

Aus der Klinik für Neurologie  
(Direktor: Prof. Dr. G. Deuschl)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**FUNKTIONELLE ANATOMIE DER TRANSIENTEN GLOBALEN  
AMNESIE UND CHARAKTERISIERUNG KLINISCHER PARAMETER**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**JASMIN LAGIES**  
aus Bad Segeberg

Kiel 2012

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Thorsten Bartsch

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Stark

Tag der mündlichen Prüfung: 27.11.2012

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 27.11.2012

gez.:

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	ab Seite
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Klinische Symptome, Charakteristik und Epidemiologie der TGA	1
1.2. Differentialdiagnosen	2
1.3. Vorausgehende Ereignisse der TGA	2
1.4. Hypothesen zur Pathophysiologie der TGA	3
1.5. Funktionelle Anatomie der TGA	3
1.5.1. Molekulare und funktionelle Domänen des Hippocampus	4
1.5.2. Funktionen des Hippocampus und anatomische Zuordnung	7
1.5.3. Funktionelle Unterteilung des Hippocampus und deren Verbindungen	7
1.6. Zielsetzung und Fragestellung	10
<b>2. Patienten und Methoden</b>	<b>11</b>
2.1. Patientenkohorte und Patientenrekrutierung	11
2.2. Erfassung von zerebrovaskulären Risikofaktoren	12
2.3. Klassifikation der vorausgehenden Ereignisse	12
2.4. Erhebung von Verhaltensweisen während der TGA	13
2.5. MRT-Bildgebung	13
2.5.1. Bestimmung der Diffusionsstörung und ADC-Wert-Bestimmung	15
2.6. Statistische Methoden	16
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>18</b>
3.1. Demographische Eigenschaften der Patientenstichprobe	18
3.1.1. Geschlechtsverteilung und Alter	18
3.1.2. Anzahl und Dauer der Attacken	18
3.2. Anatomische Zuordnung der MRT-Läsionen	19
3.2.1. Lateralisierung der Läsionen	19
3.2.2. Anterior-posteriore Lokalisation der Läsionen innerhalb des Hippocampus	20
3.3. ADC-Wert-Analyse	21
3.4. Zerebrovaskuläre Risikofaktoren und vorausgehende Ereignisse	21
3.4.1. Verteilung der zerebrovaskulären Risikofaktoren	21

3.4.2. Summe der Risikofaktoren pro Patient	22
3.4.3. Verteilung und Häufigkeiten der vorausgehenden Ereignisse	24
3.4.3.1. Vorausgehende Ereignisse und Geschlecht	24
3.4.3.2. Vorausgehende Ereignisse und Lokalisation der Läsion	25
3.5. Verhaltensänderungen während der TGA	26
3.5.1. Verteilung und Häufigkeiten der Verhaltensweisen während der TGA	26
3.5.2. Verhalten während der Attacke und Lateralisation der Läsion	28
3.5.3. Anterior-posteriore Lokalisation der Läsion innerhalb des Hippocampus und Verhalten	28
3.5.4. Verhalten in Abhängigkeit von der Anzahl der Läsionen	29
<b>4. Diskussion</b>	<b>30</b>
4.1. Demographische Eigenschaften	31
4.2. Vorausgehende Ereignisse als Hinweis für die Pathophysiologie	32
4.2.1. Einfluss von emotionalem Stress auf die unterschiedlichen Funktionen des Hippocampus	32
4.3. Zerebrovaskuläres Risikoprofil der TGA-Patienten	34
4.4. Pathophysiologische Mechanismen der TGA	35
4.5. Bildgebung der TGA-Läsionen	37
4.5.1. Besonderheiten der CA1-Region des Hippocampus	39
4.6. Verhaltensänderungen während der akuten TGA	40
4.7. Modell der pathophysiologischen Kaskade der TGA (zellulär-bildgebend-Verhaltensebene)	41
4.8. Übertragbarkeit des Modells der funktionellen Unterteilung des Hippocampus nach Fanselow et al. auf den Menschen	42
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>44</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>46</b>
<b>Danksagung</b>	
<b>Lebenslauf</b>	

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	= Abbildung
ACK	= anteriorer cingulärer Kortex
ADC/rADC	= (Relativer) Apparent Diffusion Coefficient
ANOVA	= analysis of variance/Varianzanalyse
Ant. thalam. Komplex	= anteriorer thalamischer Komplex
bzw.	= beziehungsweise
ca.	= circa
CA-Region	= Cornu ammonis Region
CA1d/CA3d	= dorsale CA1/CA3-Region
CA1i/CA3i	= intermediäre CA1/CA3-Region
CA1v/CA3v	= ventrale CA1/CA3-Region
CA1vv	= sehr ventral gelegene CA1-Region
DGN-Leitlinie	= Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DWI	= diffusion weighted imaging
EEG	= Elektroenzephalografie
etc.	= et cetera
GR	= Glukokortikoidrezeptor
HC	= Hippocampus
HRST	= Herzrhythmusstörungen
KHK	= koronare Herzkrankheit
LTD	= Langzeitdepression
LTP	= Langzeitpotentierung
MR	= Mineralokortikoidrezeptor
MRT	= Magnetresonanztomographie
Nucll. mamm. lat. + med.	= Nuclei mammillares lateralis und medialis
PCA	= Arteria cerebri posterior
PFO	= persistierendes Foramen ovale
RAVLT	= The Rey Auditory Verbal Learning Test
ROCF	= Rey–Osterrieth Complex Figure
RSK	= retrosplenialer Kortex
SD	= Standardabweichung, Standard deviation
SPSS	= Statistical Package for the Social Sciences/ Superior Performing Software System
SUB	= Subiculum
TEA	= transiente epileptische Amnesie
TGA	= transiente globale Amnesie
TIA	= transiente ischämische Attacke
UKSH	= Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
z.B.	= zum Beispiel

# 1. Einleitung

## 1.1. Klinische Symptome, Charakteristik und Epidemiologie der TGA

Die transiente globale Amnesie (TGA) ist eines der rätselhaftesten Syndrome der Neurologie. Die TGA ist gekennzeichnet durch eine abrupt einsetzende, massive Gedächtnisstörung, die sowohl das antero- als auch das retrograde Gedächtnis betrifft. Aufgrund der anterograden Amnesie ist die Fähigkeit, neue Gedächtnisinhalte einzuspeichern stark eingeschränkt. Die Betroffenen stellen daher häufig die gleichen Fragen zur Situation und die Behaltensspanne ist während dieses Zeitraumes auf 2-3 Minuten reduziert. Im Rahmen der retrograden Amnesie können Gedächtnisinhalte, die vor dem Ereignis abgespeichert wurden, nur teilweise oder gar nicht mehr abgerufen werden. Diese retrograde Amnesie kann einen Zeitraum von Wochen bis Jahrzehnten umfassen (Bartsch et al., 2010a). Gleichzeitig liegt eine örtliche und zeitliche Desorientierung vor, wobei die Orientierung zur eigenen Person während des gesamten Zeitraumes der TGA unbeeinträchtigt ist. Begleitend können unspezifische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und leichte Kopfschmerzen auftreten. Komplexe Tätigkeiten wie Autofahren oder Kochen können während der TGA ausgeführt werden. Zum Teil treten weitere milde neuropsychologische Symptome auf (z.B. Störungen der Aufmerksamkeit und Konzentration), die auch noch Tage bis Monate nach Ende der Attacke persistieren können. Die TGA betrifft ausschließlich das deklarative Gedächtnis, welches als sogenanntes Wissensgedächtnis bezeichnet wird. Es dient der Speicherung von Fakten und Ereignissen, die anschließend bewusst wiedergegeben werden können. Das deklarative Gedächtnis wird in das semantische und episodische Gedächtnis untergliedert, wobei das semantische Gedächtnis allgemeine Fakten speichert, der episodische Bereich speichert Ereignisse und Tatsachen aus dem eigenen Leben. Das amnestische Syndrom der TGA bildet sich in der Regel innerhalb von 24 Stunden zurück, wobei üblicherweise eine Erinnerungslücke für den akuten Zeitraum der TGA bestehen bleibt. In der neurologischen Untersuchung zeigen sich keine fokal-neurologischen Defizite. Bei der TGA handelt es sich somit nach derzeitigem Kenntnisstand um eine benigne klinische Entität mit günstiger Prognose für die Betroffenen. Das klinische Phänomen der TGA wurde erstmals 1956 von Bender (Bender, 1956; Courjon et al., 1956) beschrieben. 1964 veröffentlichten Fisher et al. (Fisher et al., 1964) eine große Serie von TGA-Fällen und führten den Begriff TGA ein, wie er heute im klinischen Alltag verwendet wird. Die Inzidenz der TGA schwankt in verschiedenen Studien zwischen 3-8/100.000 Einwohner pro Jahr, Frauen und Männer sind ungefähr gleich häufig betroffen. In 75% der Fälle liegt das Hauptmanifestationsalter

zwischen 50-70 Jahren. Das Auftreten einer TGA vor dem 40. Lebensjahr ist selten. Das wiederholte Auftreten von TGA-Attacken ist beschrieben, die Häufigkeit für rezidivierende Episoden liegt bei 6-10% (Quinette et al., 2006).

## **1.2. Differentialdiagnosen**

Bei der TGA handelt es sich um eine klinische Diagnose (DGN-Leitlinie), bei unklarer Symptomatik, vaskulären Risikofaktoren oder fehlender Fremdanamnese sollte eine erweiterte Diagnostik erfolgen, um andere Erkrankungen auszuschließen, die die Symptome einer TGA imitieren können. Bevor die endgültige Diagnose TGA gestellt werden kann, müssen einige Erkrankungen und Zustände als mögliche Differentialdiagnose bedacht werden. Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen zählen die transiente epileptische Amnesie (TEA), zerebrovaskuläre Störungen, die psychogene Amnesie, hypoglykämische und enzephalitische Zustände, Intoxikationen und psychiatrische Erkrankungen.

## **1.3. Vorausgehende Ereignisse der TGA**

Aufgrund der bis heute unklaren Ursache und Pathophysiologie der TGA gerieten die der TGA vorausgehenden Ereignisse in den Interessensfokus. Man ging lange Zeit davon aus, dass die Mehrzahl der TGA-Attacken spontan auftritt. Fisher und Adams et al. (Fisher et al., 1964) interessierten sich als eine der Ersten für die Aktivitäten vor Beginn der Symptome. Sie beschrieben vor allem vorausgehende Belastungen wie Schwimmen in kaltem Wasser, heiße Dusche, Geschlechtsverkehr und akuten Schmerz. Eine hohe Frequenz an emotional belastenden Ereignissen fand Caplan (Caplan, 1990), wobei auch Schmerz, medizinische Untersuchungen, physische Aktivität und Wasserkontakt eine Rolle spielten. Die Variabilität der vorausgehenden Ereignisse weist eine große Spannbreite auf, so dass versucht wurde, die entsprechenden Situationen in die zwei großen Kategorien „physisch“ und „psychisch“ einzuordnen. Zu den sogenannten „physischen Auslösern“ zählen Aktivitäten, die mit einer körperlichen Belastung einhergehen (Gartenarbeit, Sport). In die Kategorie „psychisch“ fallen emotional belastende Vorgänge und Ereignisse (Familienstreit, Tod eines Angehörigen). In einigen Fällen fällt diese Zuordnung allerdings schwer und ist zum Teil auch überlappend. Quinette et al. (Quinette et al., 2006) untersuchten in ihrer Arbeit die vorausgehenden Ereignisse und nahmen folgende Einteilung mit den entsprechenden prozentualen Häufigkeiten in ihrer Kohorte vor: 1) Emotionaler Stress (29%), 2) körperliche Belastung (25%), 3) Wasserkontakt (11%), 4) akuter Schmerz (3%), 5) Geschlechtsverkehr (9%), 6)

andere Faktoren (7%). Sie kommen zu dem Schluss, dass man bei dem Großteil der TGA-Patienten ein vorausgehendes Ereignis eruieren kann.

