

Hirnstrukturelle Veränderungen bei Transienter Globaler Amnesie (TGA) -
Eine Voxel-basierte morphometrische Untersuchung

Stefan Johannes Linder

Neurologische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Conrad)

Hirnstrukturelle Veränderungen bei Transienter Globaler Amnesie (TGA) -
Eine Voxel-basierte morphometrische Untersuchung

Stefan Johannes Linder

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. D. Sander
2. Univ.-Prof. Dr. B. Conrad

Die Dissertation wurde am 23.02.2005 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 15.06.2005 angenommen.

Meiner geliebten Moni
Meiner wunderbaren Mutter
und
Meinen lieben Schwestern Uli und Gabi

In Dankbarkeit gewidmet

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	6
2 Grundlagen	8
2.1 Transiente globale Amnesie	8
2.1.1 Epidemiologie	8
2.1.2 Definition, Klinik und diagnostische Kriterien	8
2.1.3 Präzipitierende Faktoren der TGA	10
2.1.4 Differentialdiagnosen der TGA	10
2.1.5 Ätiologie	11
2.1.6 Pathomechanismus	14
2.2 Voxel-basierte Morphometrie	16
2.2.1 Allgemeines	16
2.2.2 Bisherige Studienlage	16
3 Fragestellung	18
4 Material und Methodik	20
4.1 Patienten und Kontrollpersonen	20
4.2 Statistische Datenanalyse	20
4.3 Bildgebung	21
4.4 Bildweiterverarbeitung und morphometrische Analyse	22
5 Ergebnisse	28
5.1 Statistische Daten	28
5.2 Morphometrische Analyse	29
5.2.1 Ergebnisse ohne Modulation	29
5.2.1.1 Zunahme an grauer Substanz	29
5.2.1.2 Abnahme an grauer Substanz	31
5.2.2 Ergebnisse mit Modulation	32
5.2.2.1 Zunahme an grauer Substanz	32
5.2.2.2 Abnahme an grauer Substanz	34
6 Diskussion	35
6.1 Nachweis hirnstruktureller Unterschiede	35
6.1.1 Frontallappen	35
6.1.2 Limbischer Lappen	36
6.1.3 Temporallappen	36
6.1.4 Kleinhirn	37

6.1.5	Clastrum	37
6.2	Erläuterungen zur A-priori-Hypothese	38
6.2.1	Das deklarative Gedächtnis	38
6.2.2	Pathogenese organisch amnestischer Syndrome	40
6.2.3	Pathogenetisches Erklärungsmodell der TGA	41
6.2.4	Ergebnisse anderer bildgebender Studien bei TGA	43
6.3	Interpretation der Ergebnisse	46
6.3.1	Hirnstrukturelle Unterschiede als Triggerfaktoren bei der Pathogenese der TGA	46
6.3.2	Hirnstrukturelle Unterschiede ohne Bedeutung für die Pathogenese der TGA	47
6.3.3	Hirnstrukturelle Unterschiede als Folge der TGA	49
6.3.4	Kritische Beurteilung der Methode hinsichtlich der Fragestellung.	51
7	Zusammenfassung	53
8	Literaturverzeichnis	55
9	Anhang	65
9.1	Anamnesebogen	65
10	Danksagung.....	67
11	Lebenslauf	68

Abkürzungsverzeichnis

CT: Computertomographie

DBM: Deformations-basierte Morphometrie

DICOM: digital imaging and communications in medicine

DW-MRI: diffusion-weighted magnetic resonance imaging

EEG: Elektroenzephalographie

EKG: Elektrokardiographie

fMRI: functional magnetic resonance imaging

HERA: hemispheric encoding retrieval asymmetry

HMPAO: Hexamethylpropylenaminoxid

KHK: koronare Herzkrankheit

KZG: Kurzzeitgedächtnis

LZG: Langzeitgedächtnis

MPRAGE: magnetization prepared rapid gradient echo

MRI: magnetic resonance imaging

MR-Bild(-er): Magnetresonanztomographie-Bild(-er)

PET: Positronen Emissions Tomographie

PFO: persistierendes Foramen ovale

rCBF: regionaler zerebraler Blutfluss

rCMRO₂: regionale zerebrale Metabolisierungsrate von Sauerstoff

RR: Symbol für den – mit dem Riva/Rocci Apparat gemessenen – Blutdruck

SPEPT: Single Photon Emissions Computer Tomographie

SPM: statistical parametric mapping software

TBM: Tensor-basierte Morphometrie

TEA: transiente epileptische Amnesie

TIA: transiente ischämische Attacke

TGA: transiente globale Amnesie

VBM: Voxel-basierte Morphometrie

1 Einleitung

Das Krankheitsbild einer temporären und ausschließlichen Gedächtnisstörung bei ansonsten gesunden Erwachsenen wurde zum ersten Mal 1956 von Bender in seinem Originalbericht über ein „syndrome of isolated episode of confusion with amnesia“ (Bender, 1956) erwähnt und fasziniert seitdem die neurologische Gemeinschaft. Im gleichen Jahr berichteten auch Guyotat und Courjon von diesem Syndrom und gaben ihm den Namen „l'ictus amnesique“, ein Terminus der v.a. in der französischen Literatur Verbreitung fand (Guyotat, 1956). Fisher und Adams beschrieben 1964 erstmals anhand von 18 Patienten detailliert und bis heute gültig die Phänomenologie der Attacken und prägten den beschreibenden Begriff der „transienten globalen Amnesie“ (TGA) (Fisher, 1964).

Die TGA als eigene symptomatische Entität wurde also von Fisher und Adams eingeführt, um ein klinisches Syndrom zu beschreiben, welches durch einen abrupten Beginn und eine anterograde Amnesie charakterisiert ist, für gewöhnlich von wiederholtem Fragestellen begleitet wird und hauptsächlich bei Älteren auftritt (Hodges, 1990a). Gründe für die im Vergleich zu anderen Gedächtnisstörungen relativ junge Definition der TGA liegen wohl in der Tatsache, dass erst jetzt immer mehr Menschen in ein Alter kommen, in dem die TGA gehäuft auftritt, und dass ein präzise arbeitendes Arbeitsgedächtnis für den Durchschnittsmenschen heute essentieller ist als früher (Markowitsch, 1990).

Von den Originalautoren wurde die Diagnose TGA sehr strikt in ihrer Anwendung behandelt. Da jedoch lange Zeit keine allgemeingültigen Kriterien für die Diagnosestellung etabliert waren, schlug Caplan 1985 Kriterien vor, die heute generell akzeptiert sind (Hodges, 1990a). Diese beinhalten, dass der Begriff TGA zum einen nur bei Patienten, die keine aktive Epilepsie oder ein frisches Schädel-Hirn-Trauma aufweisen, und zum anderen nur für Attacken einer maximal 24 Stunden andauernden definitiven Amnesie ohne Bewusstseinsstörung, fokale neurologische Symptome oder epileptische Merkmale Anwendung finden soll (Caplan, 1985).

Während der Terminus TGA somit eindeutige Aussagen über das klinische Bild der Gedächtnisstörung macht, sagt er nichts über deren Ätiologie und Pathogenese aus (Hodges, 1990a). Gerade auf die Ätiologie und Pathogenese der TGA fokussiert sich jedoch das wissenschaftliche Interesse, um durch ihr genaueres Verständnis Rückschlüsse auf die Anatomie und Physiologie des menschlichen Gedächtnisses im Allgemeinen zu gewinnen (Caplan, 1990).

Konnte in kasuistischen Einzelberichten eine spezifische Ätiologie der TGA plausibel gemacht werden, so ist bis heute die Mehrzahl der Fälle von TGA als spontan auftretend und kryptogen zu betrachten (Pillmann, 1998). Dem äußerst einheitlichen Krankheitsbild, d.h. der symptomatischen Übereinstimmung der TGA, steht somit eine ätiologische Ungewissheit und Vielfalt gegenüber (Pillmann, 1998).

Auch die der TGA zugrundeliegende Pathogenese ist letztlich noch nicht geklärt. Allgemeiner Konsens besteht darüber, dass die amnestische Störung von einer vorübergehenden Dysfunktion der Strukturen herrührt, die an der Verarbeitung frischer episodischer Gedächtnisinhalte mitwirken (Hodges, 1989) (Lewis, 1998) (Kopelman, 2002).

Ziel dieser Studie ist es aufzuzeigen, ob sich in diesen gedächtnisrelevanten Strukturen strukturelle Unterschiede zwischen Patienten mit abgelaufener TGA und Gesunden nachweisen lassen, die eine Triggerfunktion bei der Pathogenese der TGA ausüben könnten. Zu diesem Zweck wurde die Methode der Voxel-basierten Morphometrie angewandt. Diese führt anhand hochaufgelöster MR-Bilder einen voxelweisen Vergleich regionaler morphometrischer Effekte durch und kann so Hirnstrukturveränderungen zwischen zwei alters- und geschlechtsgematchten Kollektiven identifizieren (Good, 2000b) (May, 1999).

2 Grundlagen

2.1 Transiente globale Amnesie

2.1.1 Epidemiologie

Die TGA ist eine Krankheit, die zu 75% in der Altersspanne von 50 bis 69 Jahren auftritt und Frauen und Männer annähernd gleich häufig betrifft. Das Durchschnittsalter der Patienten wird mit 60,7 Jahren angegeben. Attacken vor dem 40. Lebensjahr sind sehr selten (Caplan, 1990).

Beinhaltete Benders erstmalige Beschreibung des Syndroms das Vorkommen nur einer einzigen Episode (Bender, 1956), so wurde in späteren Berichten über die TGA bald klar, dass Rezidive durchaus auftreten und es bei einigen Patienten wohl auch zu multiplen Attacken kommt. In einer von Caplan vorgestellten Serie von 990 Patienten traten bei 84% nur eine und bei 16% der Patienten mehr als eine Attacke auf (Caplan, 1990).

Die Daten über die jährliche Inzidenz der TGA schwanken in verschiedenen Studien erheblich. Bezifferten z.B. Hodges und Warlow die jährliche Inzidenz der TGA mit 2 von 100.000 (Hodges, 1990b), so wurde in Rochester, Minnesota, USA, die jährliche Inzidenz mit 5,2 von 100.000 pro Jahr angegeben (Miller, 1987). Eine in Finnland durchgeführte Studie ermittelte mit einer jährlichen Inzidenz von 10 von 100.000 noch höhere Werte (Koski, 1990). Die Prävalenz der erstmals von Corston und Godwin-Austen beschriebenen familiären TGA (Corston, 1982) wird dabei von Hodges und Warlow auf 2% geschätzt (Hodges, 1990b).

2.1.2 Definition, Klinik und diagnostische Kriterien

Bei der TGA handelt es sich um eine vorübergehende, selbstlimitierende isolierte Störung des retro- und anterograden Gedächtnisses für neue Informationen ohne sonstige neurologische Symptome. Die isolierte amnestische Episode zeigt einen akuten Beginn, erstreckt sich in der Regel über einen Zeitraum von 1-12 Stunden (Hodges, 1991) und muss definitionsgemäß innerhalb von 24 Stunden abgeklungen sein, ohne andauernde Gedächtnis- oder andersartige neuropsychologische Defizite zu hinterlassen (Berlit, 1999) (Caplan, 1990). Zu Beginn der Attacke kommt es meist zu einer abrupt einsetzenden Veränderung des Ausdrucks und Verhaltens. Die meisten Patienten fallen durch wiederholtes Fragestellen vornehmlich über die Tageszeit, die gegenwärtige Beschäftigung und den momentanen Aufenthaltsort auf (Caplan, 1985). In der neurologischen Untersuchung zeigten sich eine normale motorische und sensorische Funktion sowie regelrechte Reflexe und eine intakte

Sprache (Caplan, 1990). Auch komplexe früher erlernte technische Fertigkeiten wie Steuern eines Fahrzeuges oder Kochen können von den Patienten durchgeführt werden (Fisher, 1964) (Ghidoni, 1988) (Caplan, 1990), was beweist, dass das nichtdeklarative Gedächtnis während der Attacke unversehrt ist (Hodges, 1998). Ebenso sind wichtige Daten der persönlichen Identität erhalten. Demgegenüber können erhaltene Informationen zwar unmittelbar, jedoch nicht mehr nach einer Zeitspanne von ca. 30 Sekunden wiederholt werden (Caplan, 1990). Während das Arbeitsgedächtnis also intakt ist (Hodges, 1998), liegt eine Störung der Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte vor (Caplan, 1990). Zusätzlich zu der Unfähigkeit des Bildens neuer deklarativer Gedächtnisinhalte haben die Patienten während der Attacke immer auch eine unterschiedlich ausgeprägte retrograde Amnesie (Caffarra, 1981). Mit Abklingen der Attacke verschwindet die retrograde Amnesie teils rasch, teils in graduellen Abstufungen, mitunter auch selektiv oder ungleichmäßig, so dass meist keine oder eine nur sehr kurze Periode der retrograden Amnesie persistiert. Für den Zeitraum der Attacke jedoch haben alle Patienten eine permanent andauernde Amnesie (Caplan, 1990).

TGA ist somit ein diagnostischer Begriff, der eine selbstlimitierende Episode mit abruptem Beginn beschreibt, während der die Patienten wach und ansprechbar bleiben, unversehrte sprachliche Funktionen behalten, aber erhebliche Probleme im Bilden neuer deklarativer Gedächtnisinhalte und der Wiedergabe soeben geschehener Ereignisse haben. Nach der Attacke erreichen Gedächtnis und andere intellektuelle Funktionen wieder das Ausgangsniveau.

Die TGA hat kein morphologisches Korrelat in der konventionellen MRI Technik (T1, T2 und protonengewichtet) und auch das EEG ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle normal (Strupp, 1998). Apparative Untersuchungsmethoden, mit denen man das Vorliegen einer TGA verifizieren könnte, sind bislang nicht bekannt.

Caplan schlägt sieben, inzwischen allgemein anerkannte Kriterien vor, die bei der Diagnosestellung einer TGA erfüllt sein müssen: 1) Anwesenheit eines Augenzeugen für die meiste Zeit der Attacke, der Auskunft über den Zustand des Patienten während der TGA geben kann; 2) Eindeutiges Vorliegen einer anterograden Amnesie; 3) Bewusstseins- eintrübung und Verlust der Orientierung zur Person gelten als Ausschlusskriterien. Die kognitive Beeinträchtigung darf sich nur auf die Amnesie beschränken. Jegliche Form von Aphasie und Apraxie führen zum Ausschluss der Diagnose TGA. 4) Begleitende fokalneurologische Symptome oder funktionell relevante Herdzeichen dürfen nicht vorhanden sein. 5) Merkmale von Epilepsie dürfen nicht anwesend sein. 6) Die Attacke muss sich innerhalb von 24 Stunden wieder komplett zurückbilden. 7) Patienten, die vor kurzem ein Schädel-Hirn-Trauma erlitten

haben, eine medikamentös behandelte Epilepsie aufweisen oder in den letzten zwei Jahren einen epileptischen Anfall hatten, sind von der Diagnosestellung einer TGA ausgeschlossen (Caplan, 1985).

2.1.3 Präzipitierende Faktoren der TGA

Etwa die Hälfte aller TGA's tritt spontan auf. In den übrigen Fällen gehen der Symptomatik Situationen voraus, die als Auslöser in Frage kommen (Caplan, 1990) (Rösler, 1999). Diese lassen sich in einige häufige Typen unterteilen: 1) emotionaler Stress (Fisher, 1982), 2) Schmerz (Fisher, 1982) (Fisher, 1964) (Miller, 1987), 3) Angiographie (Cochran, 1982), 4) Geschlechtsverkehr (Fisher, 1982) (Fisher, 1964), 5) physische Aktivität (Miller, 1987) (Klötzsch, 1996), 6) Untertauchen in kaltem Wasser (Godlewski, 1968) (Martin, 1970), 7) heiß Baden oder Duschen (Miller, 1987) (Caplan, 1985), 8) Fahren eines Kraftfahrzeuges (Caplan, 1985), 9) andere auslösende Faktoren (Caplan, 1990). Als allen präzipitierenden Faktoren zugrundeliegendes gemeinsames Leitmotiv werden abrupte Veränderungen der physischen Anstrengung, der atmosphärischen Umgebung oder der Gefühlslage angesehen, welche eine Stimulation des autonomen Nervensystems bzw. eine hormonelle Reaktion hervorrufen (Caplan, 1990) (Fisher, 1982).

2.1.4 Differentialdiagnosen der TGA

Während sich die Diagnose einer alkohol- und drogeninduzierten sowie der posttraumatischen Amnesie meist eindeutig aus der Anamnese ergibt, soll hier nur kurz auf die wesentlichen diagnostischen Unterschiede der psychogenen Amnesie und der epileptischen Anfälle mit Amnesie im Vergleich zur TGA eingegangen werden:

Psychogene Amnesie

Die psychogene Amnesie betrifft v.a. junge Erwachsene mit auffälligem persönlichem oder sozialem Hintergrund meist in extremen Stresssituationen wie Krieg oder Trauerfällen. Sie erstreckt sich dabei in der Regel auf mehrere Tage bis Monate, wobei die persönliche Identität meist verloren ist. Die Gedächtnisstörung ist durch eine extensive alle Lebensperioden umfassende retrograde Amnesie charakterisiert. Eine anterograde Amnesie fehlt im Allgemeinen (Hodges, 1991).

Epileptischer Anfall

Amnesie für Ereignisse während und unmittelbar nach einem generalisierten oder komplex-partialen Anfall ist die Regel, aber in den meisten Fällen sind die epileptischen Phänomene prominent und der Anfall nur von kurzer Dauer, so dass sich keine Probleme bei der Diagnoseerhebung ergeben (Hodges, 1991).

Besonders hingewiesen sei in diesem Zusammenhang nur auf die transiente epileptische Amnesie (TEA), ein von Kapur geprägter Terminus, der eine Minderheit von TGA-Anfällen beschreibt, deren zugrundeliegende Ursache wahrscheinlich in einer Epilepsie besteht (Kapur, 1990) (Kopelman, 2002). Das Auftreten multipler kurz dauernder TGA-Episoden bedeutet dabei eine hohe Wahrscheinlichkeit einer Epilepsieentwicklung (Hodges, 1990b), so dass davon auszugehen ist, dass diese Attacken selbst keine „reine“ TGA, sondern schon maskierte epileptische Anfälle sind (Hodges, 1990b). Die epileptische Basis dieser Störungen kann mittels Schlaf-EEG diagnostiziert werden (Kopelman, 1994).

2.1.5 Ätiologie

Verschiedene Ätiologien wie transiente ischämische Attacke (TIA), Epilepsie, Migräne, venöse Ischämie und ein persistierendes Foramen ovale (PFO), die vermeintlich zum Zustandekommen einer TGA beitragen, werden und wurden diskutiert (Fujii, 1990). Konnte für einzelne Fälle ein überzeugender Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer TGA und einem dieser spezifischen Krankheitsbilder hergestellt werden, so ist bis heute die Ätiologie für die überwiegende Mehrzahl der TGA-Episoden ungewiss (Pillmann, 1998). Im Folgenden sollen die am häufigsten vertretenen Hypothesen kurz vorgestellt werden.

Zerebrale Ischämie

Eine lange favorisierte Hypothese war, dass die TGA-Episoden aus einer zerebralen Ischämie resultieren und so Folge einer okklusiven zerebrovaskulären Störung sind. Verfechter dieser Ansicht suchten Unterstützung im epidemiologischen Nachweis einer signifikant erhöhten Prävalenz zerebrovaskulärer Risikofaktoren bei TGA-Patienten (Caplan, 1990).

Verschiedene groß angelegte Studien zeigten jedoch, dass diese Risikofaktoren bei Patienten mit genau definierter TGA nicht überrepräsentiert sind (Hodges, 1990a) (Caplan, 1990) (Pantoni, 2000), so dass laut Hodges et al. auf der Basis dieser Ergebnisse eine zerebrovaskuläre Genese der TGA zumindest für den Großteil zuverlässig ausgeschlossen werden kann (Hodges, 1990a).

In der jüngsten Vergangenheit wird der Hypothese der zerebralen Ischämie als einer der TGA zugrundeliegende Ätiologie allerdings wieder vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt. So konnte Sedlacek et al. bei TGA-Patienten ca. 48 Stunden nach Auftreten der Symptomatik mittels DW-MRI punktuelle hyperintense Läsionen in der lateralen hippokampalen Formation (pes und fimbria hippocampi) nachweisen, deren geringe Größe neben dem Fehlen eines Umgebungsödems eine ischämische Genese der Läsion nachhaltig nahelegt (Sedlacek, 2004).

