J-A, Coras R, Schramm J, Becker AJ, Elger CE, Blümcke I, *et al.* Relevance of hippocampal integrity for memory outcome after surgical treatment of mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology* 2015a; 262(10): 2214-24.

Witt JA, Bodner T, Bruckner K, Carlsson G, Frisch S, Fritz NE, *et al.* Is There a Common Basis for Establishing Guidelines for the Neuropsychological Assessment in Epilepsy? A Survey across German Epilepsy Centres. *Epilepsia* 2009; 50: 45-.

Witt JA, Elger CE, Helmstaedter C. Adverse cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy: Each additional drug matters. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015b; 25(11): 1954-9.

Witt JA, Helmstaedter C. Neuropsychology in Epilepsy Part II: Towards an Establishment of Diagnostic Guidelines. *Fortschr Neurol Psyc* 2009; 77(12): 691-8.

Witt JA, Vogt VL, Widman G, Langen KJ, Elger CE, Helmstaedter C. Loss of Autonoetic Awareness of Recent Autobiographical Episodes and Accelerated Long-Term Forgetting in a Patient with Previously Unrecognized Glutamic Acid Decarboxylase Antibody Related Limbic Encephalitis. *Front Neurol* 2015c; 6: 130.

Yasargil MG, Teddy PJ, Roth P. Selective amygdalo-hippocampectomy. Operative anatomy and surgical technique. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1985; 12: 93-123.

Appendix A - Beschreibung des Eigenanteils des Doktoranden an in den in Kooperation erzielten Ergebnissen

1. *Neuropsychological outcome after epilepsy surgery in patients with bilateral Ammon's horn sclerosis (Vogt et al., 2014)*

Folgende Leistungen sind Eigenleistungen der Erstautorin:

Retro- und prospektive Datenerhebung inklusive schriftlicher und telefonischer Rekrutierung der Patienten, statistische Auswertung der Daten, Schreiben der ersten Version des Artikels, Überarbeitung des Artikels nach Rücksprache mit den Ko-Autoren, Einreichen des Artikels, sowie die weitere Überarbeitung des Artikels nach dem Review-Prozess.

2. *Neuropsychological outcome after subtemporal versus transsylvian approach for selective amygdalohippocampectomy in patients with mesial temporal lobe epilepsy - a randomized prospective clinical trial (Vogt et al., 2017b)*

Folgende Leistungen sind Eigenleistungen der Erstautorin:

Retro- und prospektive Datenerhebung, statistische Auswertung der Daten, Schreiben der ersten Version des Artikels, Überarbeitung des Artikels nach Rücksprache mit den Ko-Autoren, Einreichen des Artikels, sowie die weitere Überarbeitung des Artikels nach dem Review-Prozess.

3. *Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe (Vogt et al., 2017a)*

Folgende Leistungen sind Eigenleistungen der Erstautorin:

Entwicklung des ersten Entwurfs der Fragebögen, Weiterentwicklung der Fragebögen nach Rücksprachen mit den Ko-Autoren, prospektive Datenerhebung, statistische Auswertung der Daten, Schreiben der ersten Version des Artikels, Überarbeitung des Artikels nach Rücksprache mit den Ko-Autoren, Einreichen des Artikels, sowie die weitere Überarbeitung des Artikels nach dem Review-Prozess.

Appendix B – Im Rahmen der kumulativen Dissertation eingereichte Publikationen

Vogt VL, Witt JA, Malter MP, Schoene-Bake JC, von Lehe M, Elger CE, Helmstaedter C. (2014). Neuropsychological outcome after epilepsy surgery in patients with bilateral Ammon's horn sclerosis. *J Neurosurg.*;121(5):1247-56.

Vogt VL, Delev D, Grote A, Schramm J, von Lehe M, Elger CE, Witt JA, Helmstaedter C. (2017). Neuropsychological outcome after subtemporal versus transsylvian approach for selective amygdalohippocampectomy in patients with mesial temporal lobe epilepsy - a randomized prospective clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (doi: 10.1136/jnnp-2017-316311).

Vogt VL, Äikiä M, Del Barrio A, Boon P, Borbély C, Bran E, Braun K, Carette E, Clark M, Cross JH, Dimova P, Fabo D, Foroglou N, Francione S, Gersamia A, Gil-Nagel A, Guekht A, Harrison S, Hecimovic H, Heminghyt E, Hirsch E, Javurkova A, Kälviäinen R, Kavan N, Kelemen A, Kimiskidis VK, Kirschner M, Kleitz C, Kobulashvili T, Kosmidis MH, Kurtish SY, Lesourd M, Ljunggren S, Lossius MI, Malmgren K, Mameniskienė R, Martin-Sanfilippo P, Marusic P, Miatton M, Özkara Ç, Pelle F, Rubboli G, Rudebeck S, Ryvlin P, van Schooneveld M, Schmid E, Schmidt PM, Seeck M, Steinhoff BJ, Shavel-Jessop S, Tarta-Arsene O, Trinkka E, Viggedal G, Wendling AS, Witt JA, Helmstaedter C; E-PILEPSY consortium. (2017). Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia*. 58(3):343-355.