#### **1.4. Hypothesen zur Pathophysiologie der TGA**

Seit der Erstbeschreibung der TGA gibt es Diskussionen über den Entstehungsmechanismus, übereinstimmend gehen viele Autoren davon aus, dass es im Rahmen der TGA zu einer selektiven Störung des deklarativen Gedächtnisses kommt. Aufgrund der typischen klinischen Symptomatik der TGA handelt es sich um eine Gedächtnisstörung mutmaßlich bedingt durch eine passagere Funktionsstörung der mediobasalen Temporallappenanteile unter Einschluss der Hippocampi (Hodges und Warlow, 1990b; Kritchewsky et al., 1989; Lewis, 1998; Pillmann et al., 1998). Es werden verschiedene Pathomechanismen und Ursachen diskutiert, zu den wichtigsten zählen psychogene Auslöser, zerebrale Ischämien, epileptische Phänomene, paradoxe Embolien bei persistierendem Foramen ovale und eine venöse Kongestion (Bartsch et al., 2010b). Weitere Entstehungsmechanismen, die diskutiert werden, sind die TGA als Migräneäquivalent und eine sogenannte kortikale „spreading depression“, die zu Veränderungen im Neurotransmitterstoffwechsel führen kann. Trotz der langen Kenntnis der TGA ist die genaue Pathophysiologie der TGA bis heute unklar. Dies wird mit bedingt durch die in der Literatur untersuchten Fallserien mit kleinen Fallzahlen, die nur begrenzte Rückschlüsse auf die Pathophysiologie erlauben. Daher soll in dieser Arbeit systematisch eine große Patientenpopulation hinsichtlich klinischer Charakteristika untersucht werden.

#### **1.5. Funktionelle Anatomie der TGA**

Die TGA wird heute als reversible und passagere Funktionsstörung des deklarativen Gedächtnisses angesehen. Aktuelle MRT-Untersuchungen an TGA-Patienten zeigten in verschiedenen MRT-Sequenzen punktförmige Läsionen im Hippocampus (Bartsch et al., 2006; Enzinger et al., 2008). Das Besondere hierbei ist, dass diese Läsionen nahezu selektiv der CA1-Region des Hippocampus zugeordnet werden können. Die CA1-Region ist von besonderem Interesse, da sie eine ausgeprägte Vulnerabilität gegenüber ischämischen Noxen besitzt und eine kritische Funktion innerhalb hippocampaler Regelkreise (Lernen, Navigation und Gedächtnisbildung) übernimmt. Die CA1-Region wird nach Wilhelm Sommer auch als „Sommer-Sektor“ bezeichnet, er beschrieb bereits 1880 erste pathologische Veränderungen im dortigen Bereich des Ammonshorns des Hippocampus bei Epilepsiepatienten (Sommer,



1880). Mittels Nachfolgeuntersuchung bei TGA-Patienten mit einer DWI-Läsion konnte gezeigt werden, dass die Läsionen nicht persistieren, sie sind nach einem Zeitraum von 7-10 Tagen nach der Attacke nicht mehr nachweisbar (Bartsch et al., 2007). Ursprünglich wurde der Hippocampus ausschließlich im Zusammenhang mit Gedächtnisleistungen gesehen, heute spielen emotionale und motivationale Vorgänge ebenfalls eine Rolle. Diese funktionelle Differenzierung spiegelt sich im anatomischen Aufbau des Hippocampus wider. Jedoch gibt es bis heute noch kein humanes Läsionsmodell, welches eine Korrelation zwischen der Anatomie hippocampaler Läsionen und Verhaltensänderungen erlaubt. Vor diesem Hintergrund soll in dieser Arbeit eine Korrelation zwischen der Bildgebung von TGA-Patienten und deren Verhaltensänderungen an einer großen Patientenpopulation erfolgen.

### **1.5.1. Molekulare und funktionelle Domänen des Hippocampus**

Seit mehreren Jahrzehnten gibt es intensive Forschungen über die funktionelle Unterteilung des Hippocampus (Moser et al., 1998; Small, 2002). Der Hippocampus stellt einen wichtigen Bestandteil des limbischen Systems dar und ist im Temporallappen gelegen. Der Hippocampus setzt sich zusammen aus Gyrus dentatus, Cornu ammonis (CA) und Subiculum. Der Gyrus dentatus besteht histologisch aus drei verschiedenen Schichten (Stratum moleculare, Stratum granulosum und Stratum multiforme). Diese Schichten beinhalten die Körnerzellen und gehen schließlich ohne scharfe Grenze in die CA4-Region des Cornu ammonis über. Die Axone der Körnerzellen bilden das sogenannte Moosfasersystem, welches an der CA3-Region endet. Die Erregungsausbreitung und Übermittlung des Hippocampus ist komplex und ein klassisches Beispiel der Erregungsübertragung ist der sogenannte trisynaptische Erregungsweg. Die Afferenzen der Area entorhinalis ziehen im Tractus perforans über Subiculum zum Gyrus dentatus. Im Gyrus dentatus erfolgt daraufhin die Aktivierung der Körnerzellen, deren Erregung führt über das Moosfasersystem zur Aktivierung der CA3-Zellen. Die Axone der CA3-Zellen geben Kollaterale ab (Schaffer-Kollaterale), die an den CA1-Pyramidenzellen exzitatorisch wirken (Anderson et al., 1971; Insausti et al., 2004). An allen diesen Umschaltstellen des trisynaptischen Schaltkreises ist Glutamat exzitatorischer Neurotransmitter. Der Begriff „Hippocampusformation“ bezeichnet den Hippocampus und die Area entorhinalis.

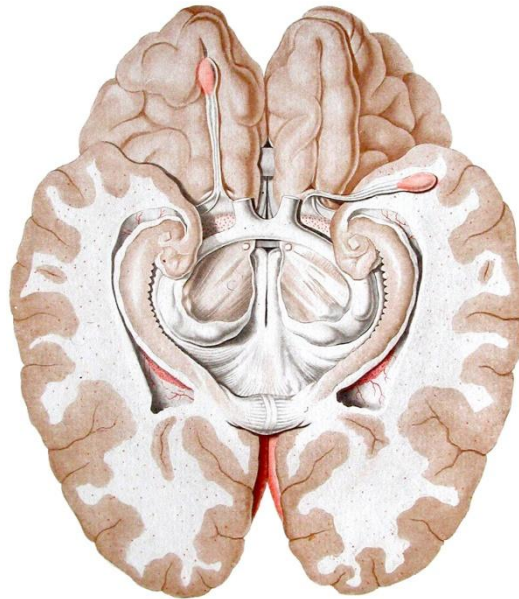


Abb. 1  
Allgemeine Anatomie des Hippocampus:  
Anatomische Zeichnung von Vicq d'Azur (1748-1794). Es handelt sich um eine der ältesten Zeichnungen des Hippocampus, die die Anatomie des Hippocampus verdeutlicht. (Traité d'anatomie et de physiologie. Paris: Didot, 1789)

Die ersten Einsichten in den Aufbau und die Zytoarchitektur des Hippocampus gehen auf Ramon y Cajal (Cajal, 1901) und seinen Schüler Lorente de Nó (Lorente de Nó, 1934) zurück. Die Erkenntnisse ihrer Arbeiten beruhen im Wesentlichen auf morphologischen Charakteristika.

Lorente de Nó (Lorente de Nó, 1934) unterteilte das Ammonshorn entlang der longitudinalen Achse in drei verschiedene Regionen:

- CA1-Region: superiore Region nach Cajal, besteht aus kleinen Pyramidenzellen
- CA2-Region: mit großen pyramidalen Zellen, diese Region beinhaltet keine Moosfasern
- CA3-Region: inferiore Region nach Cajal, besitzt große Pyramidenzellen und Moosfasern

Cajal und Lorente de Nó waren die Ersten, die eine unterschiedliche Verteilung der Zellen entlang der ventralen und dorsalen Achse fanden. Gloor und Swanson et al. teilten den Hippocampus basierend auf verschiedenen Untersuchungen in einen ventralen und dorsalen Anteil ein und ersetzten damit die ältere Nomenklatur von Cajal und Lorente in einen superioren und inferioren Teil (Gloor, 1997; Swanson et al., 1975). Fanselow et al. fasst in seinem Review neuere Studien zusammen, die das Ziel haben, diese funktionelle Untergliederung zu spezifizieren. Zur genaueren Untergliederung des Hippocampus wurden zum Teil spezifische Genmarker verwendet, um die Felder der CA1 und CA3-Regionen genauer abgrenzen zu können (Fanselow et al., 2010). Fanselow et al. unterteilt diese Regionen wiederum in drei große Hauptdomänen: Dorsal (CA1d, CA3d), intermediär (CA1i,

CA3i) und ventral (CA1v, CA3v) (Dong et al., 2009). Die CA2-Region ist zwischen CA1d und CA3d lokalisiert und wird dem dorsalen Hippocampus zugeordnet. Dong et al. fanden ebenfalls eine Subunterteilung der CA1-Region in 2-3 Schichten mit unterschiedlicher Zytoarchitektur und Genexpression (Dong et al., 2009). In der CA1d-Region können zwei Schichten unterschieden werden, eine superfizielle Schicht mit dicht angeordneten Pyramidenzellen und eine tiefe Schicht mit locker angeordneten Zellen. Diese räumliche Anordnung geht nach ventral zunehmend verloren. In dem dorsalen Anteil der CA1v gibt es zwischen superfizialer und tiefer Schicht eine weitere mittlere Schicht, jedoch besitzen in sehr ventral gelegenen Regionen CA1vv alle Pyramidenzellen die gleiche Morphologie und sind in einer einzelnen Schicht in 7-8 Reihen angeordnet. Wenn alle Pyramidenzellen der intermediären CA3-Region zusammengefasst betrachtet werden, erscheinen sie wie ein „X“. Die vier Ecken des „X“ stellen die Grenze zu den dorsalen und ventralen Bereichen dar (Fanselow et al., 2010).



Abb. 2 Anatomische Darstellung des Hippocampus nach intravaskulärer Tuscheinjektion. Das Temporalhorn des Seitenventrikels wurde eröffnet und der Plexus choroideus entfernt.

1. Hippocampuskopf und Digitationes hippocampi
  2. Hippocampuskörper
  3. Hippocampusschwanz
  4. Fimbria hippocampi
  5. Eminentia collateralis
  6. Trigonum collaterale
  7. Calcar avis
  8. Okzipitalhorn
  9. Subependymale intrahippocampale Venen
  10. Subiculum
- Strich: 5.2 mm

Abb. 2 Quelle: Henri M. Duvernoy 2004 "The Human Hippocampus- Functional Anatomy, Vascularization and Serial Sections with MRI." 3rd completely revised and updated edition. Springer-Verlag Mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlages. Die Genehmigung des Springer Verlages ist nicht zeitlich begrenzt und umfasst die gedruckte und elektronische Form wie die Veröffentlichung der Dissertation auf der Universitätshomepage.

### 1.5.2. Funktionen des Hippocampus und anatomische Zuordnung

Neben der anatomischen Unterteilung des Hippocampus in verschiedene Segmente ist auch die funktionelle Differenzierung des Hippocampus Gegenstand gegenwärtiger Forschung (Nadel, 1968; Colombo et al., 1998; Moser et al., 1998; Small, 2002). In der Literatur wird der Hippocampus meist entweder als Struktur für kognitive Prozesse angesehen oder als wichtiger Regulator für emotionale und motivationale Vorgänge (Kjelstrup et al., 2002; Bannerman et al., 2004; Pentkowski et al., 2006). Unter Berücksichtigung anatomischer und Studien zur Genexpression des Hippocampus, wurde vorgeschlagen den Hippocampus in drei funktionelle Segmente zu unterteilen (Fanselow et al., 2010):

- Dorsaler Anteil: Kognitive Funktionen.  
Die Genexpression dieses Abschnitts korreliert mit kortikalen Regionen, die an der Informationsverarbeitung beteiligt sind.
- Intermediäre Zone: Sie übernimmt überlappende Funktionen der angrenzenden Anteile und trennt beide gleichzeitig voneinander.
- Ventraler Anteil: Stress, Emotionen und Affekte.  
Die Genexpression dieses Abschnittes korreliert mit Strukturen (Hypothalamus, Amygdala), die bei der Emotions-, Affekt- und Stressregulation beteiligt sind.