Epilepsie

Einige Autoren sehen epileptische Mechanismen, die das hippokampale-diencephalische System betreffen, als eine verbreitete Ursache für eine TGA an. Der schlagartige Beginn, die Reversibilität der Symptome und die Ähnlichkeiten mit „rein amnestischen“, also selektiv das Gedächtnis betreffenden, Anfällen scheinen diese Hypothese zu untermauern (Fujii, 1990) (Pantoni, 2000).

Überzeugende Gegenargumente eines epileptischen Ursprungs der TGA sind jedoch neben der gewöhnlich kürzeren Dauer und höheren Rezidivrate epileptischer Amnesien (Fujii, 1990) auch die Abwesenheit epileptischer Merkmale, die fehlende Anfallsaktivität im EEG während der Episode sowie die mittels PET nicht nachweisbaren fokalen Abnormalitäten im Temporalappen und Thalamus zwischen den Episoden (Fujii, 1990) (Pantoni, 2000). Ist somit für das Gros der TGA-Attacken eine Epilepsie als zugrundeliegende Ursache unwahrscheinlich, so sei hier nochmals auf die in Kapitel 2.1.4 besprochenen TEA-Episoden hingewiesen, eine Untergruppe von TGA-Anfällen, die vermutlich maskierte epileptische Anfälle sind und eine kurze Dauer und hohe Rezidivrate aufweisen (Hodges, 1990b).

Migräne

Die Beobachtung, dass bei einigen TGA-Patienten migränetypische Begleitphänomene wie Schwindel und Erbrechen auftreten, die Tatsache, dass die Migräne als einziger Faktor mit einem signifikant erhöhten Risiko des Auftretens einer TGA assoziiert ist (Hodges, 1990a) (Melo, 1992), der Bericht über eine manifeste Amnesie während einer Migräneattacke (de Fine Olivarius, 1979) sowie eine Reihe klinischer Parallelen wie Auslösung durch äußere Faktoren oder Reversibilität der Symptomatik (Caplan, 1981) führte einige Autoren zu der Ansicht, dass eine TGA-Migräne-Verbindung z.B. im Sinne einer migränösen vasomotorischen Dysfunktion besteht (Pantoni, 2000) (Hodges, 1990a).

Gegen eine Interpretation der TGA als Migräneäquivalent spricht jedoch, dass die Migräne bevorzugt bei Frauen jüngeren bis mittleren Alters auftritt, während der Inzidenzspitzen der

TGA im hohen Lebensalter liegt und beide Geschlechter gleich häufig betroffen sind. Zudem ist die Rezidivrate der TGA im Gegensatz zur Migräne gering und auch nur bei einer Minderheit der TGA-Patienten ist eine Migräne vorliegend, so dass zusammenfassend keine kausale Verbindung zwischen Migräne und (zumindest) der Mehrheit der TGA-Fälle postuliert werden kann (Hodges, 1990a) (Pantoni, 2000).

Venöse Ischämie

Wie in Kapitel 2.1.3 erwähnt, ist die TGA häufig mit präzipitierenden Faktoren vergesellschaftet. Diese können über ein valsalvaähnliches Atemmuster zu einem passager erhöhten zentralvenösen Druck führen (Lewis, 1998). Ist dieser hoch genug, so kann eine zerebralvenöse Ischämie bilateraler diencephalischer und hippokampaler Strukturen hervorgerufen werden und konsekutiv eine selektive Störung von Gedächtnisstrukturen resultieren, die Ursache einer TGA sein kann (Lewis, 1998). Das relativ seltene Auftreten einer TGA erklärt Lewis u.a. damit, dass eine erhöhte Anfälligkeit bei gesteigertem intrathorakalem Druck eine zerebralvenöse Ischämie zu entwickeln, an das Vorhandensein bestimmter Varianten der zerebralvenösen und -arteriellen Anatomie bzw. einer Insuffizienz der Jugularvenenklappen gebunden ist (Lewis, 1998). Untersuchungen von Sander et al. sowie Akkawi et al. konnten bei TGA-Patienten ein höheres Maß an Jugularklappeninsuffizienz nachweisen und somit diese Hypothese stützen (Sander, 2000) (Akkawi, 2003).

Persistierendes Foramen ovale

Klötzsch et al. stellte aufgrund einer von ihm nachgewiesenen signifikant erhöhten Prävalenz eines persistierenden Foramen ovale bei TGA-Patienten die Hypothese auf, dass im Zusammenhang mit den gehäuft einer TGA vorangehenden valsalvaähnlichen-Aktivitäten die TGA durch paradoxe embolische Ereignisse mit nachfolgender temporobasaler Ischämie verursacht wird (Klötzsch, 1996). Er stellte diese Hypothese wenige Jahre später jedoch selbst wieder in Frage, weil er es für wenig wahrscheinlich hielt, dass paradoxe Embolien ein solch monomorphes und immer passageres neurologisches Defizit auslösen (Klötzsch, 2002).

2.1.6 Pathomechanismus

Der Pathomechanismus der TGA ist letztlich noch nicht geklärt. Wie das klinische Bild der TGA nahelegt und neuropsychologische Testungen bestätigen, ist die TGA durch eine selektive temporäre Verschlechterung des deklarativen Gedächtnisses gekennzeichnet, die sich in einer unterschiedlich ausgeprägten und zeitlich abgestuften retrograden Amnesie sowie einer hochgradig anterograden Amnesie manifestiert (Hodges, 1989) (Kritchevsky, 1989) (Hodges, 1994). Aufgrund der Gleichzeitigkeit der Störung des Abrufs noch nicht vollständig konsolidierter episodischer Gedächtnisinhalte sowie der Beeinträchtigung der Konsolidierung neuer episodischer Gedächtnisinhalte vermuten Hodges und Warlow den einheitlichen Pathomechanismus der TGA in der Unterbrechung des Datentransfers episodischer Gedächtnisinhalte in und aus der Langzeitspeicherung bzw. in der Dysfunktion von Strukturen, die an der Verarbeitung episodischer Gedächtnisinhalte mitwirken (Hodges, 1989). Da dem limbisch-hippokampalen System sowohl bei der Formierung der Langzeitspeicherung als auch beim Transfer vom Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis eine Schlüsselrolle zugerechnet wird (Markowitsch, 2000) (Pritzel, 2003), gehen viele Autoren übereinstimmend davon aus, dass die TGA durch eine passagere Funktionsstörung der mediobasalen Temporallappenanteile unter Einschluss der Hippokampi bedingt ist (Hodges, 1989) (Kritchevsky, 1989) (Lewis, 1998) (Pillmann, 1998) (Kopelman, 2002).

Auf einige pathophysiologische Erklärungsmodelle, die diese Dysfunktion bedingen könnten, soll kurz eingegangen werden.

Erhöhte Vulnerabilität des limbisch-hippokampalen Systems

Wie oben dargestellt besteht weitgehender Konsens, dass die TGA einem Symptommuster entspricht, das bei einem passageren Ausfall des limbisch-hippokampalen Systems zu erwarten ist. Dieser pathogenetischen Einheitlichkeit steht jedoch eine heterogene Ätiologie gegenüber (Pillmann, 1998). Laut Pillmann ist es nun naheliegend eine besondere Vulnerabilität des limbisch-hippokampalen Systems anzunehmen, welche die unter bestimmten Umständen auftretende Dysfunktion erklären könnte (Pillmann, 1998). Offen ist jedoch, ob die Ursache dieser Vulnerabilität auf Ebene der einzelnen Neurone und deren Metabolismus zu suchen ist oder ob es sich um eine funktionelle Labilität des limbisch-hippokampalen Neuronensystems selbst und seiner Verschaltungen handelt (Pillmann, 1998).

Spreading depression

Die Leão Spreading depression ist ein Phänomen, das aus einer graduellen Ausbreitung einer neuronalen Depolarisationswelle mit nachfolgender neuronaler Depression entlang des Kortex besteht (Leão, 1944). Sie wird mitunter als Ursache für die migränöse Aura angesehen (Lauritzen, 1994), kann vermeintlich u.a. durch intensive emotionale oder sensorische Stimuli mit konsekutiv erhöhter Glutamatfreisetzung ausgelöst werden (Olesen, 1986) und im Experiment bei Auftreten im Hippokampus eine Amnesie hervorrufen (Hodges, 1990a). Um die Verbindung zu dem signifikant erhöhten Auftreten von Migräne bei TGA-Patienten einerseits und zu den vorangehenden stressreichen „trigger-events“ andererseits herzustellen, schenkt man der von Olesen und Jorgensen erstmals in die Debatte eingebrachten Hypothese einer Spreading depression des hippokampalen Metabolismus als zugrundeliegendem Pathomechanismus der TGA heute wieder vermehrt Aufmerksamkeit (Olesen, 1986) (Hodges, 1998).

Während einige DW-MRI und PET Studien diese These stützen (Berlit, 1999) (Strupp, 1998) konnten andere bildgebende Arbeiten keine Hinweise für eine Spreading depression während der TGA finden (Gass, 1999) (Huber, 2002). Auch hält sich die Spreading depression, die bislang lediglich bei Nagetieren überzeugend nachgewiesen worden ist, nicht an Gefäßterritorien und kann somit nicht erklären, warum bei einer TGA keine weiteren neurologischen Defizite auftreten (Röther, 2000).

Psychogene Auslöser und Veränderung der kleinen Gefäße

Die Tatsache, dass die körperliche Untersuchung, Labortests und die apparative Zusatzdiagnostik bei Patienten mit TGA unauffällig sind und die TGA eine exzellente Prognose hat, veranlasste erstmals Bender zu der Überlegung, dass der TGA eher funktionelle als organische Mechanismen zugrunde liegen (Bender, 1956). Aufgrund der Beobachtung, dass darüberhinaus viele TGA-Patienten ein ängstliches und agoraphobisches psychisches Wesensprofil aufweisen, die TGA häufig in Phasen körperlicher Anstrengung oder emotionaler Erregung auftritt (Guyotat, 1956) (Fisher, 1982) (Hodges, 1990b) (Melo, 1992) und mitunter mit Begleitsymptomen einer Panikattacke wie Schwindel und Schreckhaftigkeit einhergeht, griff Pantoni et al. diesen Gedanken wieder auf und formulierte eine alternative Hypothese über die Pathogenese der TGA (Pantoni, 2000). Diese besagt, dass TGA-Patienten während emotionaler oder physischer Belastung prädisponiert sind zu hyperventilieren und aufgrund der daraus entstehenden temporären CO₂-Reduktion mit konsekutiver Veränderung der regionalen Hirndurchblutung ein amnestisches Syndrom erleiden (Pantoni, 2000). Den

Umstand, dass die TGA besonders in höherem Alter auftritt, schreibt Pantoni et al. dabei einer altersbedingten Veränderung der kleinen Gefäße sowie der von Sakashita et al. nachgewiesenen abnormalen vasoreaktiven Reaktion bei TGA Patienten zu (Sakashita, 1997) (Pantoni, 2000).

2.2 Voxel-basierte Morphometrie

2.2.1 Allgemeines

Der große Fortschritt in der Gedächtnisforschung der letzten Dekade wurde u.a. durch den Einsatz neuer Technologien wie MRI und PET zur Untersuchung der Anatomie und Funktion an lebenden Individuen möglich (Zola-Morgan, 1993). Durch den Einsatz von MRI konnten detaillierte Informationen über die anatomischen Veränderungen von Menschen mit Gedächtnisstörungen gewonnen werden (Zola-Morgan, 1993).

Die computergestützte Neuroanatomie ist nun eine neue neuroradiologische Methode, die erlaubt Gestalt und neuroanatomische Konfiguration verschiedener Gehirne objektiv zu erfassen (Good, 2001a). Sie umfasst drei Techniken: Die Voxel-basierte Morphometrie (VBM), die neuroanatomische Unterschiede durch direkten Vergleich von einzelnen Voxeln darstellt, die Deformations-basierte Morphometrie (DBM), welche Informationen zu globalen Unterschieden bezüglich der Gehirnform bereitstellt, und die Tensor-basierte Morphometrie (TBM), die lokale Unterschiede in der Form des Gehirns analysiert (Good, 2001a).

2.2.2 Bisherige Studienlage

Die VBM, die 1995 von J. Ashburner und K. Friston eingeführt wurde, führt einen voxelweisen Vergleich lokaler Konzentrationen oder Volumina von grauer Substanz zwischen zwei Gruppen durch und ist somit in der Lage durch Ermittlung eines Durchschnittswertes mehrerer Personen subtile anatomische Strukturen und Veränderungen in der Dichte oder im Volumen der grauen Substanz zu detektieren (May, 1999) (Ashburner, 2000) (Ashburner, 2001). Durch VBM können anhand hochaufgelöster MRI-Bilder, die in einem gemeinsamen stereotaktischen Raum registriert wurden, strukturelle Unterschiede des Gehirns ermittelt werden, welche durch ein konventionelles MRI nicht dargestellt werden können. Zusammenfassend ist die VBM eine leistungsstarke, vollautomatisierte, das gesamte Gehirn einbeziehende und vom Untersucher unabhängige, objektive, morphometrische Methode zur Evaluierung der menschlichen Hirnstruktur in vivo und hat eine wichtige Bedeutung bei der

Erforschung struktureller Korrelate von Krankheiten und interindividueller Differenzen (Good, 2001b) (May, 1999).

In einer beträchtlichen Anzahl von Voxel-basierten morphometrischen Studien konnten bei verschiedenen Erkrankungen wie z.B. Schizophrenie (Wright, 1995), angeborenen Sprachstörungen (Vargha-Khadem, 1998), therapieresistenter unipolarer Depression (Shah, 1998), Autismus (Abell, 1999), Epilepsie (Woermann, 1999) Cluster-Kopfschmerz (May, 1999), Narkolepsie (Draganski, 2002) und Restless-legs-Syndrom (Etgen, 2003) hirnstrukturelle Veränderungen nachgewiesen werden.

Der Effekt von Händigkeit und Alter auf die Morphologie des Gehirns wurde in zwei umfangreichen Voxel-basierten morphometrischen Studien von Good untersucht (Good, 2001b) (Good, 2001c). Dabei wurden Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht, nicht aber von der Händigkeit festgestellt (Good, 2001b) (Good, 2001c).

Morphometrische Studien des Gehirns wurden schon vor der Einführung der VBM durchgeführt wie z.B. über Schizophrenie, Autismus oder Dyslexie (Ashburner, 2000). Die morphometrischen Untersuchungen in diesen Studien betreffen oft Regionen, die eindeutig und einfach zu definieren sind, wie z.B. den Hippokampus oder die Ventrikel. Es gibt aber eine Vielzahl morphometrischer Kennzeichen, die sich überlagern können und dadurch schwieriger zu identifizieren sind (Ashburner, 2000).

Der Fortschritt durch VBM liegt nun darin, dass die Methode durch den Untersucher nicht beeinflusst werden kann, indem er sein Augenmerk auf eine bestimmte Struktur im Gehirn richtet. Die VBM-Methode ist nicht a priori auf eine „region of interest“ beschränkt und liefert so eine umfassende, gleichförmige und objektive Bewertung anatomischer Unterschiede des gesamten Gehirns (Ashburner, 2000).

Nachteilig ist, dass die VBM von einem guten Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz abhängig ist, was gerade im Hirnstamm und in den Basalganglien ein Problem darstellt (Ashburner, 2000) (Good, 2001b). Außerdem ist mit dieser Methode keine Aussage über die Zytoarchitektur, Funktionalität oder Histochemie einer bestimmten Region möglich.

3 Fragestellung

Wie oben dargestellt ist sowohl die Ätiologie als auch die Pathogenese der TGA bis heute trotz zahlreicher Hypothesen letztlich unklar. Allerdings ist zu verzeichnen, dass die Mehrheit der Autoren von einer transienten bilateralen Dysfunktion des limbisch-hippokampalen Kreislaufes als ursächlichem Pathomechanismus ausgehen.

Die erhöhte Anfälligkeit, unter bestimmten Umständen eine TGA zu entwickeln, könnte dabei auf einer erhöhten Vulnerabilität des limbisch-hippokampalen Systems beruhen (Pillmann, 1998). Dabei ist nicht bekannt, ob das Korrelat dieser gesteigerten Vulnerabilität auf der Ebene der einzelnen Neurone und ihres Metabolismus oder auf der Ebene des limbisch-hippokampalen Neuronensystem und seiner Verschaltungen lokalisiert ist (Pillmann, 1998). Bisher konnten trotz intensiver neuroradiologischer Diagnostik, mit Ausnahme einzelner Fallberichte, keine dauerhaften hirnstrukturellen Abnormalitäten bei TGA-Patienten nachgewiesen werden (Gass, 1999).

Mit der VBM steht jetzt eine etablierte Methode zur Verfügung, mit der auch subtile Hirnstrukturveränderungen zwischen zwei Kollektiven detektiert werden können, die durch konventionelles MRI nicht dargestellt werden können.

Vor diesem Hintergrund sollte in der vorliegenden Studie der Frage nachgegangen werden, ob mittels VBM, basierend auf T1 gewichteten Dünnschichtsequenzen, in den gedächtnis-relevanten Strukturen des limbisch-hippokampalen Kreislaufes anatomisch-strukturelle Unterschiede zwischen Patienten mit abgelaufener TGA und einem alters- und geschlechts-gematchten gesunden Kontrollkollektiv identifiziert werden können.

Mit jeweils unterschiedlichen Auswertungsmethoden wird dabei untersucht, ob sich anatomisch-strukturelle Unterschiede in Form einer Zunahme oder Abnahme der Konzentration bzw. des Volumens der grauen Substanz nachweisen lassen.

Es besteht generelle Übereinstimmung, dass zum limbisch-hippokampalen System die Region des medialen Temporallappens einschließlich des Hippokampus, die Region des medialen Dienzephalon und die Region des basalen Vorderhirns gehören (Zola-Morgan, 1993) (Markowitsch, 2000) (Pritzel, 2003). Ließen sich in diesen Strukturen lokalisierte Volumen- oder Konzentrationsänderungen an grauer Substanz mit VBM nachweisen, könnte dies möglicherweise auf eine erhöhte Vulnerabilität des limbisch-hippokampalen Systems hinweisen, die unter bestimmten Umständen das Auftreten einer TGA begünstigt und somit

eine Triggerfunktion bei der Pathogenese der TGA ausüben könnte. Ein solcher Nachweis könnte also einen entscheidenden Beitrag zum Verständnis der Pathologie und Pathogenese der TGA leisten und so Rückschlüsse über die Anatomie und Physiologie des menschlichen Gedächtnisses erlauben.

4 Material und Methodik

Alle Untersuchungen wurden zwischen Februar 2000 und Januar 2003 in der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München durchgeführt.

4.1 Patienten und Kontrollpersonen

Es wurden 19 Patienten mit abgelaufener TGA untersucht, welche die von Caplan aufgestellten Diagnosekriterien (Caplan, 1985) erfüllten und bei denen relevante Begleiterkrankungen ausgeschlossen wurden. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München.

Als korrespondierende, alters- und geschlechtsgematchte Kontrollgruppe nahmen 19 Personen an der Studie teil. Die Kontrollgruppe setzte sich aus freiwilligen Teilnehmern zusammen, bei denen noch nie eine TGA aufgetreten war und bei denen vorab neurologische oder psychiatrische Erkrankungen sowie ein schweres Kopftrauma ausgeschlossen wurden.

Mittels eines Anamnesebogens (siehe Anlage 9.1) wurden von jedem Studienteilnehmer allgemeine Daten zur Person, ihren Lebensgewohnheiten, Vorerkrankungen, Gefäßrisikofaktoren und zur Medikamenteneinnahme erhoben und es wurde eine klinisch-neurologische Untersuchung mit Messung des systolischen und diastolischen Blutdruckes durchgeführt.

Alle Studienteilnehmer wurden umfassend über Art, Inhalt und Zweck der Studie aufgeklärt und erklärten schriftlich ihr Einverständnis.

4.2 Statistische Datenanalyse

Die anhand des Anamnesebogens und der Blutdruckmessung ermittelten Daten bezüglich Alter, Körpergröße, Körpergewicht, systolischem und diastolischem Blutdruck, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, arterieller Hypertonie, Nikotinabusus und Alkoholkonsum wurden auf ihre Normalverteilung überprüft. Da es sich um zwei unverbundene Stichproben mit relativ geringer Fallzahl handelte, wurden die Unterschiede zwischen den TGA-Patienten und den Normalprobanden mit dem zweiseitigen Student-t-Test für unverbundene Stichproben analysiert.

Als signifikant wurden Werte betrachtet, bei denen der p-Wert $< 0,05$ war.

Die vorliegenden Ergebnisse werden als Mittelwert mit 95% Konfidenzintervall beschrieben.