### 1.5.3. Funktionelle Unterteilung des Hippocampus und deren Verbindungen

Diese funktionelle Untergliederung wird dadurch unterstützt, dass auch die Verbindungen und Projektionen dieser hippocampalen Regionen verschieden sind. Die einzelnen Verbindungen sind sehr umfangreich und komplex, so dass hier nur auf die wichtigsten eingegangen wird (siehe zusammenfassende Graphik, Abb. 3).

#### Dorsaler Hippocampus

Die dorsale CA1-Region sendet multisynaptische, exzitatorische Projektionen zum dorsalen Subiculum, Presubiculum und Postsubiculum (Jung et al., 1994; Muller et al., 1996). Eine der bedeutendsten Projektionen ist die Verbindung der dorsalen CA1-Region zum retrosplenialen Kortex und zum anterioren cingulären Kortex (Cenquizca et al., 2007; Risold et al., 1997; Van Groen et al., 2003; Vogt et al., 1983). Selektive Projektionen bestehen außerdem von der dorsalen CA1 und CA3-Region zum Nucleus septalis lateralis, diese sind wiederum verbunden mit dem medialen septalen Komplex und den Nucll. supramamillares (Risold et al., 1996).

Zusammenfassend kann man sagen, dass der dorsale Hippocampus-Subiculum-Komplex zusammen mit dem retrosplenialen und anterioren cingulären Kortex eine wichtige Rolle bei kognitiven Prozessen (Lernen, Gedächtnis, Orientierung) spielt (Fanselow et al., 2010).

### Intermediärer Hippocampus

Die intermediäre CA1-Region besitzt Projektionen zu primär olfaktorischen Arealen, infralimbischen, prälimbischen und medialem präfrontalen Kortex (Cenquizca et al., 2007). Weitere Verbindungen gehen von der CA1i-Region zum Subiculum zur Amygdala, von dort wieder zurück zum intermediären Subiculum und CA1i und CA3i (Kishi et al., 2006; Pitkänen et al., 2000; Swanson, 2004; Petrovich et al., 2001).

### Ventraler Hippocampus

Primär olfaktorische Areale sind der Zielpunkt von Projektionen der CA1v-Region (Cenquizca et al., 2007). Die CA1v-Region und das ventrale Subiculum besitzen bidirektionale Verbindungen zur Amygdala, zum infralimbischen und prälimbischen Kortex. Diese Projektionen laufen anschließend über die Stria terminalis weiter zum Hypothalamus (Cenquizca et al., 2007; Kishi et al., 2000; Petrovich et al., 2001; Pitkänen et al., 2000; Thierry et al., 2000; Chiba, 2000; Hoover et al., 2007; Jones et al., 2005; Roberts et al., 2007).

Der entorhinale Kortex kann ebenfalls in drei relativ unabhängige Zonen mit unterschiedlichen Projektionen unterteilt werden:

- Caudolateral: Projiziert spezifisch zum dorsalen Hippocampus und erhält vor allem räumlich-visuelle Informationen.
- Intermediär: Projiziert zum intermediären Hippocampus und erhält viele verschiedene Eingangssignale.
- Rostromedial: Projiziert zum ventralen Hippocampus und erhält Eingangssignale aus olfaktorischen, viszeralen und gustatorischen Regionen. (Burwell, 2000; Dolorfo et al., 1998; Insausti et al., 1997)

## Übersicht der wichtigsten Projektionen entsprechend der funktionellen Gliederung des Hippocampus:

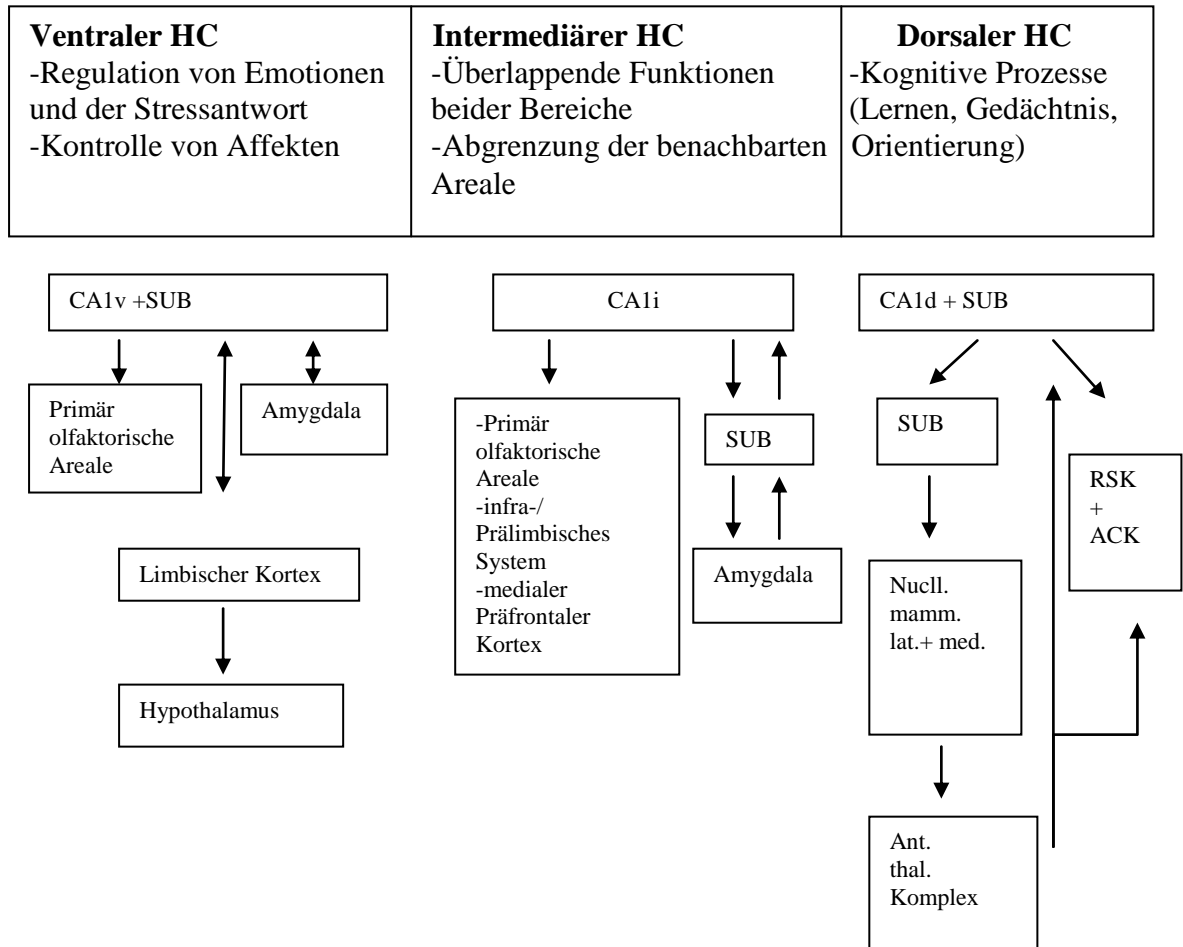


Abb.3 zeigt schematisch die funktionelle Unterteilung des Hippocampus in einen ventralen, intermediären und dorsalen Anteil mit den entsprechenden unterschiedlichen Funktionen. Außerdem dargestellt sind die wichtigsten Projektionen des Hippocampus.

Erläuterung der Abkürzungen: HC: Hippocampus, CA1v: Cornu ammonis Region 1 ventral (i:intermediär, d:dorsal), SUB: Subiculum, Nucll. mamm. lat.+med.: Nucll. mammillares lateralis und medialis, Ant. thal. Komplex: anteriorer thalamischer Komplex, RSK: retrosplenialer Kortex, ACK: anteriorer cingulärer Kortex

## 1.6. Zielsetzung und Fragestellung

Vor dem Hintergrund der beschriebenen klinischen Symptomatik und der bis heute unklaren Pathophysiologie der transienten globalen Amnesie (TGA) ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, an einer großen Patientenpopulation die funktionelle Anatomie zu beschreiben und eine Charakterisierung klinischer Parameter vorzunehmen. Das weitere Ziel ist, über eine Beschreibung der demographischen Eigenschaften, des zerebrovaskulären Risikoprofils, der vorausgehenden Ereignisse, der Anatomie der MRT-Läsionen und der auftretenden Verhaltensänderungen, Einblicke in die Pathophysiologie der TGA zu erhalten.

Aufbauend auf der beschriebenen funktionellen Anatomie des Hippocampus ist das weitere Ziel der vorliegenden Arbeit die Frage, ob sich das Konzept der funktionellen Einteilung des Hippocampus, das bisher an Tiermodellen untersucht wurde, auf den Menschen übertragen lässt. Da TGA-Patienten anatomisch hochselektive hippocampale Läsionen zeigen, dient dieses Krankheitsbild als natürliches Läsionsmodell CA1-abhängiger hippocampaler Regelkreise. Anhand der Patienten mit TGA-typischen Läsionen kann somit eine bestimmte hippocampale Neuronenpopulation untersucht werden, um Einblicke in den Aufbau des menschlichen Gedächtnissystems zu erhalten.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen daher folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie ist die Verteilung der klinischen Charakteristika, zerebrovaskulären Risikofaktoren, demographischen Eigenschaften und vorausgehenden Ereignisse innerhalb einer großen TGA-Patientenpopulation?
2. Wie ist die räumliche Zuordnung der Läsionen im Hippocampus, findet sich ein übergeordnetes Muster bzw. wird die Läsionslokalisation durch das vorausgehende Ereignis und das Risikoprofil beeinflusst?
3. Wie ist das Verhalten der Patienten während der TGA und lassen sich daraus Rückschlüsse auf die Läsionslokalisation und die Natur der vorausgehenden Ereignisse ziehen?
4. Lässt sich das Modell der funktionellen Anatomie des Hippocampus nach Fanselow et al. (Fanselow et al., 2010) auf den Menschen übertragen?

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1. Patientenkohorte und Patientenrekrutierung

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 119 TGA-Patienten untersucht, die sich im Zeitraum zwischen Juni 2003 und Mai 2010 in der Notaufnahme der Neurologie des UKSH-Kiel mit den Symptomen einer TGA vorstellten. Damit die Diagnose einer TGA gestellt werden konnte, mussten die von Caplan und Hodges aufgestellten Kriterien erfüllt werden (Caplan, 1985; Hogdes und Warlow 1990b).

<b>Diagnostische Kriterien der TGA nach Hogdes und Warlow</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anwesenheit einer anterograden Amnesie, die fremdanamnestisch bestätigt wird.</li> <li>2. Keine Beeinträchtigung des Bewusstseins und Verlust der Orientierung zur Person.</li> <li>3. Kognitive Beeinträchtigung ist auf die Amnesie beschränkt.</li> <li>4. Kein fokal-neurologisches Defizit bzw. Anzeichen für ein epileptisches Geschehen.</li> <li>5. Kein vorangegangenes Schädel-Hirn-Trauma und keine Epilepsie in der medizinischen Vorgeschichte.</li> <li>6. Rückbildung der Symptome innerhalb von 24 Stunden.</li> <li>7. Gegebenenfalls Vorhandensein von milden vegetativen Begleitsymptomen (leichte Kopfschmerzen, Übelkeit).</li> </ol>



Zu den Ausschlusskriterien für die Diagnose einer TGA zählen: gleichzeitiges Vorliegen eines fokal-neurologischen Defizits, zusätzliche kognitive Beeinträchtigungen oder Bewusstseinsstörungen. Bei gleichzeitigem Auftreten von starken Kopfschmerzen oder Verwirrtheit kann die Diagnose nicht gestellt werden. Ein Schädel-Hirn-Trauma oder eine Epilepsie in der Vorgeschichte führten auch zum Ausschluss. Zur Sicherung der Diagnose erfolgte die Messung des Ausmaßes der vorliegenden antero- und retrograden Amnesie mittels dreier verschiedener Tests: RAVLT, Rey Figur und Fragen zu autobiographischen Ereignissen der Vergangenheit.

#### Rey Auditorial Verbal Learning Test (RAVLT):

Es handelt sich dabei um einen Test für das Hippocampus abhängige-deklarative Gedächtnis. Im Rahmen dieser Untersuchung liest der Untersucher dem Patienten verschiedene Wortlisten vor, der Patient soll sich möglichst viele Wörter merken und später erinnern können.



### Komplexe Figur Test nach Rey-Osterrieth (ROCF):

Es handelt sich dabei um einen neuropsychologischen Test, mit dem vor allem visuelle Gedächtnisleistungen und die räumlich-visuelle-Konstruktionsfähigkeit getestet werden. Die Rey-Figur stellt eine komplexe Figur aus verschiedenen geometrischen Mustern dar, welche kopiert und nach einer Latenz frei gezeichnet werden soll.

### Testung des autobiographischen Gedächtnisses:

Für diese Untersuchung wurden dem Patienten Fragen zu wichtigen autobiographischen Ereignissen in der Vergangenheit gestellt. Dazu zählen z.B. Datum der eigenen Hochzeit, Geburt des ersten Kindes und Zeitpunkt des Schulabschlusses etc.

## **2.2. Erfassung von zerebrovaskulären Risikofaktoren**

Alle Patienten durchliefen in der Aufnahmesituation eine standardisierte neurologische Untersuchung zur Erfassung der Symptome und gleichzeitigem Ausschluss fokalneurologischer Defizite. Die Erhebung der zerebrovaskulären Risikofaktoren erfolgte durch eine strukturierte Anamnese durch den aufnehmenden Arzt. Die Befragung schloss folgende Risikofaktoren ein: TIA, arterieller Hypertonus, Mikroangiopathie, Stenosen der hirnversorgenden Gefäße, KHK bzw. vorangegangener Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Nikotinabusus, Dyslipidämie, Diabetes mellitus und Migräne.

## **2.3. Klassifikation der vorausgehenden Ereignisse**

Im Rahmen des initialen Patienteninterviews wurden die der TGA vorangegangenen Aktivitäten erfragt. Bei der Durchführung dieser Doktorarbeit erfolgte die retrospektive Analyse der zusammengetragenen Daten, wobei die vorausgehenden Ereignisse in verschiedene Kategorien unterteilt und zugeordnet wurden. Die Kategorien ergaben sich in Anlehnung an die Arbeit von Quinette und Kollegen (Quinette et al., 2006) und umfassen:

1. Starke emotionale Belastung (z.B. Verschlechterung des Gesundheitszustandes eines Angehörigen, erstes Treffen mit dem Enkelkind). Die emotionale Belastung konnte dabei sowohl positiv als auch negativ sein.
2. Körperliche Aktivität ( z.B. Gartenarbeit, Schleifarbeiten am Boot).
3. Nach Geschlechtsverkehr.
4. Wasserkontakt und Temperaturänderung (z.B. Sprung in einen See).
5. Akutes Schmerzereignis.
6. Sonstige (z.B. Frühstück, Spaziergang).

Für einen Teil der statistischen Datenanalyse wurden die vorausgehenden Ereignisse zu „Übergruppen“ zusammengefasst, um eine Datenreduktion für statistisch aussagekräftigere Schlüsse zu erzielen. Es ergaben sich dabei folgende Gruppen:

- Somatische Ursache: dazu zählen körperliche Aktivität, z.B. Wasserkontakt und Temperaturänderung (Diese Gruppe ist somit die Zusammenfassung von Kategorien 2 und 4 nach Quinette et al.) (Quinette et al., 2006).
- Psychische Ursache: dazu zählt die emotionale Belastung (entspricht somit der Gruppe emotionale Belastung nach Quinette et al.).
- Kombinierte Gruppe: dazu zählen Patienten, bei denen das vorausgehende Ereignis sowohl körperliche als auch psychische Komponenten enthält, z.B. akutes Schmerzereignis und Geschlechtsverkehr.

#### **2.4. Erhebung von Verhaltensweisen während der TGA**

Ein weiterer Schwerpunkt liegt in den verschiedenen Verhaltensweisen für die Dauer der TGA-Attacke. Das jeweilige Verhalten aller Patienten wurde in der Akutsituation durch ein- und denselben Arzt beobachtet und dokumentiert. Durch den Arzt erfolgte eine rein beschreibende Unterteilung des Verhaltens, dabei wurde unterschieden zwischen: unauffälligem Verhalten, agitiert, verlangsamt und desorientiert. Zur statistischen Auswertung resultierte die Kategorisierung dieser Verhaltensweisen, wobei eine Unterteilung und Zuordnung in drei verschiedene Gruppen erfolgte.

Gruppe 1: verunsichert, ängstlich, unruhig, agitiert, desorientiert (Plussymptomatik)

Gruppe 2: ratlos, verwirrt, verlangsamt, benommen (Minussymptomatik)

Gruppe 3: unauffälliges, unverändertes Verhalten (neutrale Symptomatik)

In diesem Sinne dient die Kategorie „Plussymptomatik“ als Surrogatmarker für emotionales Verhalten. Die Bildung dieser Übergruppen verfolgte das Ziel, größere Zahlen innerhalb der Gruppen zu erhalten, um die statistische Aussagekraft zu steigern. Ziel dieser Erhebung und Beurteilung ist die Untersuchung, ob ein bestimmtes Verhalten mit der Lokalisation der detektierten MRT-Läsion assoziiert ist.

#### **2.5. MRT-Bildgebung**

Von 119 Patienten erhielten 89.9% (n=107) eine kranielle MRT. Die Durchführung dieser Bildgebung erfolgte möglichst in der periakuten Phase 24-72 Stunden nach Symptombeginn. Dieses Zeitfenster wurde gewählt, da aus vorangegangenen Studien bekannt ist, dass die

Detektion einer Läsion in diesem Zeitraum am wahrscheinlichsten ist (Bartsch et al., 2007; Bartsch et al., 2006). Die neuroradiologische Untersuchung wurde mit einem hochauflösenden 3T-Gerät (Philips Intera Achieva) durchgeführt. Zu den klinisch routinemäßig durchgeführten Sequenzen gehören: T1 und T2-gewichtete Schichtbilder, Flair- und DWI-Sequenz. Die Auswertung der MRT-Bilder erfolgte durch einen in der TGA-Diagnostik erfahrenen Neurologen des UKSH-Kiel. Für die Klassifikation als „TGA-typische Läsion“ musste die fokale Hyperintensität im Hippocampus lokalisiert sein und sowohl in koronarer und axialer Schnittebene ein Korrelat haben und in der T2-Wichtung und DWI-Sequenz vorhanden sein. Diese beiden Sequenzen standen im Mittelpunkt der Untersuchung, da die T2-Sequenz eine sehr viel höhere anatomische Auflösung besitzt und für Zuordnung der genauen Lage der Läsion entscheidend ist. Dies kann die DWI-Sequenz aufgrund der schlechteren morphologischen Auflösung nicht leisten.

Grundlage für die Einteilung der Lokalisation der Läsionen war die Klassifikation von Szabo et al. (Szabo et al., 2009) für akut-ischämische Läsionen.

<b>Anatomische Zuordnung der TGA-typischen Läsionen (nach Szabo et al., 2009)</b>
---

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nahezu kompletter Hippocampus betroffen.</li> <li>2. Betroffen ist der laterale Hippocampus über die gesamte Länge des Hippocampuskopfes und der Hippocampusschwanz.</li> <li>3. Partiale Läsion des dorsalen Anteiles des Hippocampuskörpers.</li> <li>4. Kleine, punktförmige Läsion in der lateralen Region (CA1) des Hippocampus.</li> </ol> |
|--|

Zur genaueren Beschreibung der Lokalisation der Läsionen wurde der Hippocampus in die Abschnitte ventral, intermediär und dorsal eingeteilt, orientiert an der Einteilung nach Lorente de Nó in verschiedene Sektoren und Regionen des Hippocampus (Lorente de Nó, 1934) (Siehe Abb. 7).

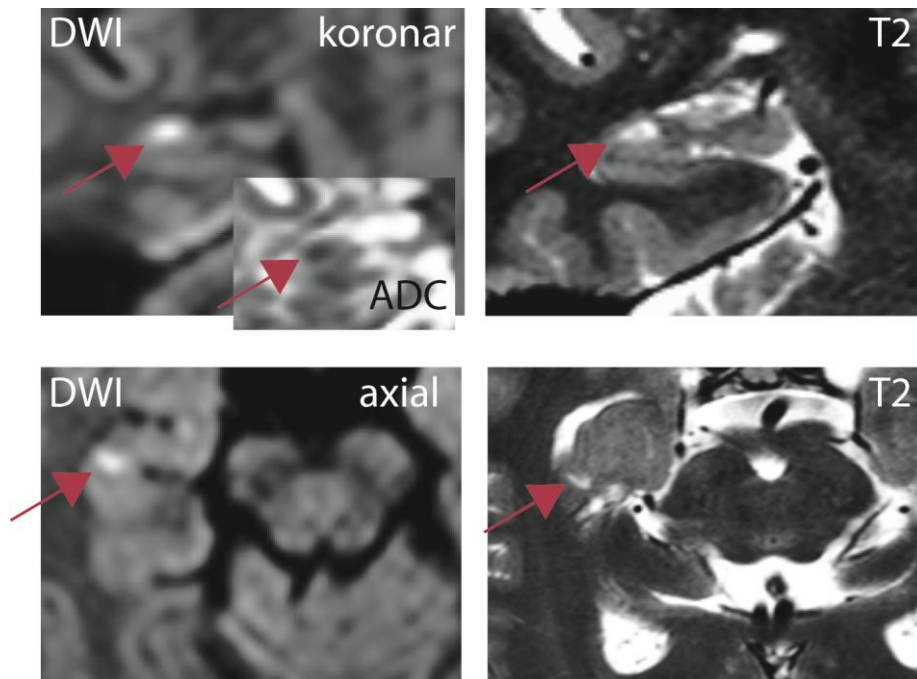


Abb. 4: Repräsentative MRT-Bilder, die eine hyperintense TGA-typische Läsion (Pfeil) in der CA1-Region des Hippocampus zeigen (DWI linke Reihe in koronarer (obere Reihe) und axialer Ebene (untere Reihe) mit entsprechendem Korrelat in der T2-gewichteten Bildgebung (rechte Reihe, koronar und axial). In der entsprechenden ADC-Karte (Einschub oben links) erscheint die ADC-Absenkung als dunkles Areal.

### 2.5.1. Bestimmung der Diffusionsstörung und ADC-Wert-Bestimmung

Die DWI-Sequenz misst die Diffusion von Wassermolekülen, sie zeigt sensitiv und frühzeitig die Areale an, in denen die Wasserdiffusion gestört ist (z.B. bei akuter Ischämie und Entzündung). Bezirke mit einer vorhandenen Schädigung erscheinen in dieser Bildgebung als hyperintense Signalstörung, die Ausdruck einer Störung im Zellmetabolismus ist. Falls es sich um ein zytotoxisches Ödem z.B. im Verlauf einer Ischämie handelt, erscheint das hyperintense Areal aus der DWI-Sequenz in der T2-gewichteten Schichtung ebenfalls hell.