4.3 Bildgebung

Von jedem Studienteilnehmer wurde ein dreidimensionales strukturell hochauflösendes T1-gewichtetes MRI mittels eines Siemens Magnetom Symphony Scanner mit 1,5 Tesla (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) aufgenommen (siehe Abb. 1), wobei eine MPRAGE-Sequenz benutzt wurde. Die technischen Parameter sind wie folgt: 160 sagittale Schichtbilder mit einer Schichtdicke von 1 mm, Repetitionszeit 11,1 ms, Echozeit 4,3 ms, Inversionszeit 800ms, Field of view Matrixgröße 224 x 256 mm, Flip angle 15°.

Alle MR-Bilder wurden hinsichtlich technischer Artefakte oder sichtbarer struktureller Abnormalitäten (z.B. Lakunen, Hydrozephalus ...) überprüft und gegebenenfalls von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Anschließend wurden die MR-Bilder in DICOM-Format konvertiert, um sie für SPM99 lesbar zu machen.

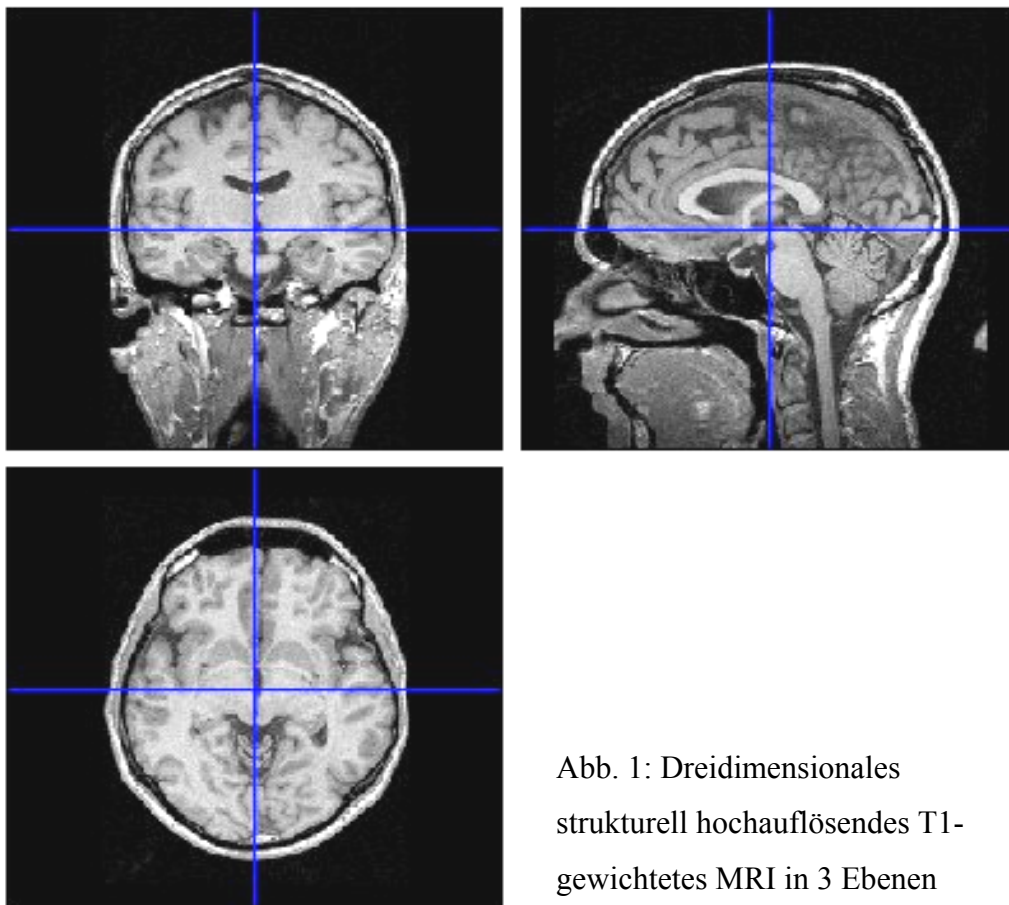


Abb. 1: Dreidimensionales strukturell hochauflösendes T1-gewichtetes MRI in 3 Ebenen

4.4 Bildweitereverarbeitung und morphometrische Analyse

Die weitere Bildverarbeitung wurde mit SPM99 durchgeführt (Friston 1999).

Zunächst erfolgte die nichtlineare räumliche Normalisierung aller MR-Bilder in den identischen stereotaktischen Raum, indem jedes MR-Bild in Relation zu dem gleichen T1-Referenzbild, dem sogenannten „Template Image“, registriert wurde.

Dabei werden globale, jedoch keinesfalls sämtliche regionalen kortikalen Unterschiede der Gehirnform angeglichen. Ziel ist es, die Summe der räumlichen Differenzen zwischen den MR-Bildern zu minimieren, damit mittels VBM die regionalen Unterschiede in der Konzentration der grauen Substanz darstellbar werden (Ashburner, 2000).

Um eine optimale Normalisierung sicherzustellen, wurde jedes MR-Bild an der vorderen und hinteren Kommissur ausgerichtet.

Gemäß des optimierten Protokolls von Good wurde daraufhin eine Segmentierung der MR-Bilder durchgeführt (Good, 2001b).

Bei der Segmentierung werden die MR-Bilder in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor aufgeteilt (siehe Abb. 2, 3 und 4). Die Klassifizierung des Gewebes erfolgt dabei auf der Basis unterschiedlicher Intensitäten der einzelnen Voxel und beinhaltet zudem eine Korrektur der Inhomogenität der Intensität (Ashburner, 2000).

Im weiteren wurden nur noch die MR-Bilder der grauen Substanz bearbeitet.

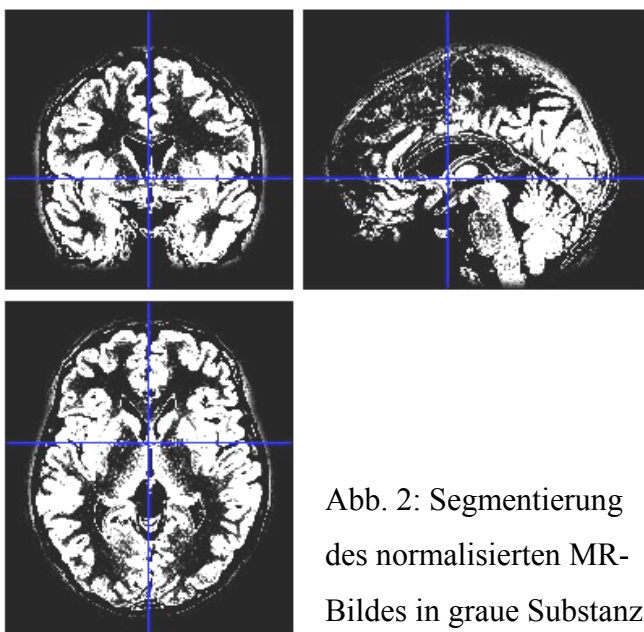


Abb. 2: Segmentierung des normalisierten MR-Bildes in graue Substanz

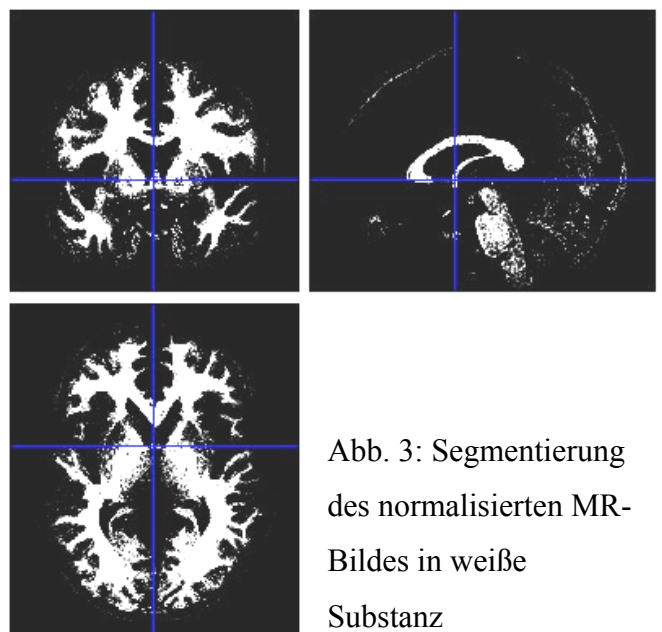


Abb. 3: Segmentierung des normalisierten MR-Bildes in weiße Substanz

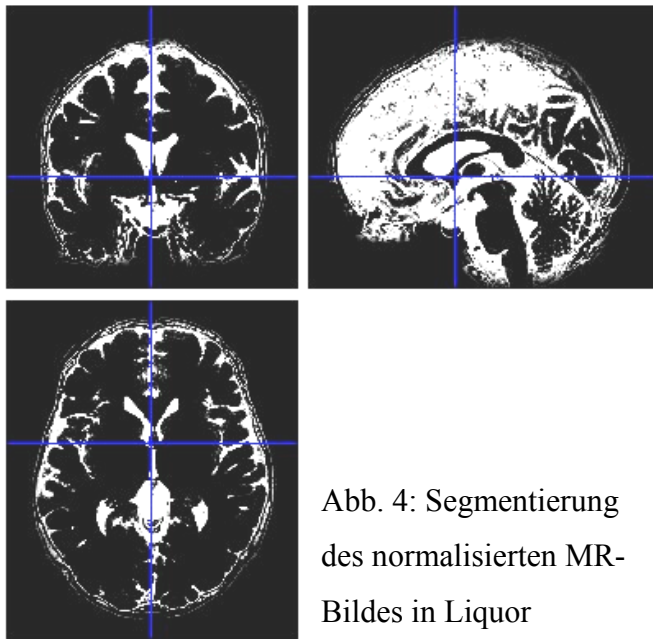


Abb. 4: Segmentierung
des normalisierten MR-
Bildes in Liquor

Bei der anschliessenden Extraktion bzw. Deskalpierung wurden in einem vollautomatisierten Prozess extrazerebrale Strukturen wie Kopfhautgewebe, Schädelknochen und die duralen venösen Sinus aus den MR-Bildern entfernt (siehe Abb. 5) (Good, 2001b).

Dadurch sollen Störfaktoren der nachfolgenden Schritte beseitigt werden.

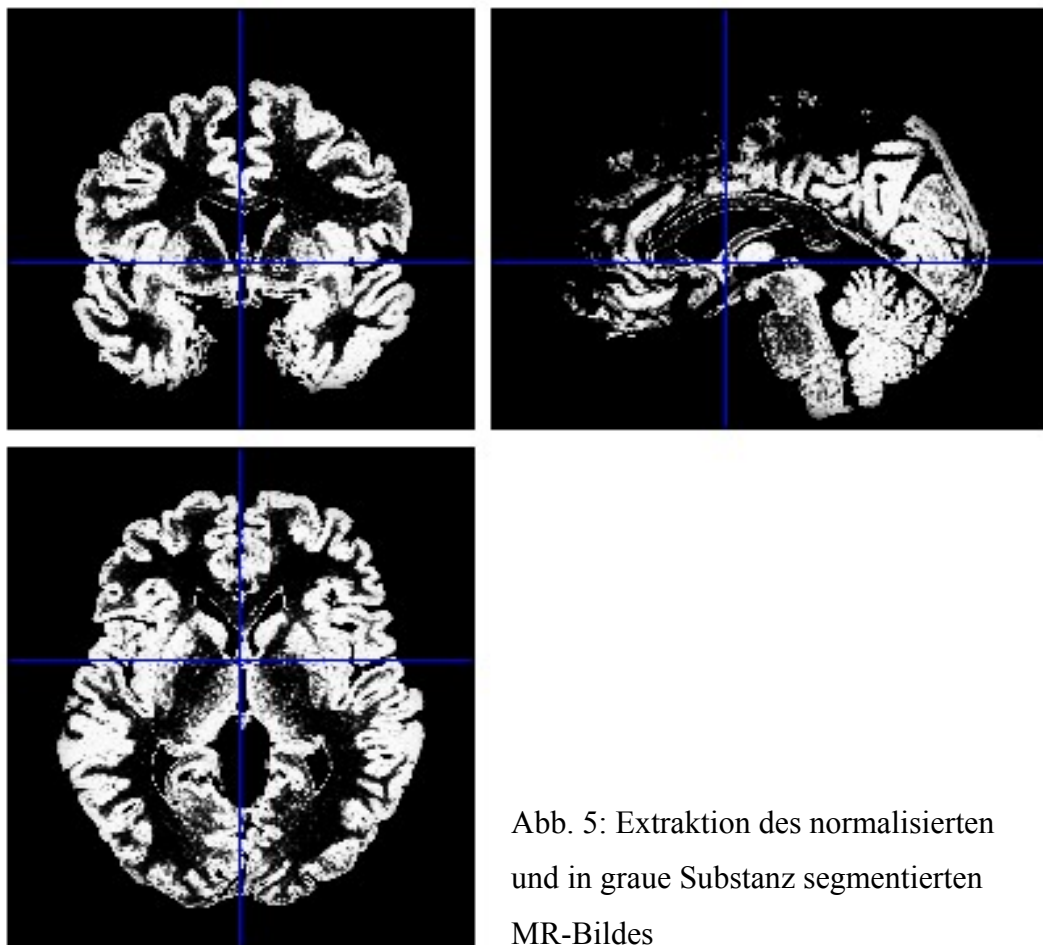


Abb. 5: Extraktion des normalisierten
und in graue Substanz segmentierten
MR-Bildes

Als optionaler Schritt wurde in der vorliegenden Arbeit nach der Deskalpierung der Schritt der Modulation eingefügt.

Als eine Folge der nichtlinearen räumlichen Normalisierung können die Volumen bestimmter Hirnregionen wachsen, während andere schrumpfen.

Um das Volumen der grauen Substanz zu erhalten, wurde mit der sogenannten Modulation ein zusätzlicher Bearbeitungsschritt integriert (Good, 2001c).

Dieser beinhaltet die Multiplikation der Voxel-Werte in den segmentierten MR-Bildern anhand der Jacobinischen Determinanten, die von dem Normalisierungsschritt abgeleitet wurden (Good, 2001b). Die partitionierten Bilder werden also mit den relativen Voxel-Volumen, welche im Prinzip die Jacobinischen Determinanten des Deformationsfeldes sind, multipliziert (Ashburner, 2000).

Durch die Modulation können in der Auswertung Unterschiede im Volumen der geglätteten grauen Substanz dargestellt werden, während man bei der Analyse ohne Modulation die Unterschiede in der Konzentration der geglätteten grauen Substanz herausarbeitet (Ashburner, 2000) (Good, 2001c).

Die weitere Bildverarbeitung und Auswertung wurde parallel mit oder ohne Modulation durchgeführt.

Als nächster Schritt folgte die Glättung der MR-Bilder (siehe Abb. 6).

Ziel der Glättung ist es, dass jeder Voxel die durchschnittliche Konzentration an grauer Substanz erhält, die ihn umgibt. Jeder Voxel enthält nach der Glättung das Integral an grauer Substanz, gemessen an einer Region um den Voxel, wobei die Größe der betrachteten Region durch den Glättungsfaktor festgelegt wird. Dadurch wird ein verbessertes Verhältnis zwischen tatsächlichem Signal und Störfaktoren erreicht, eine nähere Ausrichtung der Daten am Gaus'schen Feldmodell erzielt und die Auswertung der Unterschiede zwischen Subjekten auf der Grundlage einer vernünftigen räumlichen Skala sichergestellt. Ein statistischer Vergleich zweier Voxel wird durch diesen Schritt erst möglich (Ashburner, 2000).

In der vorliegenden Studie wurde mit den Glättungsfaktoren 6, 8, 10, und 12 mm geglättet.

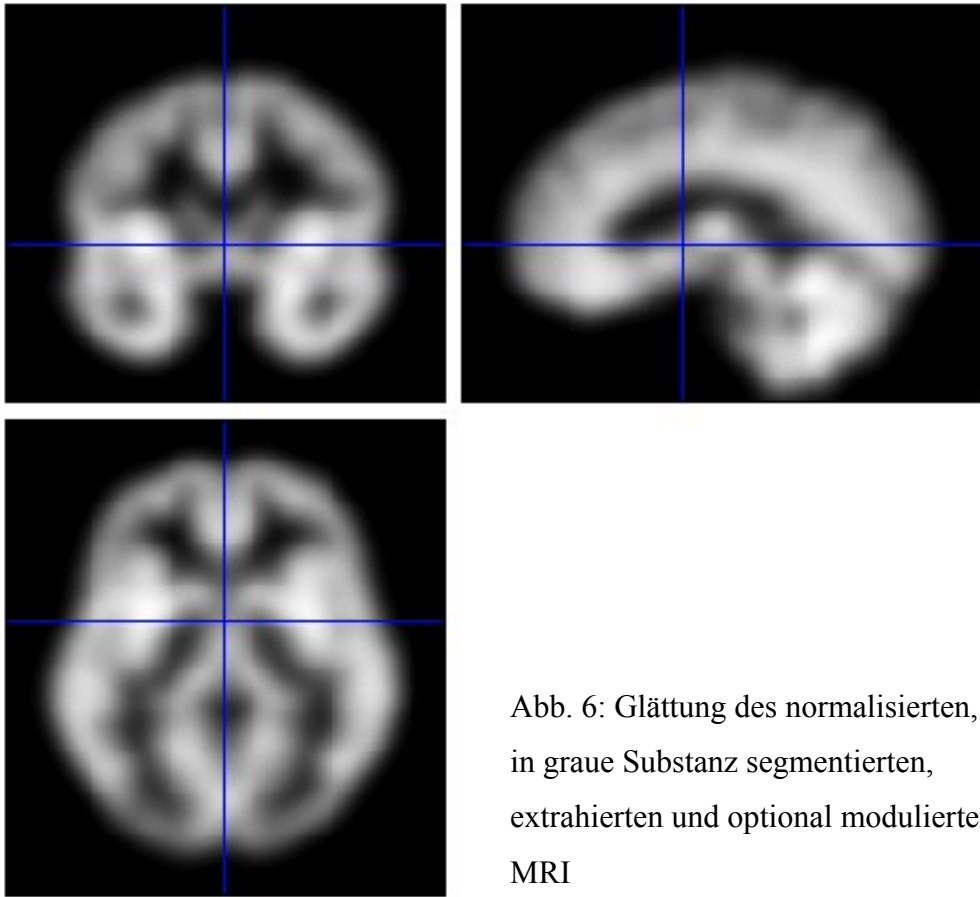


Abb. 6: Glättung des normalisierten, in graue Substanz segmentierten, extrahierten und optional modulierten MRI

Bei der Auswertung wurden die beiden Gruppen, d.h. die Patienten- und die gesunde Kontrollgruppe Voxel für Voxel miteinander verglichen.

Das Ergebnis war eine statistische parametrische Karte, die je nach Berechnung signifikante regionale Unterschiede an Zu- bzw. Abnahme an grauer Substanz zwischen beiden Gruppen darstellt. (Beispiel siehe Abb. 7). Bei der Verwendung der nicht modulierten MR-Bilder wurden Unterschiede der Konzentration, bei der Auswertung der modulierten MR-Bilder Unterschiede des Volumens ermittelt.

Das Signifikanzniveau der einzelnen Unterschiede wurde mit dem Z-Wert angegeben. Diese Maßzahl wurde im Z-Test ermittelt, der es erlaubt, signifikante Unterschiede zwischen einem bekannten Populationsmittelwert und einem erhobenen Stichprobenmittelwert zu erkennen.

Je signifikanter der Unterschied zwischen beiden Mittelwerten ist, desto größer wird der Z-Wert. Der Z-Wert dient also dem Vergleich von Stichproben und gibt an, um wieviele Standardabweichungen das Ergebnis vom Mittelwert entfernt ist.

Die Signifikanz der Ergebnisse wurde in der vorliegenden Arbeit bei $p < 0,001$ (unkorrigiert) festgelegt.

Die ermittelten Koordinaten der Orte mit signifikanten morphologischen Unterschieden wurden auf einer Skizze des Gehirns eingezeichnet und deren genaue anatomische Lokalisation im Anschluss mit Hilfe des Talairach-Atlas berechnet (Lancaster, 2000).