#### ADC-Wert-Bestimmung:

Hyperintense Areale in der DWI-Sequenz führen zu Signalabnormalitäten, die mit einem veränderten ADC-Wert einhergehen. Unter Verwendung von sogenannten ADC-Karten kann ein Negativbild der DWI-Sequenz erstellt werden. Der Vorteil dieser Vorgehensweise besteht in der Quantifizierbarkeit der Ergebnisse. Der ADC-Wert wurde in dieser Arbeit mit dem Ziel bestimmt, die Aussagekraft der DWI-Sequenz als Korrelat einer funktionell relevanten hippocampalen Läsion zu bestätigen und zu quantifizieren. Um zwischen akut-geschädigten Areal und älterer ischämischer Läsion zu unterscheiden ist der Einsatz von ADC-Karten sinnvoll, sie vermeiden den sogenannten „Durchscheineffekt“ der T2-Sequenz. Innerhalb der

Bildgebungs-Analyse wurde für die gefundenen TGA-typischen Läsionen in der DWI-Sequenz mit Hilfe einer Siemens-Software der ADC-Wert kalkuliert. Zur ADC-Wert-Bestimmung wählt man innerhalb der Läsion ein Areal definierter Größe. Der gemessene Wert wird anschließend mit dem korrespondierenden Bezirk der nicht geschädigten Hemisphäre bzw. mit dem umliegenden gesunden Gewebe verglichen. Im Anschluss an die ADC-Wert-Messung erfolgt die Berechnung der Ratio der ADC-Werte. Der relative ADC-Wert (rADC) ergibt sich als Quotient aus ADC-Wert des geschädigten Gewebes und dem intakten Gewebe (Fiebach et al., 2002). In diese ADC-Wert Analyse sind Patientendaten eingegangen, die bereits in einer anderen Veröffentlichung verwendet wurden (Bartsch et al., 2007).

$$rADC = \frac{ADC - Wert \ Läsion}{ADC - Wert \ gesundes \ Gewebe}$$

## 2.6. Statistische Methoden

Für die statistische Datenanalyse wurden Microsoft Excel und das Statistikprogramm SPSS Version 17.0 verwendet, die Tabellen wurden mit Microsoft Word angefertigt.

Deskriptive Statistik: Die statistische Analyse begann mit einer deskriptiven Statistik, mit der das Ziel verfolgt wurde, die erhobenen Daten zunächst übersichtlich mit Hilfe von Tabellen und Grafiken darzustellen. Diese Art der Statistik ermöglichte somit den grundlegenden Überblick über verschiedene Parameter und wurde vor allem für die Analyse von Alter, Geschlecht, zerebrovaskulärer Risikofaktoren und den verschiedenen Verhaltensweisen verwendet, um zunächst allgemeine Häufigkeiten und Verteilungen zu ermitteln. Im Rahmen dieser Analyse wurden Lagemaße, wie der Mittelwert und Streuungsmaße z.B. Standardabweichung berechnet. Zu den jeweiligen berechneten Lagemaßen erfolgte die Angabe der Standardabweichung (SD).

Chi-Quadrat-Test: Für die weitere statistische Analyse wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Mittels dieses Testverfahrens fand die Analyse von Häufigkeitsunterschieden unterschiedlicher Merkmale innerhalb der TGA-Patientengruppe und kleiner Untergruppen mit relativ kleinen Fallzahlen statt. Für die Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test wurden Kreuztabellen angefertigt, um zu prüfen, ob die Merkmale stochastisch unabhängig voneinander sind. Für die Berechnungen wurden die beobachteten Häufigkeiten als Absolutzahlen angegeben, anschließend wurden erwartete Häufigkeiten und standardisierte

Residuen berechnet. Die standardisierten Residuen dienen dabei bei kleinen Fallzahlen als Maß zum Vergleich der Differenz zwischen erwarteten und beobachteten Werten. Um zu prüfen, ob die beobachteten Unterschiede zufallsbedingt sind, wurden die standardisierten Residuen genutzt. Sie dienen der Beurteilung, ob die Abweichungen zwischen erwarteten und beobachteten Häufigkeiten groß oder klein sind. Positive Werte bedeuten, dass der beobachtete Wert größer ist als der erwartete Wert und umgekehrt bei negativen Residuen. Standardisierte Residuen von  $< -2$  und  $> +2$  deuten auf eine überzufällige Abweichung hin. Das Signifikanzniveau lag bei allen statistischen Analysen bei  $p < 0.05$ .

ADC-Wert-Berechnung: Die Auswertung der ADC-Werte erfolgte unter der Verwendung einer univariaten Varianzanalyse, der sogenannten ANOVA. Das Signifikanzniveau lag für alle Tests bei  $p < 0.05$ .

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Demographische Eigenschaften der Patientenstichprobe**

Am Beginn der Datenauswertung stand die Charakterisierung der demographischen Eigenschaften der rekrutierten Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht, zerebrovaskulärer Risikofaktoren, der vorangehenden Ereignisse und der Verhaltensweisen.

#### **3.1.1. Geschlechtsverteilung und Alter**

Insgesamt besteht die Patientenstichprobe aus 119 Patienten, wobei bei sechs rekrutierten Patienten die Angaben unvollständig sind und daher beim Großteil der Analysen nur 113 Patienten in die Bewertungen eingehen. Von den berücksichtigten 113 Patienten sind 62 Personen weiblich (54.9 %) und 51 (45.1%) männlich. Das durchschnittliche Alter lag bei 65 Jahren (Mittelwert: 65.4,  $SD \pm 7.6$  Jahren). Die Altersspanne reicht dabei von 39 Jahren bis hin zu 82 Jahren. Für weitere Datenanalysen wurden Altersquartile gebildet. Bei der Unterteilung ergaben sich folgende Altersquartile: 1. 39-61 Jahre, 2. 62-65 Jahre, 3. 66-70 Jahre und 4. > 70 Jahre.

#### **3.1.2. Anzahl und Dauer der Attacken**

In diese Auswertung gingen 120 Patientendatenpunkte ein (ein Patient erlitt zwei TGA's während des Beobachtungszeitraums), bei acht Patienten fehlt die Angabe zum zeitlichen Beginn der Attacke. Die Dauer der Attacke betrug durchschnittlich 5.6 Stunden ( $SD \pm 3.4$  Stunden). Die minimale Dauer einer Attacke betrug in dieser Gruppe eine Stunde. Die maximale Dauer einer Attacke lag bei 20 Stunden. Die genaue zeitliche Festlegung der Dauer der TGA ist mitunter schwierig, weil sowohl der genaue Beginn der Symptomatik schwer zu erfassen ist, als auch der exakte Endpunkt.

Bei 58 Patienten (48.7%) trat die TGA morgens auf, bei 17.7% (n=21) manifestierte sich die TGA in den Abendstunden. Bei zwölf Patienten (10.1%) begann die Symptomatik mittags und bei 18 Betroffenen (15.1%) nachmittags. Ein nächtliches Auftreten der TGA zeigte sich sehr selten, dies war bei vier Patienten der Fall. Bei acht untersuchten Personen konnte keine zeitliche Auswertung erfolgen aufgrund fehlender Angaben.

Von den insgesamt 119 berücksichtigten Patienten hatten sieben (5.9%) mehr als eine TGA-Attacke. Von diesen Patienten hatten fünf Personen zwei TGA's und zwei Patienten drei TGA's.

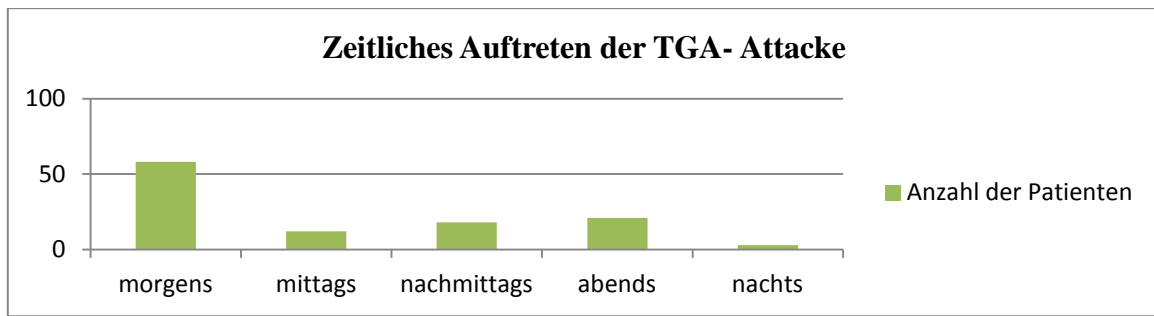


Abb. 5 zeigt die Auswertung des zeitlichen Auftretens der TGA-Symptome. Es zeigt sich, dass bei der Mehrzahl der Patienten die TGA morgens beginnt und ein nächtlicher Beginn selten ist. Angegeben sind jeweils die Absolutzahlen der Patienten.

### 3.2. Anatomische Zuordnung der MRT-Läsionen

In die Auswertung der MRT-Läsionen gingen 113 Patienten ein, wobei bei sechs Patienten keine genaue radiologische Angabe bzw. Zuordnung der Läsion aufgrund vorhandener Artefakte möglich war. Im Rahmen der Bildgebungs-Analyse erfolgte zunächst die Zuordnung der Läsion in die anatomischen Regionen. Hier zeigte sich, dass der Großteil der Läsionen im lateralen Hippocampus lokalisiert ist, wobei die CA1-Region des Hippocampus selektiv betroffen ist (siehe Abb.7). Anschließend wurden die Läsionen entsprechend der Klassifikation nach Szabo et al. (Szabo et al., 2009) eingeteilt, dabei fielen alle ermittelten Läsionen in die Kategorie 4, es wurden ausschließlich punktförmige Läsionen in der lateralen Grenze des Hippocampus gefunden. Die durchschnittliche Größe dieser punktförmigen MRT-Läsionen lag zwischen 3-7 mm<sup>2</sup>.

#### 3.2.1. Lateralisierung der Läsionen

Die weitere Analyse ergab, dass bei 35 Patienten (31.0%) eine Läsion im rechten Hippocampus vorlag, bei 34 Betroffenen (30.1%) eine linksseitige Läsion. Bei 26 Untersuchten (23.0%) konnte keine MRT-Läsion gefunden werden, bilaterale Läsionen konnten bei 13 Patienten (11.5%) gefunden werden.

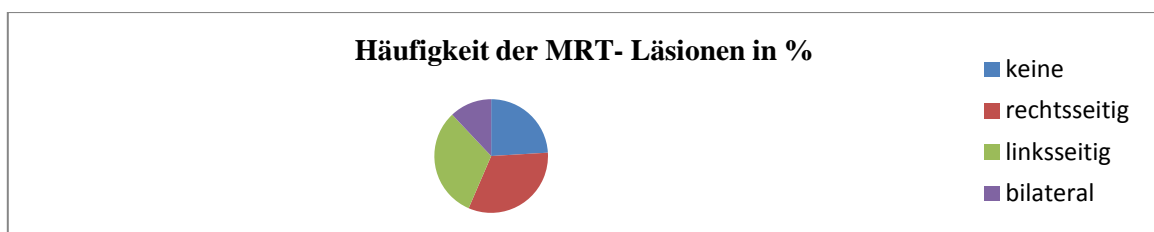


Abb. 6 zeigt die prozentuale Verteilung der detektierten TGA-typischen Läsionen in einem Kreisdiagramm unterteilt in rechts-, linksseitig, bilateral und keine. Es fällt auf, dass rechter und linker Hippocampus nahezu gleich häufig betroffen sind.



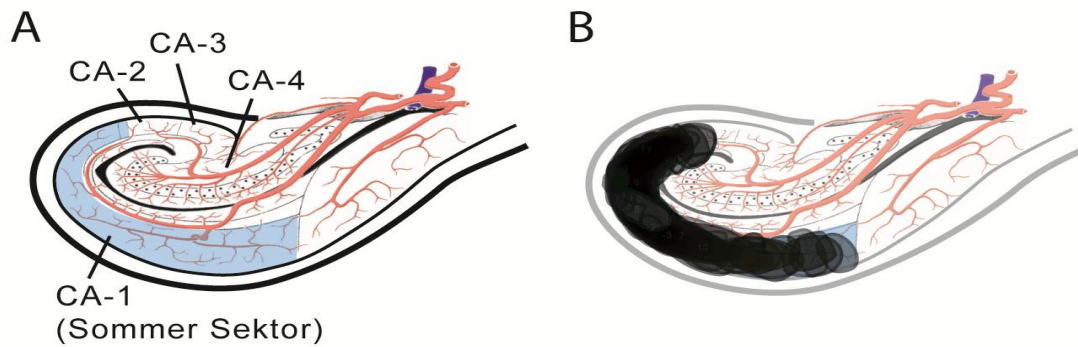


Abb.7 Das Bild A zeigt den schematischen Aufbau des Cornu ammonis mit den unterschiedlichen Regionen (CA1-4) nach Lorente de N6 (Lorente de N6, 1934). Bild B stellt die Verteilung der gefundenen fokalen TGA-Läsionen dar. Diese betreffen ausschließlich die CA-1-Region und weisen eine punktförmige rundliche Konfiguration auf.

Im Rahmen der Auswertung der anatomischen Lage der TGA-typischen Läsionen wurde die Händigkeit der rekrutierten Patienten berücksichtigt. Die Untersuchung ergab, dass 80.5% (n=91) der Befragten Rechtshänder sind und 4.4% (n=5) Linkshänder, bei 17 Personen konnte die Händigkeit nicht ermittelt werden. Die durchschnittliche Häufigkeit von Linkshändern in der Bevölkerung liegt bei ca. 8%. Die Analyse der Lokalisation der Läsion in Abhängigkeit von der Händigkeit ergab kein statistisch signifikantes Ergebnis.

### 3.2.2. Anterior-posteriore Lokalisation der Läsionen innerhalb des Hippocampus

Bei 34 Patienten (30.1%) lag die Läsion im ventralen Abschnitt des Hippocampus, bei 20.4% (n=23) im intermediären Teil und bei neun Patienten (8.0%) im dorsalen Anteil des Hippocampus. Bei 19 Patienten (16.8%) konnten mehr als eine Läsion innerhalb eines Hippocampus detektiert werden. Bei sechs von 119 Patienten konnte aufgrund vorhandener Artefakte im Rahmen der Bildgebungsanalyse keine Läsionslokalisierung innerhalb des Hippocampus angegeben werden.

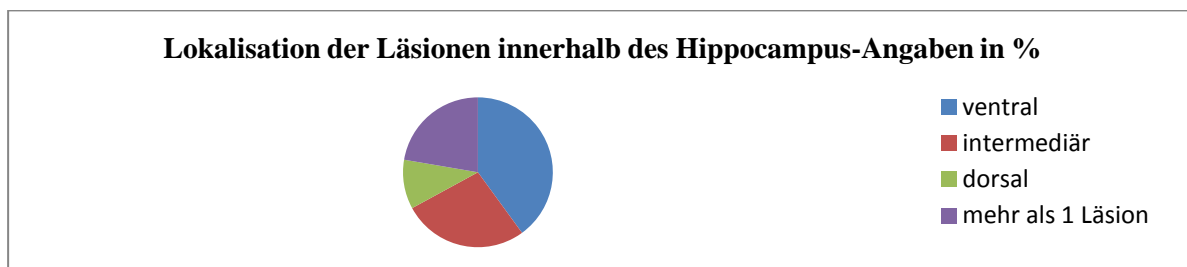


Abb. 8 zeigt ein Kreisdiagramm entsprechend der prozentualen Verteilung der MRT-Läsionen innerhalb des Hippocampus, wobei ein Großteil der Läsionen im vorderen Abschnitt des Hippocampus liegt.

### Lokalisation innerhalb des Hippocampus und Geschlecht

Es besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der anterior-posterioren Lokalisation der Läsion innerhalb des Hippocampus (ventral, intermediär, dorsal), der p-Wert beträgt 0.49.

### Läsionslokalisierung im Hippocampus (ventral, intermediär, dorsal) und Alter

Die Berechnungen der Korrelation zwischen der Läsionsverteilung innerhalb des Hippocampus (ventral, intermediär, dorsal) und dem Patientenalter zum Zeitpunkt der Attacke ergaben einen p-Wert von 0.07 und zeigten keinen signifikanten statistischen Zusammenhang. Bei Betrachtung der standardisierten Residuen zeigte sich, dass ältere Patienten, das heißt Patienten > 70 Jahre häufiger keine Läsion haben (standardisierte Residuen 2.8).

### **3.3. ADC-Wert-Analyse**

Die ADC-Karten wurden für jede Läsion in der diffusionsgewichteten Sequenz bestimmt und der relative ADC-Wert berechnet, um die Läsion als akute Läsion zu verifizieren (Abb. 4). In die ADC-Wert-Analyse gingen insgesamt 41 Patienten ein, wobei 124 Datenpunkte erfasst wurden. Dabei erfolgte bei 26 Patienten innerhalb von weniger als 24 Stunden erstmals eine ADC-Wert-Bestimmung, bei 30 Patienten innerhalb von 48 Stunden und innerhalb von 72 Stunden bei 31 Patienten. Die Ergebnisse zeigen, dass der ADC-Wert in den ersten Stunden bis Tagen nach Symptombeginn deutlich abfällt. Nach weniger als 24 Stunden lag der durchschnittliche ADC-Wert bei 0.74 (SD±0.1), innerhalb von 48 Stunden betrug der Mittelwert 0.64 (SD±0.1) und bei einer Untersuchung innerhalb von 72 Stunden lag der ADC-Wert bei 0.72 (SD±0.2). Den größten ADC-Wert-Abfall kann man also in einem Zeitfenster von >24 Stunden, aber < 48 Stunden beobachten. Damit zeigt sich, dass die Absenkung des ADC-Wertes als Ausdruck einer akuten, funktionell relevanten Läsion und Diffusionsstörung anzusehen ist. Der zeitliche Verlauf des ADC-Wertes deckt sich mit bereits publizierten Arbeiten (Bartsch et al., 2007).

### **3.4. Zerebrovaskuläre Risikofaktoren und vorausgehende Ereignisse**

#### **3.4.1. Verteilung der zerebrovaskulären Risikofaktoren**

In die Auswertung der zerebrovaskulären Risikofaktoren gehen 110 Patienten ein, da bei neun Patienten diesbezüglich keine Daten zur Verfügung standen. Von den insgesamt 110 berücksichtigten Patienten hatten sechs TGA-Patienten eine TIA in der Vorgeschichte, das entspricht 5.3 %. Der Risikofaktor arterieller Hypertonus ist bei 49.6 % (n=56) vertreten.

Eine Makroangiopathie konnte bei 14 Patienten (12.4%) nachgewiesen werden, 85 % (n=96) zeigten keine makroangiopathischen Veränderungen. Bei 11.5% (n=13) der untersuchten Personen fand sich in der Vorgeschichte ein Myokardinfarkt bzw. eine KHK, Herzrhythmusstörungen (HRST) fanden sich ebenfalls bei 13 Patienten. Von den rekrutierten Patienten hatten 17.7% (n=20) eine Hypercholesterinämie, die Diagnose des Diabetes mellitus lag bei neun Patienten (8.0%) vor. Von den untersuchten 110 Patienten waren 101 Personen (89.4%) Nichtraucher und neun Patienten gaben an Raucher zu sein. Als weiterer Risikofaktor wurde die Migräne untersucht. Eine positive Migräneanamnese fand sich bei 32 Patienten (28.3%), bei 78 Personen gab es keine Migräne in der Anamnese.

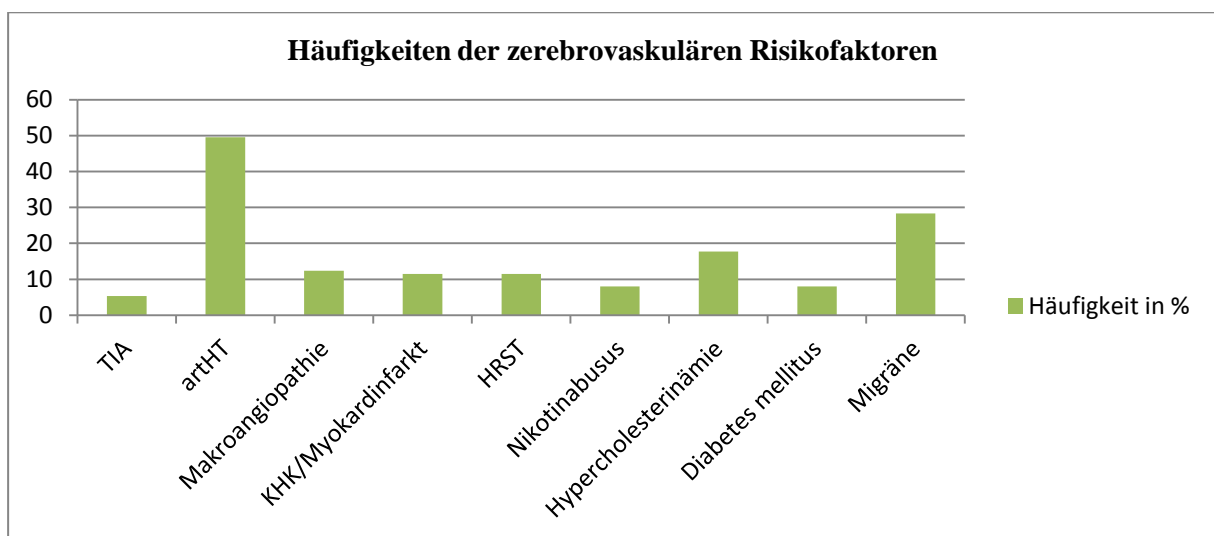


Abb. 9 zeigt anhand eines Säulendiagramms die Häufigkeit der Risikofaktoren der Patienten angegeben in Prozent. Vorherrschender Risikofaktor ist der arterielle Hypertonus, ebenfalls relativ häufig ist die Migräne.

Im Rahmen der statistischen Datenanalyse wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen Migräne und dem Alter der Patienten besteht, wofür die Altersquartile verwendet wurden. Die Datenauswertung erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test und ergab einen p-Wert von 0.69 und konnte somit keinen signifikanten Unterschied zwischen der Häufigkeit der Migräne in Abhängigkeit vom Alter zeigen.

### 3.4.2. Summe der Risikofaktoren pro Patient

Von 110 berücksichtigten Patienten (bei neun Patienten lagen keine vollständigen Daten vor) hatten 27 Personen (23.9%) keinen Risikofaktor, 31 Patienten (27.4%) einen Risikofaktor, 27

Personen (23.9%) zwei Risikofaktoren, drei Risikofaktoren fanden sich bei 15.0% (n=17) und vier oder fünf Risikofaktoren konnten jeweils bei vier Patienten (3.5%) erhoben werden.

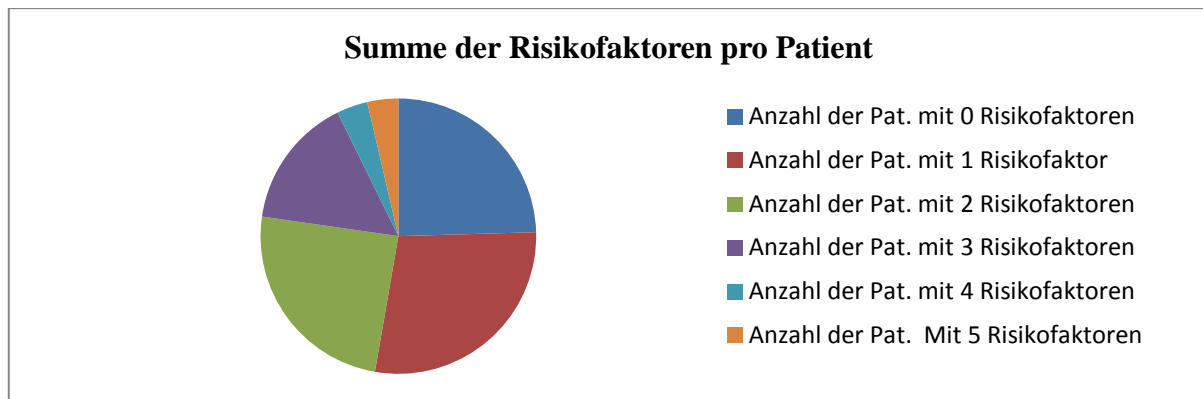


Abb.10 Das Kreisdiagramm zeigt die Summe der Risikofaktoren pro Patient. Man sieht, dass die Mehrzahl der untersuchten Patienten zwischen 0-2 Risikofaktoren aufweist.