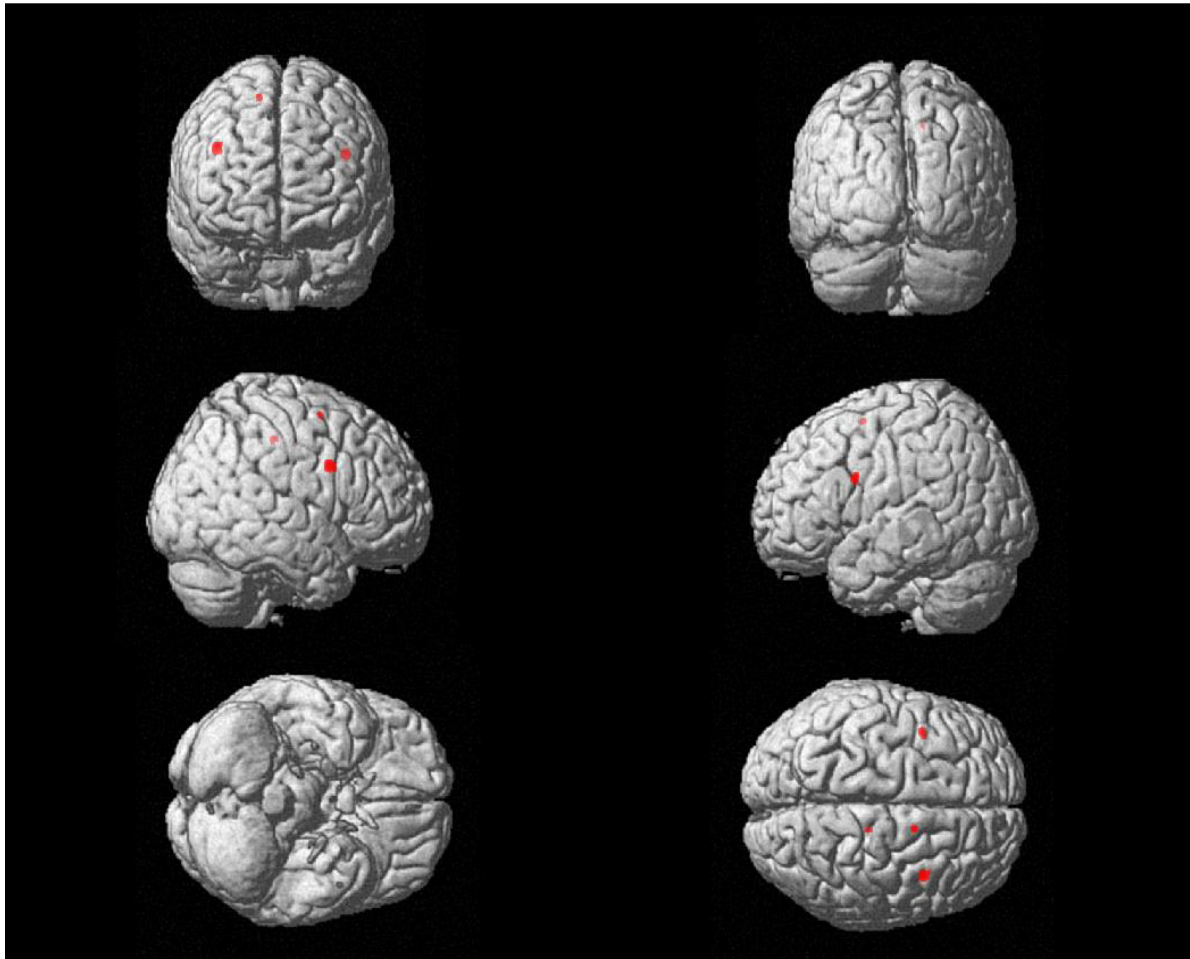


Abb. 7: Dreidimensionales idealisiertes Gehirn mit Overlay der regionalen signifikanten Abnahme an grauer Substanz zwischen TGA-Patienten und Gesunden am Beispiel des Glättungsfaktors 8 mm auf der Basis modulierter MR-Bilder

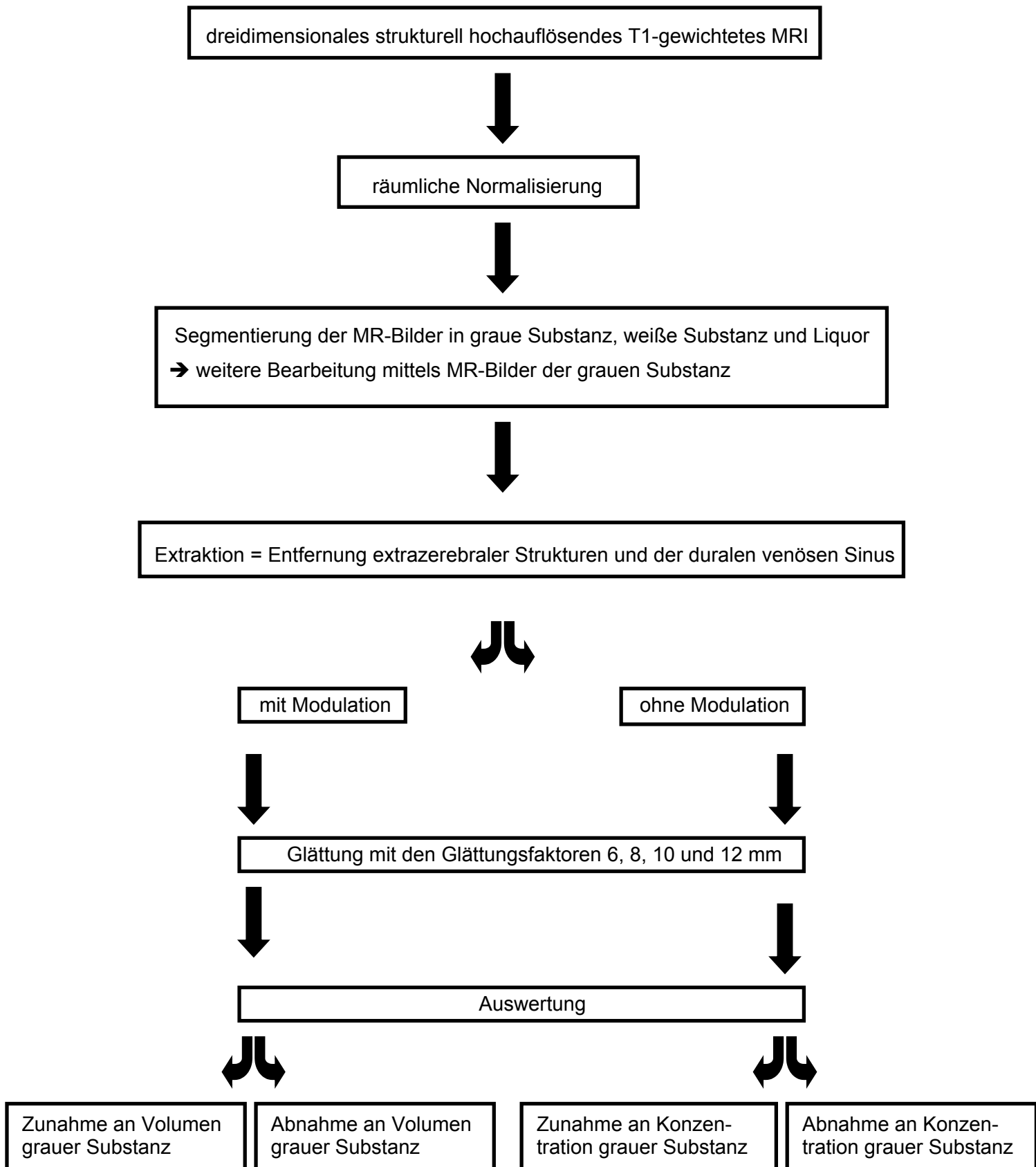


Abb. 8: Übersichtsschaubild der Arbeitsschritte der Bildgebung, Bildweiterverarbeitung und morphometrische Analyse

5 Ergebnisse

5.1 Statistische Daten

Zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Körpergröße, Körpergewicht, systolischem und diastolischem Blutdruck, den ermittelten Gefäßrisikofaktoren wie Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, arterieller Hypertonie sowie Nikotin- und Alkoholabusus.

Eine tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der statistischen Datenanalyse der anhand des Anamnesebogens und der klinisch-neurologischen Untersuchung ermittelten Daten findet sich in der nachfolgenden Tab. 1.

Tab. 1: Statistische Daten der Patienten- und Kontrollgruppe (Alter, Blutdruck, Körpergröße und -gewicht werden als Mittelwerte (mit 95%-Konfidenzintervall)*, alle anderen Parameter als Absolutwerte (mit Prozent) angegeben)

	TGA-GRUPPE	KONTROLLGRUPPE	SIGNIFIKANZ
Weibliches Geschlecht	15 (79,9%)	15 (79,9%)	nicht berechnet
Händigkeit rechts	19 (100%)	19 (100%)	nicht berechnet
Alter (Jahre)	60,6 (57,5 - 63,8)*	60,3 (56,9 - 63,7) *	P = 0,89
Körpergröße (cm)	165,9 (161,2 - 170,6)*	167,6 (162,9 - 172,4) *	P = 0,59
Körpergewicht (kg)	70,7 (64,1 - 77,4)*	66,5 (59,9 - 73,2) *	P = 0,35
RR systolisch (mm Hg)	130,5 (121,1 - 139,5)*	126,1 (117,5 – 134,7) *	P = 0,46
RR diastolisch (mm Hg)	81,6 (75,4 – 87,8)*	78,9 (73,6 – 84,2) *	P = 0,50
Diabetes mellitus	1 (5,3%)	1 (5,3%)	P = 0,79
Hyperlipidämie	9 (47,4%)	7 (36,8%)	P = 0,59
Arterielle Hypertonie	9 (47,4%)	4 (21,1%)	P = 0,17
Nikotinabusus	4 (21,1%)	4 (21,1%)	P = 0,79
Alkoholabusus	3 (15,8%)	3 (15,8%)	P = 0,79

5.2 Morphometrische Analyse

Wie in bildgebenden Studien allgemein üblich, beschränkt sich die Darstellung der Ergebnisse der morphometrischen Analyse aus Gründen der Relevanz und Übersichtlichkeit auf die Beschreibung der regionalen signifikanten Unterschiede der grauen Substanz ab einem Z-Wert von mindestens 4,00.

5.2.1 Ergebnisse ohne Modulation

Zunächst werden die wichtigsten Unterschiede in der Konzentration der grauen Substanz zwischen TGA-Patienten und den Normalprobanden beschrieben.

5.2.1.1 Zunahme an grauer Substanz

Wie Tabelle 2 veranschaulicht, wurde bei TGA-Patienten eine signifikante Konzentrationszunahme der grauen Substanz im Claustrum, im Temporallappen sowie im limbischen Lappen festgestellt.

Die signifikante Zunahme im Bereich des Claustrums (Voxel-Höchstwert bei den Koordinaten $x, y, z = 37, -13, 4$) ist auf der rechten Seite lokalisiert und besteht bei allen ermittelten Glättungsfaktoren (siehe Abb. 9).

Die signifikanten Veränderungen im Temporallappen finden sich zum einen am inferioren Temporalgyrus, Brodmann 20, der linken Seite (Voxel-Höchstwert bei den Koordinaten $x, y, z = -42, -4, -41$) bei den Glättungsfaktoren 8 mm und 10 mm sowie zum anderen im Bereich des transversen Temporalgyrus, Brodmann 41, der rechten Seite (Voxel-Höchstwert bei den Koordinaten $x, y, z = 52, -23, 10$) beim Glättungsfaktor 6 mm.

Desweiteren zeigt sich eine signifikante Zunahme an Konzentration der grauen Substanz der TGA-Patienten im Bereich des posterioren Cingulums des linksseitigen limbischen Lappens, Brodmann 23, (Voxel-Höchstwert bei den Koordinaten $x, y, z = -5, -33, 27$), die sich beim Glättungsfaktor 6 mm nachvollziehen lässt.

Tab. 2: Areale mit einer Zunahme an grauer Substanz (Analyse ohne Modulation)

anatomische Lokalisation der ermittelten Koordinaten	Glättungsfaktor in mm	Koordinaten [x,y,z] der ermittelten Lokalisationen	Z-Wert
rechtes Zerebrum, Claustrum	12	37, -12, 3	4,04
	10	37, -13, 4	4,63
	8	37, -13, 4	4,90
	6	39, -13, 4	4,71
linkes Zerebrum, Temporallappen, inferiorer Temporalgyrus, Brodmann 20	10	-43, -4, -41	4,02
	8	-42, -4, -41	4,07
rechtes Zerebrum, Temporallappen, transverser Temporalgyrus, Brodmann 41	6	52, -23, 10	4,11
linkes Zerebrum, limbischer Lappen, posteriores Cingulum, Brodmann 23	6	-5, -33, 27	4,22

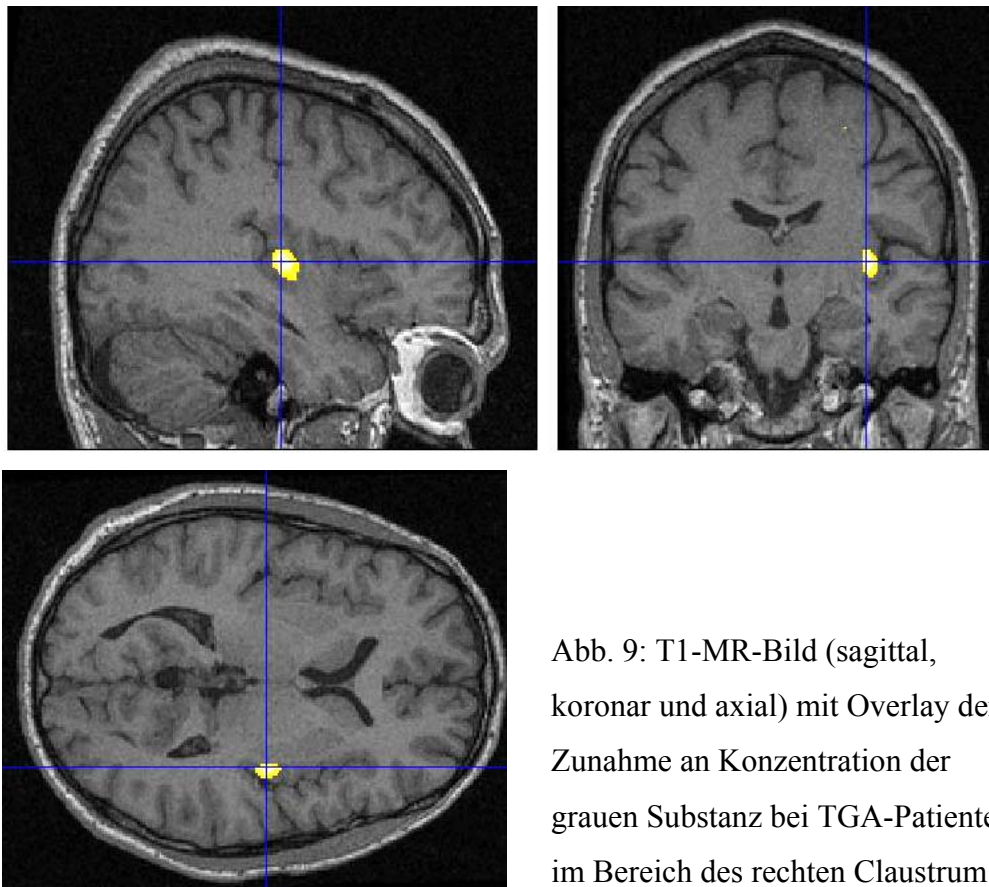


Abb. 9: T1-MR-Bild (sagittal, koronar und axial) mit Overlay der Zunahme an Konzentration der grauen Substanz bei TGA-Patienten im Bereich des rechten Claustrum

5.2.1.2 Abnahme an grauer Substanz

Eine signifikante Abnahme an Konzentration grauer Substanz bei TGA Patienten lässt sich für den Frontallappen und das Kleinhirn nachweisen (siehe Tab. 3).

Die signifikanten Minderungen im Frontallappen finden sich sowohl im mittleren Frontalgyrus der rechten Seite, Brodmann 9, (Voxel-Höchstwert bei den Koordinaten x, y, z = 2, 41, 20) beim Glättungsfaktor 8 mm (siehe Abb. 10) als auch im inferioren Frontalgyrus der linken Seite, Brodmann 47, (Voxel-Höchstwert bei den Koordinaten x, y, z = -28, 31, -11) beim Glättungsfaktor 8 mm.

Die signifikante Veränderung im Kleinhirn ist im linken Nodulus zerebelli (Voxel-Höchstwert bei den Koordinaten x, y, z = -4, -51, -45) lokalisiert und lässt sich für die Glättungsfaktoren 6mm und 8mm dokumentieren.

Tab. 3: Areale mit einer Abnahme an grauer Substanz (Analyse ohne Modulation)

anatomische Lokalisation der ermittelten Koordinaten	Glättungsfaktor in mm	Koordinaten [x,y,z] der ermittelten Lokalisationen	Z-Wert
rechtes Zerebrum, Frontallappen, mittlerer Frontalgyrus, Brodmann 9	8	2, 41, 20	4,11
linkes Zerebrum, Frontallappen, inferiorer Frontalgyrus, Brodmann 47	8	-28, 31, -11	4,03
Kleinhirn: linker Nodulus zerebelli	8	-4, -51, -44	4,10
	6	-4, -51, -45	4,31

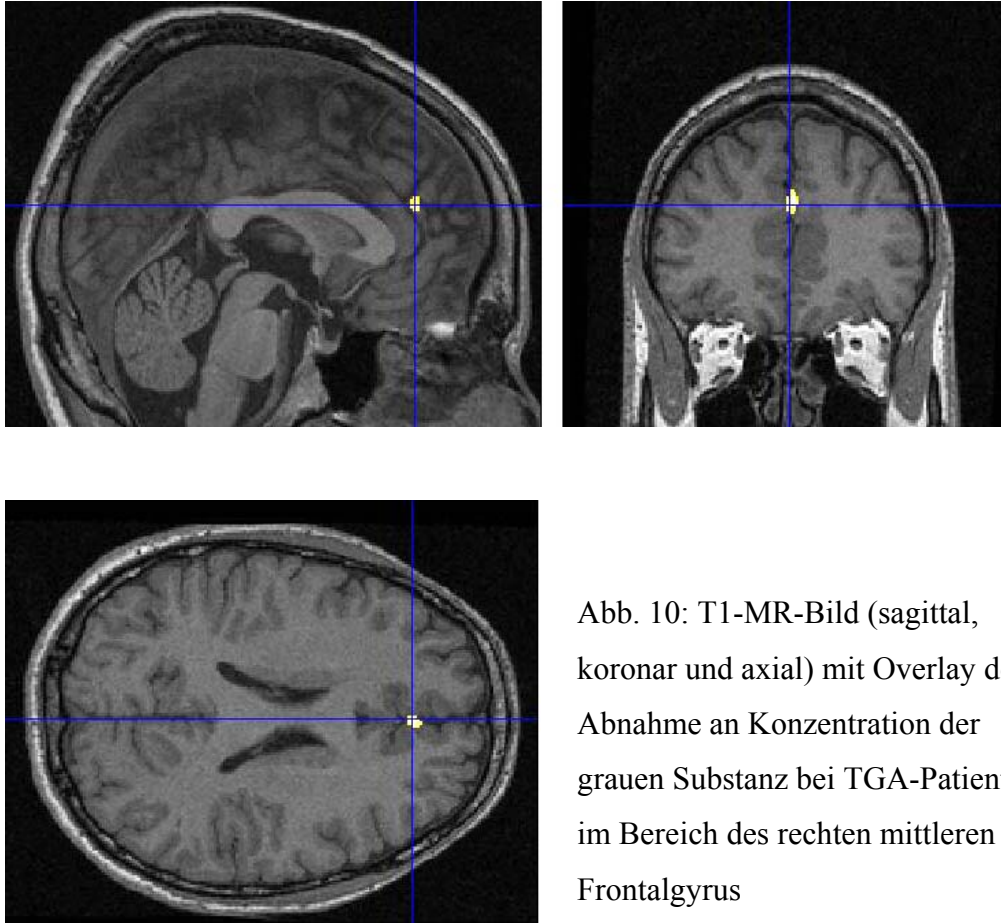


Abb. 10: T1-MR-Bild (sagittal, koronar und axial) mit Overlay der Abnahme an Konzentration der grauen Substanz bei TGA-Patienten im Bereich des rechten mittleren Frontalgyrus

5.2.2 Ergebnisse mit Modulation

Im Folgenden wird nun auf die wichtigsten Unterschiede im Volumen der grauen Substanz zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe eingegangen.

5.2.2.1 Zunahme an grauer Substanz

Für zwei Lokalisationen im Frontallappen lässt sich bei den TGA-Patienten eine signifikante Zunahme im Volumen der grauen Substanz belegen (siehe Tab. 4).

Die erste signifikante Veränderung befindet sich im inferioren Frontalgyrus der rechten Seite, Brodmann 9, (Voxel-Höchstwert bei den Koordinaten $x, y, z = 39, 9, 27$) und besteht, außer beim Glättungsfaktor 6 mm, bei allen berechneten Glättungsfaktoren (siehe Abb. 11).