#### Summe der Risikofaktoren und Geschlecht, Läsionslokalisierung und vorausgehendes Ereignis

Mit der Variablen „Summe der Risikofaktoren pro Patient“ wurden zusätzliche Analysen durchgeführt. Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen Summe der Risikofaktoren pro Patient und dem Geschlecht zeigte sich mit einem p-Wert von 0.57 kein signifikantes Ergebnis. Es konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Risikofaktoren und Lokalisation der Läsion im Hippocampus unterteilt in ventral, intermediär und dorsal nachgewiesen werden (p-Wert: 0.69). Ein p-Wert von 0.35 zeigte ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der Risikofaktoren pro Patient und dem Auftreten einer rechts- oder linksseitigen Läsion. Im Rahmen dieser Berechnungen konnte ebenfalls kein statistischer Zusammenhang zwischen den vorausgehenden Ereignissen unterteilt in emotionale Belastung, körperliche Aktivität, Schmerz, Wasserkontakt, Geschlechtsverkehr und sonstige nachgewiesen werden, die Berechnungen ergaben einen p-Wert von 0.51. Die Berechnungen ergaben bei Unterteilung des vorausgehenden Ereignisses in die Kategorien somatisch und psychisch und der Variable „Risikofaktoren pro Patient“ ebenfalls kein signifikantes Ergebnis (p-Wert: 0.18).

#### Summe der Risikofaktoren und resultierendes Verhalten

Eine weitere Korrelation untersuchte einen möglichen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Risikofaktoren mit dem resultierenden Verhalten (Plus- und Minussymptomatik) während der TGA, auch hier konnte kein statistischer Zusammenhang (p-Wert: 0.49) gezeigt werden.

### 3.4.3. Verteilung und Häufigkeiten der vorausgehenden Ereignisse

Bei der Analyse der vorausgehenden Ereignisse wurden nach Quinette et al. sechs Gruppen unterteilt (Quinette et al., 2006): Emotionale Belastung, körperliche Anstrengung, Wasserkontakt bzw. Temperaturänderung, Geschlechtsverkehr und andere Faktoren. Angaben zu den Bedingungen vor der TGA-Attacke konnten bei 94 Personen (83.2%) erhoben werden. Sechszwanzig Patienten (31.9%) verübten vor Beginn der Symptomatik eine körperlich anstrengende Arbeit, 24 Personen (21.2%) litten unter emotionalem Stress, Wasserkontakt bzw. Temperaturänderung spielten bei vier Untersuchten eine Rolle. Ein akutes Schmerzereignis wurde von einem Patienten als vorangehendes Ereignis angegeben. Wenige der Patienten (6.2%, n=7) hatten vor der TGA-Attacke Geschlechtsverkehr, sonstige Faktoren (Frühstücken, Spaziergang) fand man bei insgesamt 22 Befragten (19.5%).

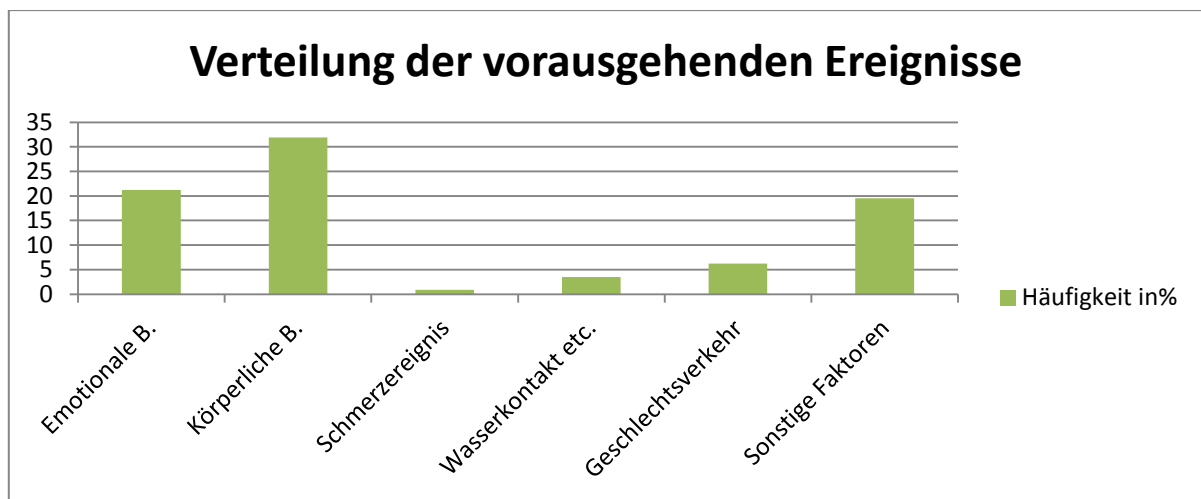


Abb. 11 Das Säulendiagramm zeigt die prozentuale Verteilung der vorausgehenden Ereignisse. Die dominierenden Faktoren sind dabei emotionaler Stress und körperliche Belastung, akuter Schmerz ist von untergeordneter Bedeutung.

#### 3.4.3.1. Vorausgehende Ereignisse und Geschlecht

Bei der Berechnung des Zusammenhangs zwischen dem Geschlecht und den vorausgehenden Ereignissen unterteilt nach Quinette et al. in emotionale Belastung, körperliche Aktivität etc. ergab sich ein p-Wert von 0.017 und somit ein signifikanter Unterschied. Im Rahmen dieser Analyse konnte vor allem ein Unterschied in Bezug auf eine emotionale Belastung gezeigt werden. Die Untersuchung ergab, dass bei Frauen häufiger als vorausgehendes Ereignis emotionaler Stress auftritt (standardisierte Residuen 1.9). Bei Männern hingegen ist ein emotional belastendes Ereignis vor der TGA-Attacke seltener (standardisierte Residuen -2.2). Untersucht wurde weiter anhand von gebildeten Übergruppen (psychische versus somatische

vorausgehende Ereignisse) der Zusammenhang zwischen Geschlecht und dem vorausgehenden Ereignis. Ziel dieser Auswertung war die Analyse, ob bei Frauen häufiger ein emotionales Ereignis (Kategorie: psychische Ereignisse) bzw. bei Männern häufiger ein somatisches Ereignis (körperliche Aktivität und Wasserkontakt) vorangeht. In der Tendenz zeigte sich erneut bei Männern seltener eine psychische Belastung als vorausgehendes Ereignis (standardisierte Residuen -1.7), bei Frauen ergab diese Untersuchung hinsichtlich der emotionalen Belastung als vorausgehendes Ereignis kein signifikantes Ergebnis (standardisierte Residuen 1.3). Bei somatischen Bedingungen vor der TGA-Attacke konnte kein Unterschied zwischen den Geschlechtern gefunden werden. Diese Auswertung zeigte kein statistisch signifikantes Ergebnis (p-Wert 0.19).

#### 3.4.3.2. Vorausgehende Ereignisse und Lokalisation der Läsion

Desweiteren wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen vorangehenden Ereignissen nach Quinette et al. und der späteren Lokalisation der Läsion im Hippocampus gibt, wobei unterschieden wurde zwischen: keiner Läsion, rechts-, linksseitig oder bilaterale Läsionen. Die Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test zeigte diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied (p-Wert: 0.13). Es zeigt sich jedoch, dass es in dieser untersuchten Kohorte nach emotionalem Stress weniger häufig zu rechtsseitigen Läsionen kommt (standardisierte Residuen -2.4). Nach einem akuten Schmerzereignis zeigte sich häufiger als statistisch erwartet keine Läsion (standardisierte Residuen 1.8), wohingegen es nach körperlicher Belastung seltener zu keiner Läsion kam als statistisch erwartet. Hier muss allerdings die geringe Patientenzahl in den einzelnen Kategorien beachtet werden. Die Analyse der Korrelation zwischen den vorausgehenden Ereignissen (emotionale Belastung, körperliche Aktivität etc.) und der Lokalisation der Läsion innerhalb des Hippocampus unterteilt in ventral, intermediär und dorsal zeigte keinen statistischen Zusammenhang (p-Wert: 0.78).

Im Rahmen dieser Analyse wurden ebenfalls im Anschluss Übergruppen der vorausgehenden Ereignisse gebildet und mit der Läsionsseite korreliert. Körperliche Aktivität und Wasserkontakt zählen zur Übergruppe „somatische“ Ursache, emotionale Belastung als „psychische“ Gruppe. Geschlechtsverkehr und akuter Schmerz beinhalten beide Komponenten (Gruppe „beides“) und die anderen Faktoren wurden als indifferent gewertet. Bei der Auswertung dieser Konstellation wurde ein p-Wert von 0.005 ermittelt und zeigt somit ein signifikantes Ergebnis. Die Betrachtung der Einzelgruppen zeigt bei dieser Analyse, dass es bei Patienten mit einem somatischen Auslöser seltener eine Läsion nachgewiesen

werden konnte mit einem Wert der standardisierten Residuen von -2.2. Patienten, die beide Komponenten als vorausgehendes Ereignis aufwiesen, zeigten häufiger bilaterale Läsionen (standardisierte Residuen 1.8).

### 3.5. Verhaltensänderungen während der TGA

#### 3.5.1. Verteilung und Häufigkeiten der Verhaltensweisen während der TGA

Als Verhaltenskategorien wurden unterschieden: unauffälliges Verhalten, verlangsamt, agitiert und desorientiert. Bei 47 Patienten konnte keine Angabe zum jeweiligen Verhalten erhoben werden, 20 Patienten waren verlangsamt, 19 agitiert, 20 desorientiert und sieben Patienten wiesen ein unauffälliges Verhalten auf. Das Merkmal „desorientiert“ wurde hier im Sinne einer Restkategorie verwandt. In diese Kategorie fielen Patienten, die weder eine Plus- noch eine Minussymptomatik aufwiesen, jedoch in ihrem Verhalten auch nicht unauffällig waren und im Wesentlichen durch eine Desorientierung als offenkundiges Zeichen einer Amnesie auffielen.

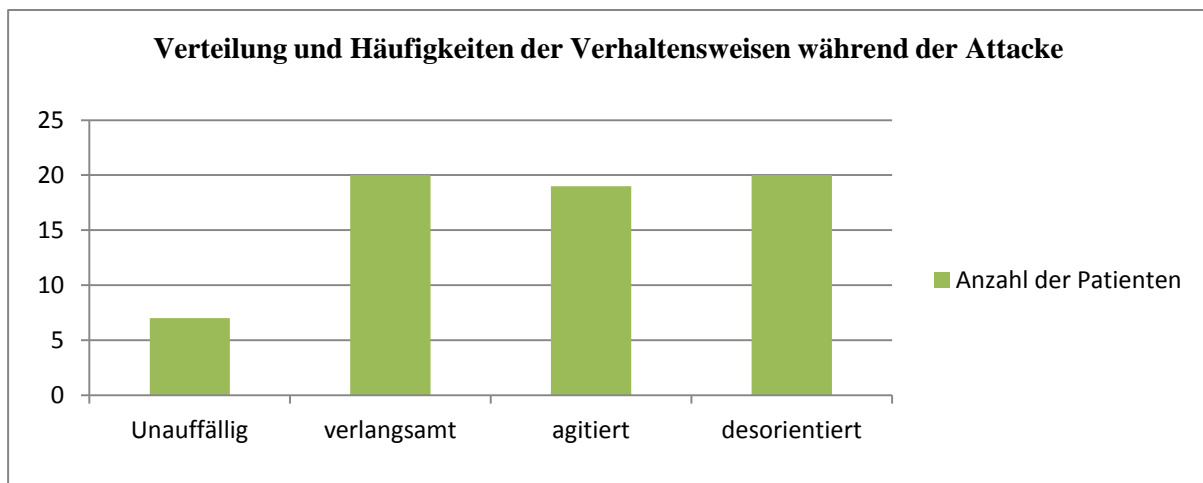


Abb. 12 zeigt anhand eines Säulendiagramms die Verteilung der Verhaltensweisen während der TGA, wobei jeweils die Anzahl der Patienten angegeben ist. Das Diagramm verdeutlicht, dass die Mehrzahl der Betroffenen während der TGA ein auffälliges Verhalten aufweist.