Der zweite signifikante Unterschied ist im inferioren Frontalgyrus der linken Seite, Brodmann 9, (Voxel-Höchstwert bei den Koordinaten $x, y, z = -40, 7, 25$) lokalisiert und lässt sich für den Glättungsfaktor 8 mm rekonstruieren.

Tab. 4: Areale mit einer Zunahme an grauer Substanz (Analyse mit Modulation)

anatomische Lokalisation der ermittelten Koordinaten	Glättungsfaktor in mm	Koordinaten [x,y,z] der ermittelten Lokalisationen	Z-Wert
rechtes Zerebrum, Frontallappen, inferiorer Frontalgyrus, Brodmann 9	12	39, 9, 26	4,21
	10	39, 9, 27	4,29
	8	39, 9, 27	4,25
linkes Zerebrum, Frontallappen, inferiorer Frontalgyrus, Brodmann 9	8	-40, 7, 25	4,18

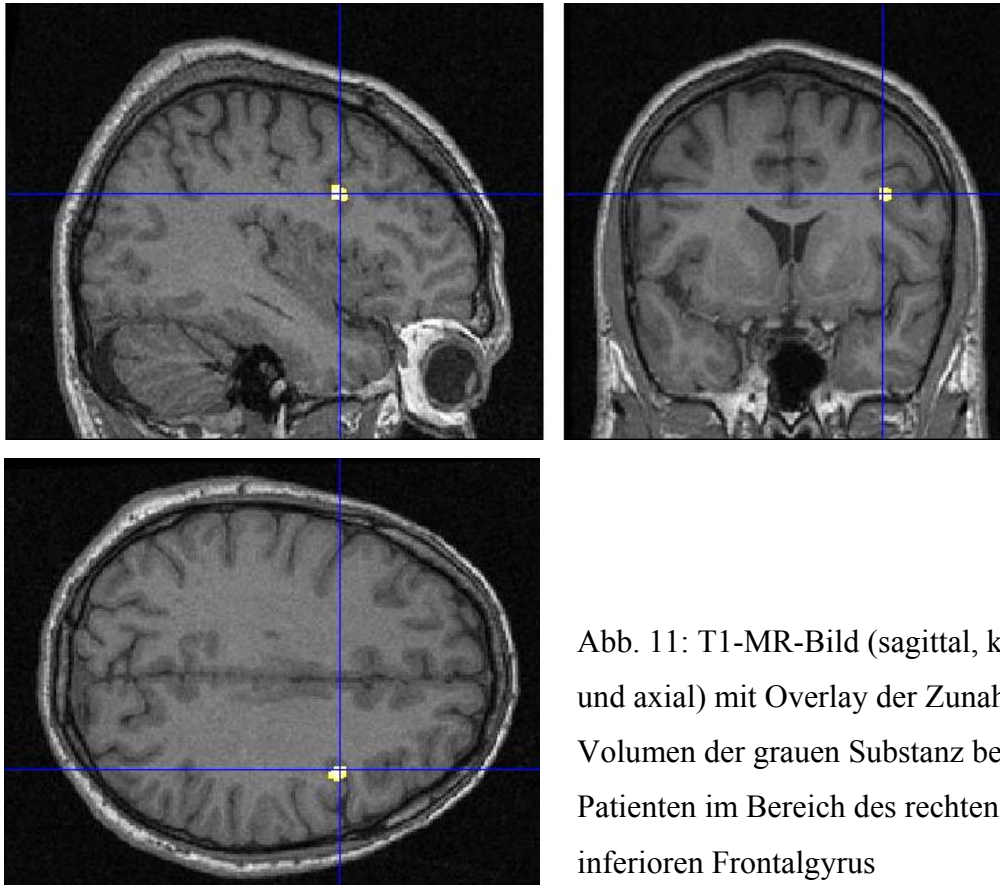


Abb. 11: T1-MR-Bild (sagittal, koronar und axial) mit Overlay der Zunahme an Volumen der grauen Substanz bei TGA-Patienten im Bereich des rechten inferioren Frontalgyrus

5.2.2.2 Abnahme an grauer Substanz

Eine signifikante Abnahme im Volumen der grauen Substanz der TGA-Patienten wurde im linken Nodulus zerebelli (Voxel-Höchstwert bei den Koordinaten $x, y, z = -4, -50, -44$) festgestellt, die sich für die Glättungsfaktoren 6 mm und 8 mm belegen lässt (siehe Tab. 5 und Abb. 12).

Tab. 5: Abnahme an grauer Substanz mit Modulation

anatomische Lokalisation der ermittelten Koordinaten	Glättungsfaktor in mm	Koordinaten [x,y,z] der ermittelten Lokalisationen	Z-Wert
Kleinhirn, linker Nodulus zerebelli	8	-4, -50, -44	4,06
	6	-4, -50, -44	4,27

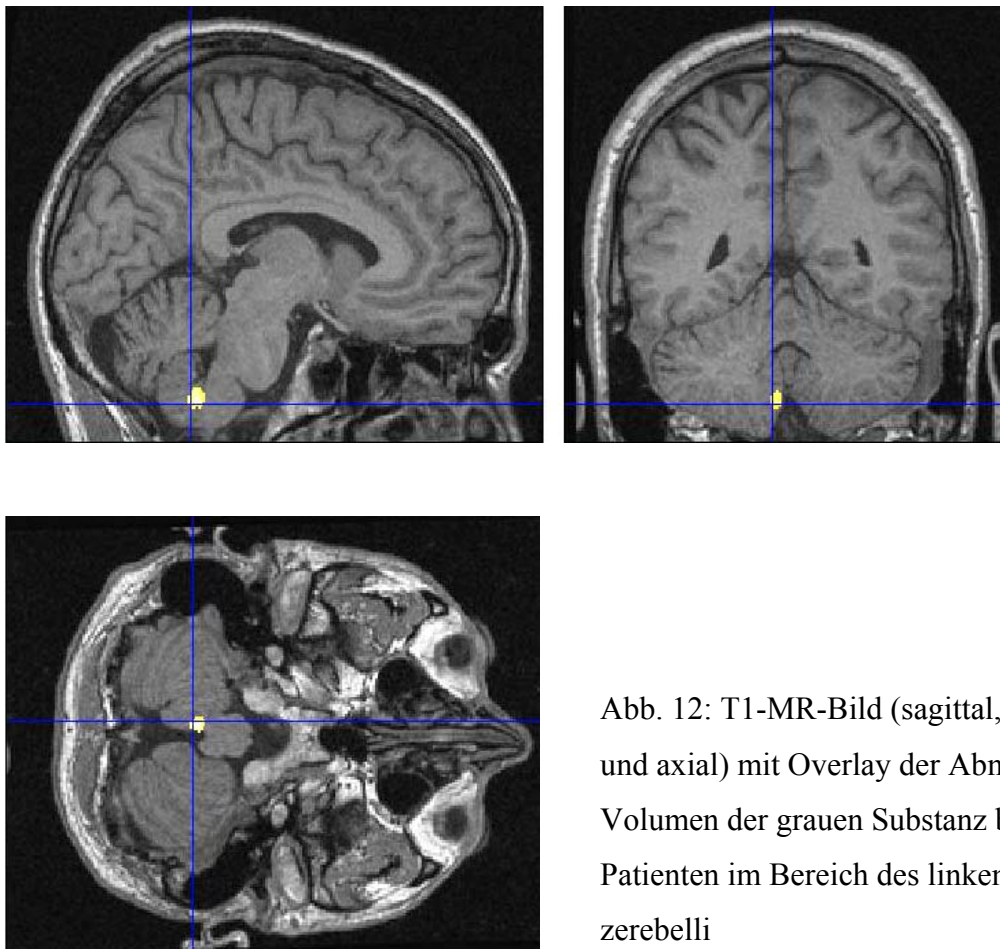


Abb. 12: T1-MR-Bild (sagittal, koronar und axial) mit Overlay der Abnahme an Volumen der grauen Substanz bei TGA-Patienten im Bereich des linken Nodulus zerebelli

6 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob sich mit Voxel-basierter Morphometrie strukturelle Unterschiede in den gedächtnisrelevanten Strukturen des limbisch-hippokampalen Kreislaufes zwischen TGA-Patienten und Gesunden nachweisen lassen.

6.1 Nachweis hirnstruktureller Unterschiede

Während bisherige bildgebende Studien, abgesehen von einzelnen Fallberichten, keine permanenten strukturellen Abnormalitäten bei TGA-Patienten ermittelten, wurden in der vorliegenden Untersuchung erstmals hirnstrukturelle Veränderungen bei TGA-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen dokumentiert. Diese sind, wie in Kapitel 5.2 dargestellt, im Frontallappen, im limbischen System, im Temporallappen sowie im Claustrum und im Kleinhirn lokalisiert:

6.1.1 Frontallappen

Die Veränderungen des Frontallappens befinden sich im frontalen Assoziationsgebiet, genauer im mittleren Frontalgyrus der rechten Hemisphäre und im inferioren Frontalgyrus beidseits, jeweils Brodmann-Area 9, die dem dorsolateral präfrontalen Kortex zugerechnet wird, sowie im inferioren Frontalgyrus der linken Hemisphäre, Brodmann-Area 47, die im orbitofrontalen Kortex lokalisiert ist.

Sowohl dem dorsolateral präfrontalen Kortex als auch dem orbitofrontalen Kortex werden in der Literatur Gedächtnisfunktionen zugeschrieben:

Dorsolateral präfrontaler Kortex

Die asymmetrische Beteiligung der präfrontalen Assoziationsgebiete beider Hemisphären an der Encodierung und dem Abruf episodischer Gedächtnisinhalte wurde von Tulving und Kapur erstmals im sog. HERA-Modell zusammengefasst (Tulving, 1994). Funktionell bildgebende Studien konnten dieses Modell bestätigen und nachweisen, dass für das Abrufen episodischer Gedächtnisinhalte insbesondere der rechte dorsolateral präfrontale Kortex von Bedeutung ist (Fletcher, 1998b) (Pritzel, 2003), während in die Encodierung episodischer Gedächtnisinhalte v.a. der linke dorsolaterale und ventrolaterale präfrontale Kortex einbezogen ist (Fletcher, 1998a) (Fletcher, 2001) (Pritzel, 2003).

Orbitofrontaler Kortex

PET-Befunde zeigen, dass der orbitofrontale Kortex, der starke anatomische Verbindungen zum medial temporalen Kortex aufweist, eine entscheidende Rolle bei der Gedächtnisbildung und Konsolidierung übernimmt (Frey, 2002). Es konnte gezeigt werden, dass Läsionen des orbitofrontalen Kortex ein amnestisches Syndrom mit Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses bei Unversehrtheit anderer Gedächtnisarten, hervorrufen können (Fujii, 2002).

6.1.2 Limbischer Lappen

Der im limbischen Lappen ermittelte strukturelle Unterschied zwischen TGA-Patienten und Gesunden liegt im posterioren Cingulum links, Brodmann-Area 23.

Das Cingulum ist ein Assoziationsbündel des limbischen Systems, welches die Area subcallosa mit dem Gyrus parahippokampalis (Area entorhinalis) verbindet (Duus, 2001). Als Bestandteil des Papez'schen Schaltkreises ist es in die Einspeicherung und Gedächtnisneubildung episodischer und vermutlich auch semantischer Informationen einbezogen, wobei seine Rolle nicht eindeutig und insgesamt geringer als die der anderen Strukturen des Papez-Kreis einzuschätzen ist (Pritzel, 2003).

Daneben wird dem posterioren Cingulum eine wichtige Rolle beim Abruf von autobiographischen und anderen Gedächtnisinhalten zugeschrieben (Maddock, 2001).

6.1.3 Temporallappen

Die Veränderungen des Temporallappens befinden sich im linksseitigen inferioren Temporalgyrus, Brodmann 20, und im Bereich des rechtsseitigen transversen Temporalgyrus, Brodmann 41.

Während die Schlüsselrolle des medialen Temporallappens, als einem der Hauptbestandteile des limbischen Systems, bei der Formierung einer Langzeitspeicherung episodischer Gedächtnisinhalte eindeutig ist (Markowitsch, 2000) (Pritzel, 2003), lässt sich in der Literatur nur wenig über die Rolle des inferioren und transversen Temporalgyrus hinsichtlich der menschlichen Gedächtnisfunktion finden.

6.1.4 Kleinhirn

Die strukturellen Unterschiede im Kleinhirn sind im linken Nodus cerebelli lokalisiert.

Seit langem ist bekannt, dass das Kleinhirn ein Koordinationszentrum ist, das durch Regelkreise und komplizierte Rückkopplungsmechanismen der Gleichgewichtserhaltung und der Kontrolle des Muskeltonus dient und ferner für eine präzise und zielgerichtete Ausführung aller motorischen Aktivitäten verantwortlich ist (Duus, 2001). Das aus Nodus und Flocculus bestehende Archicerebellum ist dabei besonders stark mit dem Vestibularapparat verbunden. Bei Erkrankungen des Lobus flocculonodularis resultieren folglich v.a. Gleichgewichtsstörungen mit Astasie, Abasie und Rumpfataxie.

Daneben zeigen sich bei Patienten mit Läsionen des Kleinhirns jedoch auch Veränderungen des Verhaltens, die unter dem Namen „cerebellar cognitive affective syndrome“ zusammengefasst werden (Schmahmann, 1998).

Dabei rufen besonders Pathologien des hinteren Kleinhirnlappens und der Vermis Verschlechterungen exekutiver Funktionen (wie Planen, abstraktes Denken, Arbeitsgedächtnis und Sprachfluss) und des räumlichen Denkvermögens (visuell räumliche Organisation und visuell räumliches Gedächtnis) sowie Persönlichkeitsveränderungen (Affektverflachung und inadäquates Verhalten) und sprachliche Defizite hervor (Schmahmann, 1998).

Zu erwähnen ist, dass episodische und semantische Gedächtnisinhalte nicht beeinträchtigt sind und auch das Neulernen nur geringfügig betroffen ist (Schmahmann, 1998).

6.1.5 Claustrum

Eine weitere Veränderung befindet sich im Claustrum der rechten Seite.

Das Claustrum ist zwischen dem Striatum und der Inselrinde gelegen und wird zu den Basalganglien gezählt. Seine Funktion ist bis heute noch weitgehend unverstanden (Duus, 2001) (Trepel, 1995).

6.2 Erläuterungen zur A-priori-Hypothese

Bevor in Kapitel 6.3 die Ergebnisse der vorliegenden Studie interpretiert werden, soll zunächst die in der Fragestellung formulierte A-priori-Hypothese, die davon ausgeht, dass etwaige für die Pathogenese der TGA relevante hirnstrukturelle Veränderungen der TGA-Patienten in den gedächtnisrelevanten Strukturen des limbisch-hippokampalen Kreislaufes lokalisiert sein sollten, ausführlich erläutert und begründet werden.

Im Folgenden soll diesbezüglich auf die Erkenntnisse der Gedächtnisforschung hinsichtlich der Funktionsweise des deklarativen Gedächtnisses sowie der Pathogenese organisch amnestischer Syndrome eingegangen, das pathogenetische Erklärungsmodell der TGA vorgestellt und ein Überblick über die Ergebnisse bisheriger bildgebender Studien bei TGA gegeben werden.

6.2.1 Das deklarative Gedächtnis

Die Gedächtnisforschung der jüngeren Vergangenheit war durch die Erkenntnisse geprägt, dass das Gedächtnis eine Gehirnleistung ist, die von anderen perzeptiven und kognitiven Fähigkeiten zu trennen ist, und dass es zwei grundlegende voneinander unabhängige Arten von Gedächtnisleistungen gibt, die von unterschiedlichen Hirnsystemen übernommen werden (Zola-Morgan, 1993). Dem deklarativen (oder expliziten) Gedächtnis, das die Fähigkeit des bewussten Erinnerns über Fakten und Ereignisse repräsentiert, steht das nichtdeklarative (oder implizite) Gedächtnis gegenüber, das eine heterogene Sammlung nichtbewusster Fähigkeiten wie das Lernen von Fertigkeiten und Angewohnheiten, Priming und einige Formen des klassischen Konditionierens beinhaltet (Zola-Morgan, 1993) (Parkin, 1999) (Kopelman, 2002).

Es ist eine lebhafte Diskussion im Gange, ob das deklarative Gedächtnis ein einzelnes System darstellt, oder ob es in ein semantisches Gedächtnis, das sich auf unsere Sprache, unsere Ideen und unser Faktenwissen bezieht, und in ein episodisches Gedächtnis, das unser autobiographisches Wissen über unsere eigene Vergangenheit repräsentiert und uns erlaubt „geistig in der Zeit zurückzureisen“, aufgeteilt werden kann (Parkin, 1999) (Kopelman, 2002). Wie jedes informationsspeichernde System benötigt das deklarative Gedächtnis drei Komponenten (Baddeley, 1995):

- 1) die Fähigkeit des Encodierens von Informationen, d.h. die Transformation der wahrgenommenen Informationen in eine mehr oder weniger stabile mentale Repräsentation;
- 2) die Fähigkeit der Speicherung oder Konsolidierung, d.h. die Verknüpfung der Gedächtnisinhalte mit anderen Repräsentationen und ihre Erhaltung im LZG;
- 3) die Fähigkeit zur Wiedererlangung der Gedächtnisinhalte, d.h. der momentane Abruf.

Der Erwerb neuer deklarativer Gedächtnisinhalte kann somit aufgeteilt werden in die sensorische Aufnahme, die Encodierung (Einspeicherung) und die weitere Konsolidierung (Markowitsch, 2000).

Vom sensorischen Speicher, der die kurzlebige Speicherung von Wahrnehmungsinputs übernimmt, gelangen die Informationen in das KZG, dem Ort der bewussten geistigen Aktivität, das über eine äußerst begrenzte Kapazität verfügt, sich auf eine Zeitperiode von Sekunden bis wenigen Minuten bezieht (Parkin, 1999) (Markowitsch, 2000) und in den kortikalen Assoziationsregionen repräsentiert ist (Markowitsch, 2000) (Pritzel, 2003).

Über einen Prozess, den man als Encodierung bezeichnet, erreicht die Information nun das LZG. Bei diesem Transfer vom KZG in das LZG, der Formierung und der Konsolidierung einer Langzeitspeicherung des deklarativen Gedächtnisses wird dem limbischen System eine Schlüsselrolle zugerechnet (Parkin, 1999) (Markowitsch, 2000) (Pritzel, 2003). Dieses System umfasst folgende Strukturen (Zola-Morgan, 1993) (Markowitsch, 2000) (Pritzel, 2003):

- 1) die Region des medialen Temporallappens, insbesondere die hippokampale Formation (bestehend aus dem Hippokampus proper [CA1- bis CA3-Region], dem Gyrus dentatus [CA4-Region] und dem Subiculum), die Amygdala, das sog. Riechhirn (bestehend aus entorhinalem und perirhinalem Gyrus) sowie den Gyrus parahippokampalis;
- 2) die Region des medialen Dienzephalon mit den bei Gedächtnisstörungen am häufigsten betroffenen dorsomedialen thalamischen und mamillären Kernen;
- 3) und die Region des basalen Vorderhirns (bestehend aus verschiedenen Strukturen wie den septalen Kernen, dem Nukleus accumbens, den Kernen des diagonalen Bandes von Broca, dem Nukleus basalis von Meynert und einigen Faserverbindungen), die starke anatomische Verbindungen zum medialen Temporallappen und den limbischen Schaltkreisen hat.

Da die bilaterale und nahezu komplette Zerstörung der Hauptkomponenten des limbischen Systems einschließlich der dazugehörigen Bahnen, wie dem Papez'schen Schaltkreis und dem basolateral- limbischen Schaltkreis, in einer Amnesie resultiert, ist davon auszugehen,

dass die Informationen vor ihrer erfolgreichen Konsolidierung jede dieser Strukturen passieren müssen (Markowitsch, 2000).

Über eine Interaktion zwischen Strukturen des limbischen Systems und dem Neokortex entwickelt sich langsam eine permanentere Form des deklarativen Gedächtnisses (Squire, 1992) (Zola-Morgan, 1993). Graduell wird also der Neokortex Hauptspeicherort für das deklarative LZG, das somit nur eine limitierte Periode während und nach der Zeit der Informationsaufnahme vom limbischen System abhängig ist (Zola-Morgan, 1993) (Markowitsch, 2000).

Das Abrufen von Inhalten des episodischen Gedächtnisses wird asymmetrisch vorrangig unter Beteiligung des rechten präfrontalen Kortex und des anterioren Pols des rechten Temporallappens, der über den Fasciculus unicatus mit dem Frontalhirn verbunden ist, bewerkstelligt (Markowitsch, 2000) (Pritzel, 2003). Tulving und Kapur fassten die unterschiedliche Beteiligung der rechten und linken Hemisphäre bei der Encodierung und dem Abruf deklarativer Inhalte im HERA-Modell zusammen (Tulving, 1994). Demzufolge seien beim Encodieren deklarativer Inhalte stärker linkshemisphärische Regionen des präfrontalen Kortex beteiligt, während beim Abruf stärker rechtshemisphärische präfrontale Bereiche einbezogen sind (Tulving, 1994) (Pritzel, 2003). Wie neuere Arbeiten zeigen, scheint der Abruf deklarativer Gedächtnisinhalte zudem auch limbische Strukturen einzubeziehen (Pritzel, 2003).

6.2.2 Pathogenese organisch amnestischer Syndrome

Die Kombination aus 1) zeitlich abgestufter retrograder Amnesie und 2) hochgradiger Merkfähigkeitsstörung bzw. anterograder Amnesie ist das Kerncharakteristikum organisch amnestischer Syndrome, denen, da sie beide Hauptmerkmale aufweist, auch die TGA zugeordnet wird (Pillmann, 1998).

Mittlerweile ist es allgemein anerkannt, dass temporäre und permanente organische amnestische Syndrome durch eine Dysfunktion der Strukturen des limbischen Systems verursacht werden können (Hodges, 1990a) (Zola-Morgan, 1993) (Pillmann, 1998) (Strupp, 1998) (Parkin, 1999) (Kopelman, 2002). Läsionen in jedem einzelnen Bestandteil dieses neuronalen Netzwerkes des deklarativen Gedächtnisses können dabei eine globale Amnesie hervorrufen (Squire, 1991) (Markowitsch, 2000).

Die Tatsache, dass amnestische Patienten bei Tests, die Leistungen des nichtdeklarativen Gedächtnisses (wie z.B. das Neulernen oder das Verrichten früher erlernter prozeduraler

Fähigkeiten) prüfen, gute Ergebnisse erzielen, ist ein Beweis dafür, dass das nichtdeklarative Gedächtnis nicht von der Intaktheit der Strukturen des limbischen Systems abhängig ist. (Parkin, 1999) Deshalb wird behauptet, dass sich sowohl eine anterograde als auch retrograde Amnesie prinzipiell auf den Ausfall des deklarativen Gedächtnisses beschränkt (Parkin, 1999) (Schuri, 2000).

Pathogenetisch lässt sich der Zusammenhang des gleichzeitigen Auftretens der zeitlich abgestuften retrograden und ausgeprägten anterograden Amnesie folgendermaßen erklären:

Wie oben dargestellt, ergänzen sich für die Bildung neuer deklarativer Gedächtnisspuren das limbisch-hippokampale System und das neokortikale System, das durch langfristige wiederholte Darbietung von Informationen über das limbisch-hippokampale System diese Informationen in die Struktur seiner synaptischen Verbindungen inkorporiert und konsolidiert (Squire, 1995) (McClelland, 1995).

Der Konsolidierung innerhalb des deklarativen Gedächtnisses liegt also ein graduell abgestufter Prozess der Reorganisation zugrunde (Squire, 1992). Während dieses Prozesses vermindert sich der Beitrag des limbischen Systems nach und nach, so dass der Neokortex mit der Zeit über die Entwicklung neuer kortiko-kortikaler Verbindungen oder neuer Repräsentationen die Aufgabe der Speicherung und Konsolidierung permanenter Gedächtnisinhalte übernimmt (Squire, 1992).

Dies macht verständlich, warum bei Läsionen des limbisch-hippokampalen Systems zum einen das Neulernen deklarativer Gedächtnisinhalte, also die Bildung neuer überdauernder deklarativer Gedächtnisspuren (= anterograde Amnesie), und zum anderen der Abruf noch nicht völlig konsolidierten deklarativen Wissens (= graduell abgestufte retrograde Amnesie) beeinträchtigt sind (Aggleton, 1997) (Pillmann, 1998) (Schuri, 2000).

6.2.3 Pathogenetisches Erklärungsmodell der TGA

Wie in Kapitel 6.2.2 dargestellt, ist die TGA als temporäres reversibles organisch amnestisches Syndrom durch eine zeitlich abgestufte unterschiedlich ausgeprägte retrograde und hochgradige anterograde Amnesie des episodischen Gedächtnisses ohne gleichzeitige Störung generell kognitiver Funktionen und anderer Komponenten des Gedächtnisses wie des Kurzzeitgedächtnisses, des semantischen oder prozeduralen Gedächtnisses und des Priming gekennzeichnet (Hodges, 1989) (Kritchevsky, 1989) (Hodges, 1994) (Kazui, 1995) (Eustache, 1997) (Eustache, 1999) (Kopelman, 2002).

Seit langem werden intensive Debatten darüber geführt, ob der primäre Defekt der TGA dabei (1) im initialen Encodieren des episodischen Gedächtnisses, (2) der physiologischen Konsolidierung, (3) der mangelhaften Encodierung und Speicherung kontextueller Information, (4) dem beschleunigtem Vergessen von Informationen oder (5) den Abrufprozessen liegt (Kopelman, 2002).

Eustache et al. konnte die von Hodges und Ward (Hodges, 1989) aufgestellte These, dass die anterograde und retrograde Amnesie auf unterschiedlichen Mechanismen beruhen, experimentell beweisen (Eustache, 1999). Demnach ist die retrograde Amnesie Folge eines Abrufproblems episodischer Gedächtnisinhalte, während der anterograden Amnesie sowohl Störungen der Encodierung als auch der Speicherung zugrunde liegen können (Hodges, 1989) (Eustache, 1999).

Analog zu den in Kapitel 6.2.2 dargelegten theoretischen Überlegungen über die Pathogenese organisch amnestischer Syndrome geht das in der Literatur mehrheitlich vertretene pathogenetische Erklärungsmodell der TGA nun davon aus, dass auch die TGA durch eine vorübergehende Dysfunktion des limbisch-hippokampalen Kreislaufes hervorgerufen wird, da dieses neuronale Netzwerk sowohl an der Konsolidierung als auch dem Abruf frischer noch nicht völlig konsolidierter episodischer Gedächtnisinhalte maßgeblich beteiligt ist (Hodges, 1989) (Kritchevsky, 1989) (Hodges, 1990b) (Lewis, 1998) (Pillmann, 1998) (Kopelman, 2002).

Demgegenüber schlagen eine Reihe anderer Autoren vor, dass derselben klinischen Präsentation einer akuten Verschlechterung des episodischen Gedächtnisses bei der TGA synaptische Dysfunktionen unterschiedlicher und wenigstens zum Teil auch neokortikaler Lokalisationen zugrunde liegen können (Baron, 1994) (Eustache, 1997).

Diese Vermutung wird dadurch gestützt, dass einige Studien gelegentlich auch isolierte ein- oder beidseitige Veränderungen des Neokortex v.a. im Bereich frontaler oder temporaler Assoziationsgebiete nachgewiesen haben (Eustache, 1997) (Schmidtke, 1997).

Die neokortikalen Veränderungen könnten dabei mit einer unterschiedlichen Ausprägung der retrograden Amnesie in Verbindung stehen, da gemäß des HERA-Modells das Abrufen und Encodieren episodischer Gedächtnisinhalte die Integrität präfrontaler (Tulving, 1994) und temporaler Assoziationsgebiete benötigt, während die Bildung neuer episodischer Erinnerungen v.a. mit der Funktion des limbisch-hippokampalen Systems zusammenhängt (Schmidtke, 1997) (Eustache, 1997) (Warren, 2000).

6.2.4 Ergebnisse anderer bildgebender Studien bei TGA

Trotz intensiver neuroradiologischer Diagnostik konnten in CT- und MRI-Studien, mit Ausnahme einzelner Fallberichte, bisher keine permanenten hirnstrukturellen Abnormalitäten bei TGA-Patienten nachgewiesen werden (Gass, 1999).

Demgegenüber wurden in vielen PET- und SPECT-Studien veränderte Perfusions- und Metabolisierungsverhältnisse verschiedener Hirnregionen während der TGA aufgezeigt, die sich in der Postakut-Phase regelmäßig spontan zurückbildeten (Gass, 1999).

Die überwiegende Mehrzahl der durch PET und SPECT gewonnenen Daten deutet dabei in Übereinstimmung mit dem mehrheitlich vertretenen pathogenetischen Erklärungsmodell der TGA auf eine mögliche temporäre Dysfunktion limbischer Strukturen hin (Pantoni, 2000).

Da jedoch neben bi- und unilateralem mediotemporalem, hippocampalem oder thalamischem Hypometabolismus, mit oder ohne assoziierter Hypoperfusion, gelegentlich auch neokortikale(r), v.a. in den frontalen und temporalen Assoziationsgebieten lokalisierte(r) Hypometabolismus und/oder Hypoperfusion während der TGA beschrieben wurde, bleibt die Lokalisation der Gehirndysfunktion nach wie vor Gegenstand der Debatte (Volpe, 1983) (Trillet, 1987) (Fayad, 1990) (Stillhard, 1990) (Goldenberg, 1991) (Tanabe, 1991) (Heiss, 1992) (Lin, 1993) (Matsuda, 1993) (Baron, 1994).

Desweiteren ist noch nicht geklärt, ob diese temporären Veränderungen primärer Natur oder sekundär Folge noch unbekannter Faktoren sind (Schmidtke, 1997) (Pantoni, 2000).

PET-Studien

Volpe et al. und Heiss et al. zeigten, dass während der akuten Phase einer TGA eine signifikante Reduktion der lokalen Hirndurchblutung und des Hirnmetabolismus in der mesialen Temporalregion vorliegt (Volpe, 1983) (Heiss, 1992), und fanden so Unterstützung für die Hypothese, dass eine vorübergehende Störung des hippocampalen-fornikalen-mamillären Systems eine wichtige Rolle bei der Entstehung der TGA spielt. PET-Aufnahmen in einem Zeitraum von ein bis vier Monate nach einer TGA konnten diese fokalen Abnormalitäten nicht mehr nachweisen, was die temporäre Natur der Veränderungen unterstreicht und nahelegt, dass das Auftreten einer TGA nicht auf lokal strukturellen Gewebeläsionen oder persistierenden Störungen der Hirnperfusion beruht, die in der PET-Untersuchung nachgewiesen werden könnten (Fujii, 1990).

Demgegenüber wurden von Baron et al. in der frühen Erholungsphase einer TGA eine Depression des rCBF bzw. rCMRO₂ über dem rechten dorsolateral präfrontalen Kortex sowie

im rechten Thalamus und Nucleus lentiformis (Baron, 1994) beschrieben bzw. von Eustache et al. in der Akutphase einer TGA Veränderungen des rCBF bzw. rCMRO₂ im Bereich des linken präfrontalen-temporalen und des linken okzipitalen Kortex sowie im Bereich des linken Nucleus lentiformis, bei jeweils nicht betroffener hippocampaler Region, nachgewiesen (Eustache, 1997).

Der Befund, dass bei einem Teil der PET-Studien der Metabolismus im Hippokampus reduziert ist, während er bei anderen normal ist, lässt folgern, dass entweder unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen die TGA triggern und hippocampale Veränderungen nicht zwingend vorhanden sein müssen oder dass die PET-Aufnahmen verschiedene Stadien des gleichen Prozesses beleuchten und die hippocampalen Veränderungen bereits in einer früheren Phase stattgefunden haben (Eustache, 1997) (Baron, 1994).

SPECT-Studien

Die meisten mit SPECT durchgeführten Studien zeigten während der Akutphase einer TGA eine Reduktion des rCBF in den Temporallappen oder in den Thalami mit unterschiedlicher Prävalenz der Seite, die sich in der Postakut-Phase spontan zurückbildete (Pantoni, 2000).

So beschreiben z.B. Stillhard et al. sowie Evans et al. eine bitemporale Hypoperfusion während einer Episode von TGA mit Rückkehr zur normalen zerebralen Durchblutung nach der Attacke (Stillhard, 1990) (Evans, 1993). Schmidtke et al. bezeichnete die transiente Hypoperfusion der Temporobasalregion als ein herausragendes Kennzeichen der TGA (Schmidtke, 1997).

Goldenberg et al. konnte eine signifikante Verminderung der regionalen Hirndurchblutung im linken Thalamus und eine weniger ausgeprägte Verminderung der regionalen Hirndurchblutung im rechten Thalamus nachweisen (Goldenberg, 1991).

Diese Ergebnisse untermauern die oben beschriebene Erkenntnis, dass bilaterale Pathologien sowohl des medialen Temporallappens als auch des Thalamus zu Amnesie führen können (Milner, 1968) (Schott, 1980) und stimmen mit der Theorie überein, dass die TGA von einer vorübergehenden Dysfunktion im limbisch-hippocampalen Kreislauf herrührt (Kopelman, 2002).

Daneben kann die TGA-bezogene Hypoperfusion auch weite neokorticale Gebiete, v.a. frontale und temporale Assoziationsgebiete, betreffen (Schmidtke, 1997). Dieser Umstand könnte, wie oben erwähnt, mit der unterschiedlichen Ausprägung der retrograden Amnesie während der TGA assoziiert sein (Schmidtke, 1997) (Warren, 2000).

DW-MRI-Studien

Das DW-MRI erlaubt die Messung der Selbstdiffusion von Wasser v.a. in den interstitiellen Raum und ist so in der Lage Veränderungen, die Folge von Ischämie oder abnormaler Hirnaktivität sind, sehr sensitiv innerhalb einer kurzen Zeitspanne nach dem auslösenden Ereignis aufzuzeigen (Gass, 1999) (Huber, 2002).

Strupp et al. konnte während der ersten 48 Stunden einer TGA mittels DW-MRI eine vorübergehend erhöhte Signalintensität der linken hippocampalen Region, ohne morphologische Veränderungen dieser oder anderer Regionen, nachweisen (Strupp, 1998). Alle „follow-up“ Aufnahmen waren negativ, was den Eindruck der Reversibilität nahe legt und eine strukturelle Läsion unwahrscheinlich macht (Strupp, 1998). Strupp et al. schlägt vor, dass 1) anfangs während der TGA bitemporale Störungen vorliegen, die die globale Amnesie erklären, und dass 2) die Dysfunktion des linken medialen Temporallappens länger anhält, was eine länger anhaltende Störung des verbal episodischen Gedächtnis plausibel macht (Strupp, 1998). Auch Sedlacek et al. konnte 48 Stunden nach Auftreten der TGA kleine unilaterale (meist linksseitig gelegene) oder bilaterale hyperintense Läsionen im lateralen Bereich des Hippokampus (pes und fimbria hippocampi) mittels DW-MRI-Aufnahmen dokumentieren (Sedlacek, 2004).

Demgegenüber konnten diese Ergebnisse weder von Huber et al. noch von Gass et al. bestätigt werden, die beide bei ihren in einem Zeitraum während bis kurz nach der akuten Phase einer TGA untersuchten Patienten keinerlei Hinweise für hyperintense Signale fanden (Gass, 1999) (Huber, 2002).

Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Studienergebnisse könnte dabei laut Sedlacek et al. in den unterschiedlichen Zeitpunkten der Anfertigung der DW-MRI-Aufnahmen liegen, da sich die in seiner Studie gefundenen hyperintensiven Läsionen zum Großteil erst verzögert manifestierten (Sedlacek, 2004).

fMRI-Studien

Die von LaBar et al. festgestellte temporäre funktionelle Veränderung im temporo-limbischen Kreis während der akuten Phase einer TGA stimmt weitgehend mit anderen Arbeiten überein, in denen Veränderungen der Hirndurchblutung und des Hirnmetabolismus der temporo-limbischen Region bei TGA gezeigt wurden (LaBar, 2002).

6.3 Interpretation der Ergebnisse

Die in den vorangehenden Kapiteln erörterten theoretischen Überlegungen zur Pathogenese der TGA und die Ergebnisse der bislang durchgeführten bildgebenden Studien unterstützen mehrheitlich die Annahme einer temporären Störung des limbischen Systems als der TGA zugrunde liegender Pathomechanismus.

Dies führte zu der A-priori-Hypothese, dass eventuell vorhandene, für die Pathogenese der TGA relevante und mit VBM nachweisbare hirnstrukturelle Unterschiede der TGA-Patienten in den Strukturen des limbischen Systems lokalisiert sein müssten.

Die in der vorliegenden Studie ermittelten hirnstrukturellen Veränderungen der TGA-Patienten befinden sich, wie in Kapitel 5.2 und 6.1 dargestellt, im Frontallappen, im limbischen Lappen, im Temporallappen sowie im Claustrum und im Kleinhirn.

Es ergeben sich nun mehrere Möglichkeiten der Interpretation dieser Ergebnisse:

6.3.1 Hirnstrukturelle Unterschiede als Triggerfaktoren bei der Pathogenese der TGA

Zum einen könnte man die Schlussfolgerung ziehen, dass insbesondere die in der Frontalregion und im Cingulum lokalisierten Veränderungen eine Rolle als Triggerfaktor bei der Pathogenese der TGA spielen, da, wie in Kapitel 6.1.1 und 6.1.2 dargestellt, sowohl die Frontalregion als auch das Cingulum gedächtnisrelevante Regionen sind.

Veränderungen der Frontalregion

Die im frontalen Assoziationsgebiet, genauer im dorsolateral präfrontalen und orbitofrontalen Kortex, ermittelten Veränderungen könnten beim Zusammentreffen verschiedener Faktoren, wie präzipitierender Ereignisse und dem Vorliegen anderer ätiologischer Faktoren, eine neokortikale Dysfunktion hervorrufen und so das Auftreten einer TGA fördern.

Die These, dass wenigstens bei einem Teil der Fälle die TGA Folge einer neokortikalen Dysfunktion sein kann, ist nicht neu. So vermuten, wie in Kapitel 6.2.3 dargelegt, eine Reihe von Autoren, gestützt auf Studien, die während der TGA Veränderungen des Metabolismus oder der Perfusion v.a. im Bereich frontaler und temporaler Assoziationsgebiete ermittelt haben, dass unterschiedliche Lokalisationen von Hirndysfunktion der TGA zugrunde liegen können (Baron, 1994) (Eustache, 1997) (Schmidtke, 1997).

Wie in Kapitel 6.1.1 dargestellt ist das frontale Assoziationsgebiet sowohl in den Abruf als auch in die Encodierung und Speicherung episodischer Gedächtnisinhalte eingebunden.

Eine vorübergehende, eventuell durch eine strukturelle Veränderung in dieser Region begünstigte Dysfunktion könnte folglich die während der TGA auftretende retrograde Amnesie, die wohl Folge eines Abrufproblems episodischer Gedächtnisinhalte ist, (Hodges, 1989) (Eustache, 1999) und die anterograde Amnesie, die vermutlich auf Defiziten der Speicherung oder des Encodierens episodischer Gedächtnisinhalte zurückzuführen ist, (Hodges, 1989) (Eustache, 1999) mitverursachen.

Veränderungen im Cingulum

Die hirnstrukturellen Veränderungen im Cingulum, das wie in Kapitel 6.1.2 beschrieben, als Teil des hippocampal- limbischen Systems sowohl an der Einspeicherung als auch am Abruf episodischer Gedächtnisse beteiligt ist, könnten eine erhöhte Vulnerabilität des hippocampal- limbischen Systems bewirken.

Diese erhöhte organische Labilität des hippocampal- limbischen Systems könnte unter bestimmten Umständen, wie dem Durchführen Valsalva-ähnlicher Manöver, die dann über noch nicht definitiv bekannte ätiologische Faktoren, wie z.B. eine zerebralvenöse Stase beim Vorliegen einer Jugularveneninsuffizienz oder anderen Ursachen, zu Veränderungen der Hirndurchblutung bzw. des Hirnmetabolismus der limbisch-hippokampalen Region führen und so den temporären Ausfall des limbisch-hippokampalen Systems begünstigen und eine TGA hervorrufen.

6.3.2 Hirnstrukturelle Unterschiede ohne Bedeutung für die Pathogenese der TGA

Andererseits könnte man jedoch auch die Schlussfolgerung ziehen, dass die gefundenen hirnstrukturellen Unterschiede keine Bedeutung für die Pathogenese der TGA besitzen. Argumente für diese Interpretation sind in der Lokalisation der gefundenen Unterschiede und dem Krankheitsbild der TGA zu finden.

Mehrzahl der nachgewiesenen strukturellen Unterschiede außerhalb des limbisch-hippokampalen Systems

Unterstellt man, dass die von den meisten Autoren vertretene These richtig ist, dass die TGA durch eine temporäre Dysfunktion im limbisch-hippokampalen Kreislauf ausgelöst und durch veränderte Perfusions- und / oder Metabolisierungsverhältnisse verursacht wird, so ist dies nicht ohne weiteres mit dem Ergebnis der vorliegenden Studie in Einklang zu bringen.

Abgesehen von den Veränderungen im Cingulum, dessen Rolle bei der Gedächtnisneubildung nicht eindeutig und insgesamt als geringer als die der anderen Strukturen des Papez-Kreis einzuschätzen ist (Pritzel, 2003), liegen alle anderen in der vorliegenden Studie ermittelten strukturellen Unterschiede außerhalb des limbisch-hippokampalen Kreislaufs und somit außerhalb der Region, die von den meisten Autoren als entscheidend für die Pathogenese der TGA angesehen wird.

Somit sind die gefundenen Unterschiede größtenteils nicht mit der A-priori-Hypothese in Einklang zu bringen.

TGA als temporäres, meist einmaliges Ereignis

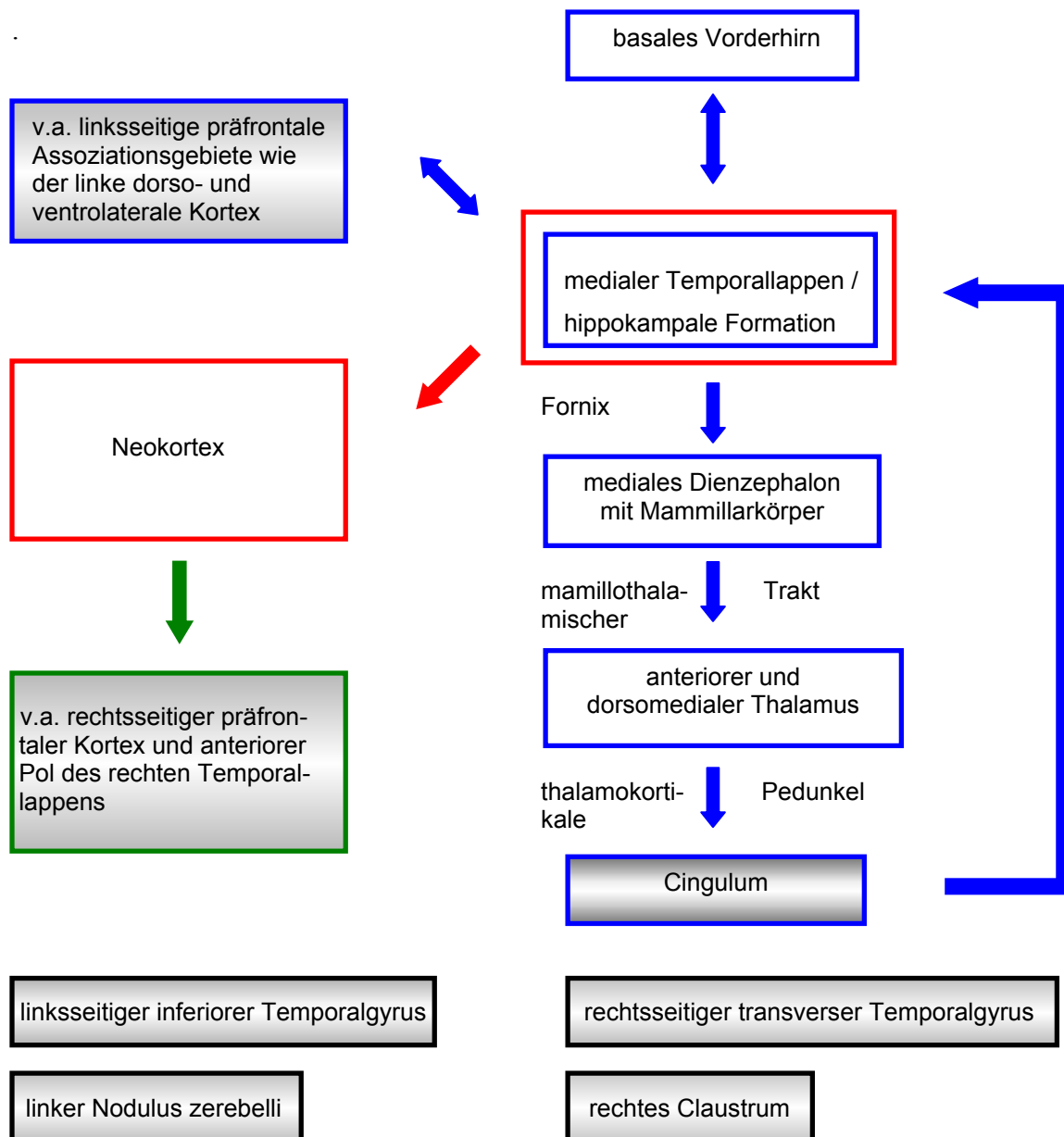
Die TGA selbst stellt ein temporäres meist einmaliges Ereignis dar, das v.a. in höherem Alter und häufig beim Zusammentreffen mit präzipitierenden Faktoren auftritt. In allen bisher durchgeführten Studien waren die beschriebenen Veränderungen vorübergehender Natur. Daher liegt die Überlegung nahe, dass die Ursache für diese Krankheitsentität nicht in permanent spezifischen hirnstrukturellen Unterschieden, sondern anderen zeitlich begrenzt auftretenden Phänomenen begründet ist. Theorien über Phänomene, die dem Krankheitsbild der TGA zugrunde liegen könnten und die die vorübergehende Natur des Auftretens erklären könnten, wurden von diversen Autoren genannt wie:

- 1) das Vorliegen einer venösen Ischämie, ausgelöst durch retrograde Übertragung von hohen venösen Drücken, begünstigt durch Varianten der zerebralvenösen und zerebroarteriellen Anatomie (Lewis, 1998) (Sander, 2000) (Akkawi, 2003);
- 2) das Phänomen einer Spreading depression, ausgelöst durch intensive emotionale oder sensorische Stimuli (Olesen, 1986) (Strupp, 1998);
- 3) das Vorhandensein einer erhöhten Vulnerabilität des hippocampalen Systems, die sich nicht auf struktureller, sondern auf metabolischer, zellulärer oder funktioneller Ebene manifestiert (Pillmann, 1998);
- 4) oder das Vorliegen altersbedingter unspezifischer atrophischer Veränderungen oder Veränderungen der zerebralvenösen / -arteriellen Anatomie, die das v.a. im höheren Alter auftretende Krankheitsbild der TGA begünstigen (Pantoni, 2000);

6.3.3 Hirnstrukturelle Veränderungen als Folge der TGA

Eine weitere Interpretationsmöglichkeit der in der vorliegenden Studie ermittelten Ergebnisse könnte sein, dass die hirstrukturellen Veränderungen der TGA-Patienten durch die TGA selbst verursacht sind.

Es erscheint jedoch eher unwahrscheinlich, dass ein temporäres und meist einmalig auftretendes Krankheitsbild wie die TGA, das abgesehen von einer permanenten Amnesie für den Zeitraum der Attacke keinerlei weitere andauernde neuropsychologische Störungen zur Folge hat (Hinge, 1990) und definitionsgemäß ohne andere neurologische Defizite einhergeht (Caplan, 1990), solche weit gestreuten hirstrukturellen Veränderungen hervorruft, die zudem zum Großteil außerhalb des limbisch-hippokampalen Kreislaufs lokalisiert sind.



Legende

- an der Encodierung episodischer Gedächtnisinhalte beteiligte Strukturen
- an der Konsolidierung und Langzeitspeicherung episodischer Gedächtnisinhalte beteiligte Strukturen
- am Abruf episodischer Gedächtnisinhalte beteiligte Strukturen
- Strukturen ohne besonderen Bezug zu episodischen Gedächtnisprozessen
- Lokalisationen in denen bei TGA-Patienten hirnstrukturelle Veränderungen ermittelt wurden

Abb 13: Schematische Darstellung der an den episodischen Gedächtnisprozessen beteiligten Strukturen sowie der in der vorliegenden Studie ermittelten hirnstrukturellen Unterschiede

6.3.4 Kritische Beurteilung der Methode hinsichtlich der Fragestellung

Abschließend soll im Folgenden die Methode der VBM hinsichtlich der in der vorliegenden Untersuchung gestellten Frage kritisch beleuchtet werden.

Abhängigkeit von gutem Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz

Um interindividuelle Unterschiede detektieren zu können, ist die VBM von einem großen Ausmaß des Kontrastes zwischen grauer und weißer Substanz in den zugrunde liegenden MR-Bildern abhängig (Good, 2001b).

Daher ist es von größter Wichtigkeit, dass das Ausmaß des Gewebekontrastes sowohl innerhalb der Bilder also auch zwischen den Bildern einer Studie so gut und konstant wie möglich ist. (Deichmann, 2000) Es ist bekannt, dass in einigen Gehirnregionen, wie dem Hirnstamm und den Basalganglien, nur ein suboptimaler Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz besteht und dass peripher gelegene Hirnregionen einen relativ geringen Gewebekontrast aufweisen (Good, 2001b).

Sollten hirnstrukturelle Unterschiede zwischen TGA-Patienten und dem gesunden Kontrollkollektiv in diesen Bereichen liegen, so ist nicht auszuschließen, dass diese mittels VBM auf ihrem gegenwärtigen technischen Stand aufgrund mangelnder Sensitivität nicht erfasst werden können.

Darüberhinaus ist es möglich, dass der Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz in den gedächtnisrelevanten Arealen ebenfalls zu gering ist, um subtile hirnstrukturelle Unterschiede zwischen den TGA-Patienten und dem gesunden Kontrollkollektiv in diesen Regionen zu dokumentieren.

Endogene Varianz und Normalisierung als Fehlerquelle

Innerhalb und zwischen den Hirnregionen verschiedener Individuen besteht eine hohe endogene Variabilität (Kennedy, 1998). Diese Varianz hat Auswirkungen auf das Erkennen struktureller Unterschiede mittels morphometrischer Techniken wie der VBM (Good, 2001c). Die VBM ist folglich relativ unsensitiv bei der Aufspürung subtiler Atrophien in Regionen mit hoher Varianz, während sie eine höhere Sensitivität bezüglich Regionen mit geringer Varianz aufweist (Good, 2001c).

Sollten sich strukturelle Unterschiede zwischen TGA-Patienten und dem gesunden Kontrollkollektiv in Regionen mit hoher endogener Varianz befinden, so ist es nicht auszuschließen, dass diese in VBM-Studien nicht erkannt werden.

Daneben können auch künstliche Fehlerquellen, wie Fehler bei der räumlichen Normalisierung, die selbst wieder regionale Eigenheiten aufweist, die Sensitivität der VBM beeinträchtigen.

Die nichtlineare räumliche Normalisierung wird eingesetzt, um die Korrespondenz der anatomischen Strukturen unter den Studienteilnehmern zu erhöhen und so die statistische Aussagefähigkeit zu steigern (Good, 2001c). Wäre die räumliche Normalisierung allerdings vollkommen, könnten bei der Auswertung der nichtmodulierten Daten zwischen den Gruppen keine anatomischen Differenzen mehr ausgemacht werden (Good, 2001c). Obwohl die nichtlineare Normalisierung vorwiegend die globalen Unterschiede der Form ausgleichen soll (so dass die spezifischen regional strukturellen Unterschiede weitestgehend erhalten bleiben), ist es dennoch hilfreich, die Voxels aufgrund der regionalen Veränderungen, die während der räumlichen Normalisierung auftreten, zu modulieren und dadurch die Informationen von der Deformierung selbst zu integrieren (Good, 2001c).

Laut Good scheint die Analyse der modulierten Daten sensitiver bezüglich regional spezifischer makroskopischer struktureller Unterschiede zu sein als die Analyse nichtmodulierter Daten, bei der regionale Unterschiede der Gewebekonzentration durch die nichtlineare räumliche Normalisierung reduziert werden könnten (Good, 2001c).

7 Zusammenfassung

Die TGA ist eine temporäre, meist bei älteren Menschen auftretende selektive Störung des episodischen Gedächtnisses mit zeitlich abgestufter retrograder und hochgradiger anterograder Amnesie ohne sonstige fokale neurologische Defizite. Trotz intensiver Forschung ist die Pathophysiologie bisher nicht hinreichend geklärt. Mehrere Ätiologien wie TIA, epileptische Phänomene, migräneähnliche Episoden oder retrograder Jugularvenenfluss mit konsekutiver venöser Ischämie werden diskutiert. Als zentraler Pathomechanismus wird von der Mehrzahl der Autoren eine transiente Dysfunktion des limbisch-hippokampalen Systems, das eine Schlüsselrolle sowohl beim Neulernen als auch beim Abruf noch nicht völlig konsolidierter episodischer Gedächtnisinhalte einnimmt, angenommen.

In der vorliegenden Arbeit sollte mit dem Verfahren der VBM, einer automatisierten, MRI-basierten Methode zur Analyse subtiler regionaler hirnstruktureller Veränderungen, untersucht werden, ob sich bei TGA-Patienten im Vergleich zu Gesunden lokalisierte Volumen- oder Konzentrationsänderungen an grauer Substanz im limbisch-hippokampalen System nachweisen lassen, die als Trigger eine Rolle in der Pathogenese der TGA spielen könnten.

19 TGA-Patienten sowie 19 alters- und geschlechtskorrelierte gesunde Probanden wurden in die Studie eingeschlossen. Bei allen Teilnehmern wurden 1mm dünne, T1-gewichtete Sequenzen mit einem 1,5 Tesla Scanner aufgenommen und anschließend mit VBM mittels SPM99 analysiert.

Patienten und Kontrollpersonen zeigten keine signifikanten Differenzen hinsichtlich Alter, Körpergewicht und Körpergröße sowie Gefäßrisikofaktoren. Es konnten zum ersten Mal signifikante hirnstrukturelle Veränderungen bei TGA-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen dokumentiert werden. Diese befanden sich im rechtsseitigen dorsolateral präfrontalen Kortex, im linksseitigen orbitofrontalen Kortex, im linksseitigen posterioren Cingulum, im linksseitigen inferioren Temporalgyrus, im rechtsseitigen transversen Temporalgyrus, im linksseitigen Nodus cerebelli und im rechtsseitigen Claustrum.

Zum einen könnte man das Ergebnis so interpretieren, dass die im linken posterioren Cingulum, einem Bestandteil des limbisch-hippokampalen Systems, und die im frontalen Assoziationsgebiet, das sowohl am Abruf als auch an der Encodierung und Speicherung episodischer Gedächtnisinhalte beteiligt ist, gelegenen Unterschiede eine Rolle als Triggerfaktor bei der TGA spielen.

Da aber die Mehrzahl der ermittelten hirnstrukturellen Unterschiede außerhalb des limbisch-hippokampalen Systems und somit außerhalb der für die Pathogenese als entscheidend angesehenen Struktur lokalisiert sind und da das Krankheitsbild der TGA selbst ein temporäres und meist einmaliges Ereignis darstellt, bei dem in allen bislang durchgeführten Studien übereinstimmend nur passagere Veränderungen nachgewiesen werden konnten, liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die in der vorliegenden Studie ermittelten hirnstrukturellen Unterschiede zwischen TGA-Patienten und Gesunden keine Bedeutung für die Pathogenese der TGA haben.

Auch die Interpretationsmöglichkeit, dass die ermittelten hirnstrukturellen Veränderungen Folge der TGA sind, ist wohl zu verwerfen, da es unwahrscheinlich erscheint, dass ein passageres, keine dauerhaften neuropsychologischen Defizite zur Folge habendes Krankheitsbild derart viele hirnstrukturelle Veränderungen hinterlässt, die darüber hinaus zum Großteil außerhalb des limbisch-hippokampalen Systems liegen.

8 Literaturverzeichnis

Abell, F., Krams, M., Ashburner, J., Passingham, R. E., Friston, K. J., Frackowiak, R. S. J., Happé, F., Frith, C. D., and Frith, U.

The neuroanatomy of autism: A voxel based whole brain analysis of structural scans.
Neuroreport 10 (1999) 1647-1651

Aggleton, J. P., Saunderson, R. C.

The Relationship Between Temporal Lobe and Diencephalic Structures Implicated in Anterograde Amnesia.

Memory 5 (1/2) (1997) 49-71

Akkawi, N. M., Agosti, C., Anzola G. P., Borroni, B., Mgoni, M., Pezzini, A., Rozzoni, L., Vignolo, L.A., Padovani, A.

Transient Global Amnesia: A Clinical and Sonographic Study.

Eur Neurol 49 (2003) 67-71

Ashburner, J., Friston, K. J.

Voxel-based Morphometry - The Methods.

NeuroImage 11 (2000) 805-811

Ashburner, J., Friston, K. J.

Why Voxel-Based Morphometry Should Be Used.

NeuroImage 14 (2001) 1238-1243

Baddeley, A. D., Wilson, B. A., Watts, F. N.

The psychology of memory.

In: "Handbook of memory disorders",

Baddeley, A. D (Hrsg.), Wiley

Chichester, 1995, 3-25

Baron, J. C., Petit-Taboué, M. C., Le Doze, F., Desgranges, B., Ravenel, N. and Marchal, G.
Right frontal hypometabolism in transient global amnesia. A PET study.

Brain 117 (1994) 545-552

Bender, M.

Syndrome of isolated episode of confusion with amnesia.

J Hillside Hosp 5 (1956) 212-215

Berlit, P.

„Klinische Neurologie“

Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg, 1999, 746-748

Caffarra, P., Moretti, G., Mazzucchi, A., Parma, M.

Neuropsychological testing during a transient global amnesia episode and its follow-up.

Acta Neurol Scand 63 (1981) 44-50

Caplan, L. R., Chedru, F., Lhermitte, F., Mayman, C.

Transient global amnesia and migraine.

Neurology 31 (1981) 1167-70

- Caplan, L. R.
 Transient global amnesia.
 In: "Handbook of clinical neurology"
 Vinken, P. J., Bruyn, G. W., Klawans, H. L. (Hrsg.), Elsevier Science,
 Amsterdam, 1985, 205-218,
- Caplan, L. R.
 Transient global amnesia: characteristic features and overview.
 In: "Transient global amnesia and related disorders",
 Markowitsch, H. J. (Hrsg.), Hofgreffe & Huber Publishing,
 Toronto, 1990, 15-27
- Cochran, J. W., Morrell, F., Huckman, M. S., Cochran, E. J.
 Transient global amnesia after cerebral angiography. Report of seven cases.
 Arch Neurol (United States) 39(9) (1982) 593-4
- Corston, R. N., Godwin-Austen, R. B.
 Transient global amnesia in four brothers.
 J Neurol Neurosurg Psychiatry 45 (1982) 375-377
- de Fine Olivarius, B., Jensen, T. S.
 Transient global amnesia and migraine.
 Headache 19 (1979) 1167-1170
- Deichmann, R., Good, C. D., Josephs, O., Ashburner, J. and Turner, R.
 Optimization of 3-D MP-RAGE sequences for structural brain imaging.
 NeuroImage 12 (2000) 112-127
- Draganski, B., Geisler, P., Hajak, G., Schuierer, G., Bogdahn, U., Winkler, J., May, A.
 Hypothalamic gray matter changes in narcoleptic patients.
 Nat Med 8(11) (2002) 1186-8
- Duus, P.
 „Neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie, Physiologie, Klinik“
 Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 2001, 7. Auflage
- Etgen, T., Ilg, C., Schröder, M., Eisensehr, I., May, A., Draganski, B., Conrad, B., Sander, D.
 Pulvinar thalami - mögliche Bedeutung beim Restless-Legs-Syndrom? Ergebnisse einer
 Voxel-basierten Morphometrie-Studie.
 Akt Neurol 30 (2003) S162
- Eustache, F., Desgranges, B., Patit-Taboué, M. C., de la Sayette, V., Piot, V., Sablé, C.,
 Marchal, G., Baton, J. C.
 Transient global amnesia: implicit/explicit memory dissociation and PET assessment of brain
 perfusion and oxygen metabolism in the acute stage.
 J Neurol Neurosurg Psychiatry 63 (1997) 357-67
- Eustache, F., Desgranges, B., Laville, P., Guillery, B., Lalevée, C., Schaeffer, S., de la Syette,
 V., Iglesias, S., Baron, J. C., Viader, F.
 Episodic memory in transient global amnesia: encoding, storage, or retrieval deficit?.
 J Neurol Neurosurg Psychiatry 66 (1999) 148-154

- Evans, J. J., Wilson, B., Wraight E. P., Hodges J. R.
Neuropsychological and SPECT scan findings during and after transient amnesia: evidence for the differential impairment of remote episodic memory.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 56 (1993) 1227-1230
- Fayad, P., Kain, T., Hoffer, P., Smith, E., Brass, L.M.
SPECT findings in transient global amnesia (TGA) [abstract].
Neurology 40 Suppl 1 (1990) 171
- Fisher, C. M., Adams, R. D.
Transient global amnesia.
Acta Neurol Scand 40 (1964) 1-83
- Fisher, C.M.
Transient global amnesia. Precipitating activities and other observations.
Arch Neurol 39 (1982) 605-608
- Fletcher, P. C., Shallice, T., Dolan, R. J.
The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory.
I. Encoding
Brain 121 (1998a) 1239-1248
- Fletcher, P. C., Shallice, T., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. J., Dolan R. J.
The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory.
II. Retrieval
Brain 121 (1998b) 1249-1256
- Fletcher, P. C., Henson, R. N. A.
Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging.
Brain 124 (2001) 849-881
- Fujii, K., Sadoshima, S., Fujishima M.
Positron Emission Tomographic Study in Patients with Transient Global Amnesia.
In: "Transient global Amnesia and related disorders",
Markowitsch, H. J. (Hrsg.), Hofgreffe & Huber Publishing,
Toronto, 1990, 131-139
- Fujii, T., Okuda, J., Tsukiura, T., Othake, H., Miura, R., Fukatsu, R., Suzuki, K., Kawashima, R., Itoh, M., Fukuda, H., Yamadori, A.
The role of basal forebrain in episodic memory retrieval: a positron emission tomography study.
NeuroImage 15 (3) (2002) 501-508
- Frey, S., Petrides, M.
Orbitofrontal cortex and memory formation.
Neuron 36 (1) (2002) 171-176
- Friston, K.J., Holmes, A.P., Ashburner, J., Poline, J.B.
SPM 99.
World Wide Web 1999, 1999a

- Gass, A., Gaa, J., Hirsch, J., Schwartz, A., Hennerici, M.G.
Lack of Evidence of Acute Ischemic Tissue Change in Transient Global Amnesia on Single-Shot Echo-Planar Diffusion-Weighted MRI.
Stroke 30 (1999) 2070-2072
- Ghidoni, E., Pattacini, F., Previdi, P.
Transient global amnesia: a large series with neuropsychological examination and a case-control study.
Ital J Neurol Sci Suppl 9 (1988) 31-2
- Godlewski, S.
Amnesic episodes (transient global amnesia). Clinical study based on 33 unpublished cases.
Sem Hop Paris 44 (1968) 553-577
- Goldenberg, G., Prodreka, I., Pfaffelmeyer, N., Wessely, P., Deecke, L.
Thalamic ischemia in transient global amnesia: A SPECT study.
Neurology 41 (1991) 1748-1752
- Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S.
Computational neuroanatomy: new perspectives for neuroradiology.
Rev Neurol (Paris) 157 (2001a) 797-806
- Good, C. D., Johnsrude, I., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., Frackowiak, R. S.
Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains.
NeuroImage 14 (2001b) 685-700
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., Frackowiak, R. S.
A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains.
NeuroImage 14 (2001c) 21-36
- Guyotat, J., Courjon, J.
Les ictus amnesique.
J Med Lyon 37 (1956) 687-701
- Heiss, W. D., Pawlik, G., Holthoff, V., Kessler, J., Szelies, B.
PET correlates of normal and impaired memory functions.
Cerebrovasc Brain Metab Rev 4 (1992) 1-27
- Hinge, H. H. F. and Jensen, T. S.
The Prognosis of Transient Global Amnesia.
In: "Transient Global Amnesia and related disorders"
Markowitsch, H. J. (Hrsg.), Hofgreffe & Huber Publishing,
Toronto, 1990, 172-180
- Hodges, J. R., Warlow, C. P.
The aetiology of transient global amnesia - A case-control study of 114 cases with prospective follow-up.
Brain 113 (1990a) 639-657

Hodges, J. R., Warlow, C. P.
Syndromes of transient amnesia: towards a classification. A study of 153 cases.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 53 (1990b) 834-843

Hodges, J. R.
Differential Diagnosis of Transient Amnesia.
In: "Transient amnesia clinical and neuropsychological aspects."
In: "Major problems in Neurology, Vol 24",
Hodges J. R. (Hrsg.), WB Saunders,
London, 1991, 49-57

Hodges, J. R.
Management and Investigation.
In: "Transient Amnesia clinical and neuropsychological aspects."
In: "Major Problems in Neurology, Vol 24",
Hodges J. R. (Hrsg.), WB Saunders,
London, 1991, 58-61

Hodges, J. R.
Semantic memory and frontal executive function during transient global amnesia.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 57 (1994) 605-608
Hodges, J. R.
Unraveling the Enigma of Transient Global Amnesia.
Ann Neurol 43 (1998) 151-153

Huber, R., Aschoff, A. J., Ludolph, A.C., Riepe, M.W.
Transient Global Amnesia. Evidence against vascular ischemic etiology from diffusion weighted imaging.
J Neurol 249 (2002) 1520-1524

Kapur, N.
Transient epileptic amnesia: a clinical distinct form of neurological memory disorder.
In: „Transient global amnesia and related disorders”
Markowitsch, H. J. (Hrsg.), Hofgreffe & Huber Publishing,
Toronto, 1990, 140-151

Kazui, H., Tanabe, H., Ikeda, Y.
Memory and cerebral blood flow in cases of transient global amnesia during and after the attack.
Behav Neurol 8 (1995) 93-101

Kennedy, D. N., Lange, N., Makris, N., Bates, J., Meyer, J., Caviness, V. S.
Gyri of the human neocortex: An MRI-based analysis of volume and variance.
Cereb Cortex 8 (1998) 372-384

Klötzsch, C., Sliwka, U., Berlitz, P., Noth, J.
An increased frequency of patent foramen ovale in patients with transient global amnesia: analysis of 53 consecutive patients.
Arch Neurol 53 (1996) 504-508

- Klötzsch, C. (Federführend)
Klötzsch, C., Sander, D. (Expertengruppe)
Bearbeitet durch die Kommission Leitlinien der DGN: Berlit, P., Diener, H. C., Hacke, W.,
Hufnagel, A., Meier, U., Oertel, W. H., Prange, H., Reichmann, H., Rieckmann, P., Wallesch,
C-W., Weller, M. und den Vorstand der DGN.
Transiente globale Amnesie (= Amnestische Episode)
Delphikonferenz. 2002
- Kopelman, M. D., Panayiotopoulos, C. P., Lewis, P.
Transient epileptic amnesia differentiated from psychogenic "fugue" neuropsychological,
EEG, and PET findings.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 57 (1994) 1002-1004
- Kopelman, M. D.
Disorders of memory.
Brain 125 (2002) 2152-2190
- Koski, K. J., Marttila, R. J.
Transient global amnesia: incidence in an urban population.
Acta Neurol Scand 81 (1990) 358-60
- Kritchevsky, M., Squire, LR.
Transient global Amnesia. Evidence for extensive, temporally graded retrograde amnesia.
Neurology 39 (1989) 213-218
- LaBar, K. S., Gitelman, D. R., Todd, B. P., Mesulam, M. M.
Functional changes in temporal lobe activity during transient global amnesia.
Neurology 58 (2002) 638-641
- Lancaster, J. L., Woldorff, M. G., Parsons, L. M., Liotti, M., Freitas, C. S., Rainey, L.,
Kochunov, P. V., Nickerson, D., Mikiten, S. A., Fox, P. T.
Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping.
Hum Brain Mapp 10 (2000) 120-131
- Lauritzen, M.
Pathophysiology of the migraine aura: the spreading depression theory.
Brain 117 (1994) 199-210
- Leão, A. A. P.
Spreading depression of activity in the cerebral cortex.
J Neurophysiol 7 (1944) 359-390
- Lewis, S. L.
Aetiology of transient global amnesia.
Lancet 352 (1998) 397-399
- Lin, K. N., Liu, R. S., Yeh, T. P., Wang, S. J., Liu, H. C.
Posterior ischemia during an attack of transient global amnesia.
Stroke 24 (1993) 1093-1095

Maddock, R. J., Garrett, A. S., Buonocore, M. H.
Remembering familiar people: the posterior cingulate and autobiographical memory retrieval.
Neuroscience 104(3) (2001) 667-676

Markowitsch, H. J.
Memory Disorders: The Transient Global Amnesia
In: „Transient global amnesia and related disorders”
Markowitsch, H. J. (Hrsg.), Hofgreffe & Huber Publishing,
Toronto, 1990, 1-4

Markowitsch, H. J.
The Anatomical Bases of Memory.
In: “The cognitive neurosciences. 2nd Edition”
Gazzaniga, M. S. (Hrsg.), MIT Press,
Cambridge, 2000, 781-795

Martin, E. A.
Transient global amnesia. A report of eleven cases, including five of amnesia at the seaside.
Ir J Med Sci 3 (1970) 331-335

Matsuda, H., Higashi, S., Tsuji, S., Sumiya, H., Miyauchi, T., Hisada, K., Yamashita, J.
High resolution TC-99m HMPAO SPECT in a patient with transient global amnesia.
Clin Nucl Med 18 (1993) 46-49

May, A., Ashburner, J., Büchel, C., McGonigle, D. J., Friston, K. J., Frackowiak, R. S. J.,
Goadsby, P. J.
Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache
syndrome.
Nat Med 5 (1999) 836-838

McClelland, J. L., McNaughton, B. L., O'Reilly, R. C.
Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights
from the success and failures of connectionist models of learning and memory.
Psychol Rev 102 (1995) 211-214

Melo, T. P., Ferro, J. M., Ferro, H.
Transient global amnesia. A case-control study.
Brain 115 (1992) 261-270

Miller, J. W., Petersen, R. C., Metter, E. J., Millikan, C. H., Yanagihara, T.
Transient global amnesia: clinical characteristics and prognosis.
Neurology 37 (1987) 733-777

Milner, B.
Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H.M.
Neuropsychologia 6 (1968) 215-234

Olesen, J., Jørgensen, M. B.
Leão spreading depression in the hippocampus explains transient global amnesia. A
hypothesis.
Acta Neurol Scand 73 (1986) 219-220

- Pantoni, L., Lamassa, M., Inzitari, D.
Transient global amnesia: a review emphasizing pathogenic aspects.
Acta Neurol Scand 102 (2000) 275-283
- Parkin, A. J.
Human memory.
Curr Biol 9 (1999) R582-R585
- Pillmann, F., Broich, K.
Transitorisch globale Amnesie - psychogene Auslösung einer organischen Störung.
Fortschr Neurol Psychiat. 66 (1998) 160-163
- Pritzel, M., Brand, M., Markowitsch, H. J.
„Gehirn und Verhalten. Ein Grundkurs der physiologischen Psychologie“
Akademischer Spektrum Verlag GmbH, Heidelberg - Berlin, 2003
- Rösler, A., Mrass, G. J., Frese, A., Albert, I., Schnorpfeil, F.
Precipitating factors of transient global amnesia.
J Neurol 246 (1999) 53-54
- Röther, J.
"Spreading depression" und Periinfarktdepolarisation.
Nervenarzt 71 (2000) 84-90
- Sakashita, Y., Kanai, M., Sugimoto, T., Taki, S., Takimori, M.
Changes in cerebral blood flow and vasoreactivity in response to acetazolamide in patients with transient global amnesia.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 63 (1997) 605-610
- Sander, D., Winbeck, K., Etgen, T., Knapp, R., Klingelhöfer, J., Conrad, B.
Disturbance of venous flow patterns in patients with transient global amnesia.
Lancet 356 (2000) 1982-1984
- Schmahmann, J. D., Sherman, J. C.
The cerebellar cognitive affective syndrome.
Brain 121 (1998) 561-579
- Schmidtke, K., Reinhardt, M., Krause, T.
Cerebral perfusion during transient global amnesia: findings with HMPAO SPECT.
J Nucl Med 39 (1997) 155-159
- Schott, B., Manguiere, F., Laurent, B., Serclerat, O., Fisher, C.
L'amnesie thalamique.
Rev Neurol (Paris) 136 (1980) 117-130
- Schuri, U.
Gedächtnisstörungen.
In: „Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie“,
Sturm, W., Herrmann, M., Wallesch, C.W. (Hrsg.), Swets & Zeitlinger Publishers,
Lisse, NL, 2000, 375-391

Sedlacek, O., Hirsch, J. G., Grips, E., Peters, C. N. A., Gass, A., Wöhrle, J., Hennerici, M.
Detection of delayed focal MR changes in the lateral hippocampus in transient global amnesia
Neurology 62 (2004) 2165-2170

Shah, P. J., Ebmeier, K. P., Glabus, M. F., and Goodwin, G.
Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar
depression.
Br J Psychiatry 172 (1998) 527-532

Squire, L. R., Zola-Morgan, S.
The medial temporal lobe memory system [Review].
Science 253 (1991) 1380-1386

Squire, L. R.
Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys and humans.
Psychol Rev 99 (1992) 195-231

Squire, L. R., Alvarez, P.
Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective.
Curr Opin in Neurobiol 5 (1995) 169-177

Stillhard, G., Landis, T., Schiess, R., Regard, M., Sialer, G.
Bitemporal hypoperfusion in transient global amnesia in transient global amnesia: 99cm-Tc-
HM-PAO SPECT and neuropsychological findings during and after an attack.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 53 (1990) 339-342

Strupp, M., Bruning, R., Wu, R. H., Deimling, M., Reiser, M., Brandt, T.
Diffusion-weighted MRI in transient global amnesia: elevated signal intensity in the left
mesial temporal lobe in 7 of 10 patients.
Ann Neurol 43 (1998) 164-170

Tanabe, H., Hashikawa, K., Nakagawa, Y., Ikeda, M., Yamamoto, H., Harada, K., Tsumoto,
T., Nishimura, T., Shiraishi, J., Kimura, K.
Memory loss due to transient hypoperfusion in the medial temporal lobes including
hippocampus.
[published erratum appears in *Acta Neurol Scand* 84 (1991) 463]
Acta Neurol Scand 84 (1991) 22-27

Trepel, M.
„Neuroanatomie : Struktur und Funktion“
Urban & Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore, 1995
Trillet, M., Croisile, B., Phillipon, B., Vial, C., Laurent, B., Guillot, M.
Ictus amnésique et débits sanguins cérébraux.
Rev Neurol (Paris) 143 (1987) 536-539

Tulving, E., Kapur, S., Caik, F. I. M., Moscovitch, M., Houle, S.
Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: Positron emission
tomography findings.
Proc Natl Acad Sci U. S. A. 91 (1994) 2016-2020

Vargha-Khadem, F., Watkins, K. E., Price, C. J., Ashburner, J., Alcock, K. J., Connelly, A., Frackowiak, R. S. J., Friston, K. J., Pembry, M. E., Mishkin, M., Gadian, D. G., and Passingham, R. E.

Neural basis of an inherited speech and language disorder.
Proc Natl Acad Sci U. S. A. 95 (1998) 12695-12700

Volpe, B. B., Herscovitch, P., Raichle, M. E., Hirst, W., Gazzaniga, M. S.
Cerebral blood flow and metabolism in human amnesia.
J Cereb Blood Flow Metab 3 Suppl (1983) 5-6

Warren, J. D., Chatterton, B., Thompson, P. D.
A SPECT study of the anatomy of transient global amnesia.
J Clin Neurosci 7 (2000) 57-59

Woermann, F. G., Free, S. L., Koeppe, M. J., Ashburner, J., and Duncan, J. D.
Voxel-by-voxel comparison of automatically segmented cerebral grey matter - A rater-independent comparison of structural MRI in patients with epilepsy.
NeuroImage 10 (1999) 373-384

Wright, I.C., McGuire, P. K., Poline, J. B., Traverso, J. M., Murray, R. M., Frith, C. D., Frackowiak, R. S., Friston, K.J.
A voxel based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia.
NeuroImage 2 (1995) 244-252

Zola-Morgan, S., Squire, L. R.
Neuroanatomy of memory.
Annu Rev Neurosci 16 (1993) 547-563

9 Anlage:

9.1 Anamnesebogen

Fragen zur Person:

Name:

Vorname:

Geburtstag:

Körpergröße:

Körpergewicht:

Schulabschluss:

Beruf:

Geschlecht:

Blutdruck:

Lebensgewohnheiten:

Mit welcher Hand schreiben Sie?

Haben Sie immer diese Schreibhand benutzt?

Mit welcher Hand benutzen Sie einen Hammer?

Sind Sie körperlich aktiv, z.B. Sport, Gartenarbeit, etc?

nein ja, weniger als 3 x pro Woche ja, mehr als 3 x pro Woche

Welchen Fremdsprachen sprechen Sie?

Englisch Französisch Spanisch Italienisch

Spielen Sie regelmäßig ein Musikinstrument:

nein ja, und zwar _____

Vorerkrankungen:

Hatten Sie jemals eine der folgenden Erkrankungen? (Bitte ankreuzen)

	NEIN	JA
epileptische Anfälle		
unklare Bewußtlosigkeit		
Gedächtnisstörungen		
Schlaganfall		
Schädel-Hirnverletzungen		
Hirnhautentzündungen / Meningitis		
Zittern / Tremor		
Depression / Psychische Erkrankungen		
Nierenerkrankungen		
Lebererkrankungen		

Hatten oder haben Sie sonstige Vorerkrankungen oder Operationen oder Krankenhausaufenthalte?

ja nein

Wenn ja, bitte geben Sie an wann und welche: _____

Gibt es in Ihrer Familie besondere Erkrankungen?

ja nein

Wenn ja, welche: _____

Risikofaktoren:

Trifft auf Sie eine der folgenden Erkrankungen / Risikofaktoren zu (Bitte ankreuzen)

	NEIN	JA
Bluthochdruck / arterielle Hypertonie		
Zuckerkrankheit / Diabetes		
Blutfett-/Cholesterinerhöhung		
Herzerkrankungen (Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen)		
Nikotin		
Alkohol		

Falls Sie rauchen oder geraucht haben,

wie viele Jahre und wie viele Zigaretten pro Tag

Falls Sie trinken, wie viele Drinks pro Woche trinken Sie? (Bitte ankreuzen)

(1 Drink = 1 Glas Wein à 0,2l oder 1 Glas Bier à 0,5l oder 1 Glas Schnaps à 0,02l)

weniger als 7 Drinks pro Woche	
zwischen 7 – 14 Drinks pro Woche	
zwischen 14 – 21 Drinks pro Woche	
mehr als 21 Drinks pro Woche	

Medikamente:

Welche Medikamente nehmen Sie zur Zeit ein?

Medikamentenname	Dosismenge	Einnahmezeiten

Vielen Dank für Ihre Mühen bei der Beantwortung unserer Fragen!

10 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dirk Sander erlaube ich mir für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit zu danken.

Herrn Dr. Thorleif Etgen möchte ich für die Hilfe bei der Planung, Durchführung, Auswertung und Fertigstellung meiner Dissertation danken.

Bei Herrn Prof. Dr. Bastian Conrad möchte ich mich für die Arbeitsmöglichkeit in seiner Klinik bedanken.

Für die technische Assistenz bedanke ich mich bei Frau Martina Gildehaus und Herrn Peter Erhard.

Bei allen Studienteilnehmern, die diese Arbeit erst möglich gemacht haben, bedanke ich mich für die Zeit und Mühen, die Sie auf sich genommen haben.

11 Lebenslauf

Am 08.06.1977 wurde ich in München als Sohn des Bundesbankamtsrates Johann Jakob Linder und seiner Ehefrau Maria Linder, geborene Herz, Bankkauffrau, geboren.

Nach der Volksschulzeit an der Grundschule an der Rotbuchenstraße in München wurde ich 1987 in das Theresiengymnasium in München aufgenommen, an dem ich 1996 mein Abitur ablegte.

Im Sommersemester 1997 begann ich mein Studium der Humanmedizin an der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, wo ich am 3. September 1999 die Ärztliche Vorprüfung ablegte. Im Wintersemester 1999/2000 setzte ich mein Medizinstudium an der Technischen Universität München fort, wo ich am 29. August 2000 den I. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, am 10. September 2002 den II. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und am 11. November 2003 den III. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung absolvierte.

Im Praktischen Jahr verbrachte ich meine Ausbildung in der IV. Medizinische Abteilung des Städtischen Krankenhauses München Bogenhausen, in der Chirurgischen Klinik des Kantonsspitals Winterthur (Schweiz) sowie der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar.

Am 13. November 2003 erhielt ich die vorläufige Approbation als Arzt und habe am 01. Januar 2004 mit meiner Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der Abteilung für Neurologie und Neurophysiologie des Städtischen Krankenhauses München Bogenhausen begonnen.

Nach dem Erhalt der Approbation als Arzt zum 01. Oktober 2004 setzte ich meine Tätigkeit in der Abteilung für Neurologie und Neurophysiologie des Städtischen Krankenhauses München Bogenhausen als Assistenzarzt fort.