Für einen Teil der Berechnungen wurde das Verhalten unterteilt in Plus- und Minussymptomatik, dabei zeigte sich folgende Verteilung der Verhaltensweisen:

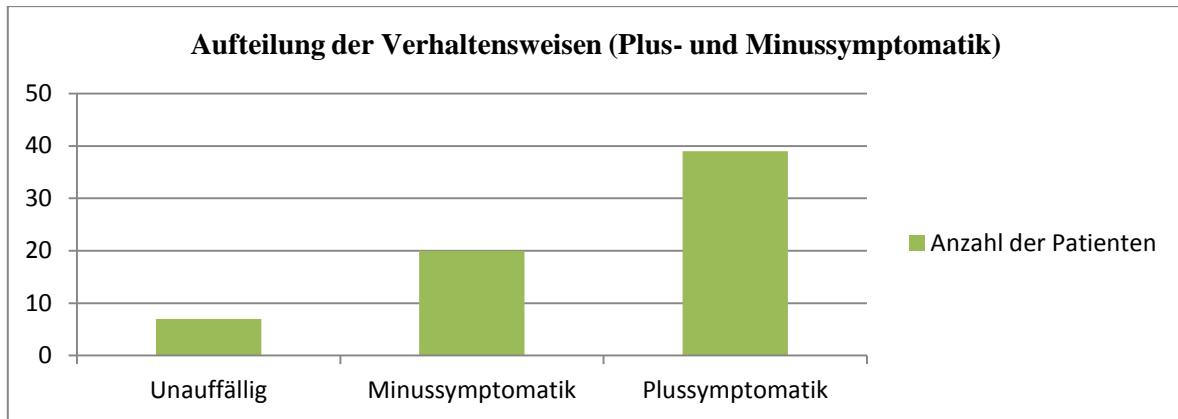


Abb. 13 zeigt ebenfalls als Säulendiagramm die Verteilung der Verhaltensweisen, wobei hier das Verhalten in Plus- und Minussymptomatik untergliedert wurde. Die Mehrzahl der Patienten weist dabei während der TGA eine Plussymptomatik auf.

#### Verhaltensunterschiede und Geschlecht

Mittels Chi-Quadrat-Tests erfolgte ebenfalls die Analyse, ob sich das Verhalten (unauffällig, verlangsamt, agitiert, desorientiert) im Rahmen der TGA-Episode in Abhängigkeit vom Geschlecht unterscheidet. Die Berechnungen ergaben einen p-Wert von 0.25 und zeigten somit kein signifikantes Ergebnis. Bei dieser Fragestellung erfolgte ebenfalls die erneute Analyse unter Berücksichtigung von normalem Verhalten, Plus- und Minussymptomatik. Der p-Wert dieser Untersuchung lag bei 0.47 und ist somit nicht signifikant. Ein Unterschied der Verhaltensweisen während der Attacke in Abhängigkeit vom Geschlecht konnte somit in beiden Analysen nicht festgestellt werden.

#### Verhalten in Abhängigkeit vom Alter

Für diese Untersuchung wurden wie bereits bei anderen Tests die genannten Altersquartile verwendet und das Verhalten in Plus- und Minussymptomatik untergliedert. Es zeigte sich über die verschiedenen Altersgruppen jedoch kein signifikanter Unterschied (p-Wert: 0.35), mutmaßlich bedingt durch die homogene Altersverteilung.

#### Verhalten und vorausgehende Ereignisse

Dabei wurde das Verhalten ebenfalls in unauffällig, Plus- und Minussymptomatik unterteilt und die jeweiligen vorausgehenden Ereignisse wurden eingeteilt in emotionale Belastung, körperliche Aktivität, Wasserkontakt, Geschlechtsverkehr, Schmerz und sonstiges. Die Berechnungen ergaben ein signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von 0.03. Die Ergebnisse



zeigen, dass eine Minussymptomatik tendenziell häufiger zu finden ist, wenn Geschlechtsverkehr der TGA-Attacke voranging (standardisierte Residuen 3.0).

### **3.5.2. Verhalten während der Attacke und Lateralisation der Läsion**

Zunächst erfolgte die Korrelation der Läsionslokalisierung (rechts, links, bilateral) mit den Verhaltensweisen unterteilt in unauffällig, verlangsamt, agitiert und desorientiert. Bei der Analyse dieser Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test stellte sich ein signifikantes Ergebnis heraus, der p-Wert lag bei 0.001. Dabei zeigte sich, dass häufiger eine bilaterale Läsion gefunden werden konnte, wenn eine Desorientierung vorlag als nach Berechnungen erwartet (standardisierte Residuen 1.8).

#### Verhalten unterteilt in Plus- und Minussymptomatik und Läsionsseite

Die gleiche Analyse erfolgte nochmals, der Unterschied bestand in der Gruppenbildung bei den Verhaltensweisen. Im Rahmen dieser Testung wurde unterteilt in unauffälliges Verhalten, Plus- und Minussymptomatik. Zur Plussymptomatik zählten unruhige, verunsicherte, ängstliche und agitierte Patienten. Die Plussymptomatik steht für einen „psychologischen emotionalen Überschuss“. Betroffene, die durch ein verlangsamtes, benommenes und ratloses Verhalten auffielen, wurden in die Gruppe der Minussymptomatik eingeteilt, die im Sinne eines „psychologischen Defizits“ gewertet wurde. Die Analyse ergab ein signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von 0.001. In der Patientengruppe zeigte sich bei einer Plussymptomatik tendenziell häufiger eine bilaterale Läsion (standardisierte Residuen 1.7), gleichzeitig hatte diese Patientengruppe seltener „keine Läsion“ (standardisierte Residuen -1.7). Bei Patienten mit einem unauffälligen Verhalten zeigte sich tendenziell häufiger eine rechtsseitige Läsion (standardisierte Residuen 1.9).

### **3.5.3. Anterior-posteriore Lokalisation der Läsion innerhalb des Hippocampus und Verhalten**

Mit diesen Verhaltenskategorien wurde anschließend eine Analyse durchgeführt, dabei wurde untersucht, ob das Verhalten (Plus- und Minussymptomatik) von der Position der Läsion innerhalb des Hippocampus (ventral, intermediär, dorsal und mehr als eine Läsion, das heißt in mehreren Sektoren gleichzeitig) abhängt. Es zeigte sich allerdings kein statistisch signifikanter Zusammenhang (p-Wert: 0.55). Auch für die Korrelation zwischen Verhalten (Plus- und Minussymptomatik) und der Lokalisation einer Läsion innerhalb des Hippocampus (ventral, intermediär, dorsal) ergab der Chi-Quadrat-Test einen p-Wert von 0.63. Somit hängt

das Verhalten während der TGA nicht von der Läsionslokalisation entlang der anterior-posterioren Achse des Hippocampus ab.

### **3.5.4. Verhalten in Abhängigkeit von der Anzahl der Läsionen**

#### Verhalten während der TGA und Anzahl der Läsionen

Das Ziel dieser Auswertung war, ob es einen globalen Zusammenhang zwischen dem Verhalten und der Läsionslast gibt. Für diese Analyse wurde eine Dichotomisierung vorgenommen, es wurde unterschieden zwischen Patienten mit einer Läsion und Patienten, die mehr als eine Läsion haben. Das Verhalten wurde unterteilt in unauffällig, Plus- und Minussymptomatik. Der Chi-Quadrat-Test ergab einen p-Wert von 0.46 und somit konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der Läsionen und dem späteren Verhalten gezeigt werden.

## 4. Diskussion

Die Untersuchungen und statistischen Analysen dieser Arbeit zeigen hinsichtlich der demographischen Eigenschaften unserer Kohorte, dass es keine geschlechtsspezifische Prävalenz für das Auftreten einer TGA gibt, Frauen und Männer sind gleich häufig betroffen. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der TGA betrug 65 Jahre und die durchschnittliche Dauer lag bei 5.6 Stunden, der Großteil der TGA trat in den Morgenstunden auf. Rezidive konnten bei uns mit einer Häufigkeit von 5.9% beobachtet werden. Bei der Untersuchung des zerebrovaskulären Risikoprofils der TGA-Patienten waren die Migräne und der arterielle Hypertonus als Risikofaktoren gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Bei Frauen mit TGA fiel auf, dass häufiger ein emotional belastendes Ereignis der TGA vorausging als bei Männern. Die Auswertung der Läsionslokalisation der gefundenen punktförmigen TGA-Läsionen in den MRT-Sequenzen ergab, dass selektiv der laterale Hippocampus betroffen ist. Bei genauerer Betrachtung der Läsionslokalisation zeigte sich, dass alle Läsionen ausschließlich in der CA1-Region liegen, welche eine ausgeprägte Vulnerabilität gegenüber ischämischen und oxidativen Noxen aufweist. Außerdem spielt die CA1-Region eine entscheidende Rolle innerhalb hippocampaler Regelkreise. Desweiteren konnte beobachtet werden, dass die Mehrzahl der Läsionen im ventralen Teil des Hippocampus zu finden war. Der untersuchte ADC-Wert-Verlauf zeigte einen deutlichen Abfall des rADC in den ersten Tagen nach Symptombeginn. Damit bestätigt sich, dass die Absenkung des ADC-Wertes das Korrelat einer akuten, funktionell relevanten CA1-Läsion und Diffusionsstörung ist. Bilaterale Läsionen konnten häufiger beobachtet werden, wenn beim Patienten eine Desorientierung vorlag. Wenn ein somatisches Ereignis vor der TGA ausgeführt wurde, konnte seltener eine Läsion nachgewiesen werden. Bei einem vorausgehendem Ereignis mit somatischer und psychischer Komponente zeigte sich tendenziell häufiger eine bilaterale Läsion. Bei der Analyse der Verhaltensänderungen für den Zeitraum der TGA zeigte sich, dass die Mehrzahl der Patienten eine Verhaltensänderung aufwies, wobei eine Plussymptomatik (ängstliche, unruhige, agitierte Patienten) häufiger auftrat. Eine Plussymptomatik wurde häufiger bei bilateralen Läsionen gefunden. Das Auftreten einer Minussymptomatik konnte häufiger beobachtet werden, wenn Geschlechtsverkehr der TGA-Episode voranging.

#### 4.1. Demographische Eigenschaften

Die Ergebnisse der demographischen Eigenschaften unserer Patientenkohorte stimmen mit den Ergebnissen anderer Studien überein. Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung zeigt sich bei unserer Patientengruppe kein signifikanter Unterschied. Hodges und Warlow et al., Melo et al. und Lauria et al. konnten jedoch in ihren Untersuchungen Unterschiede ermitteln. Während bei Hodges und Warlow Männer das dominierende Geschlecht waren (Hodges und Warlow et al., 1990b), waren bei Melo et al. und Lauria et al. Frauen häufiger betroffen (Melo et al., 1992; Lauria et al., 1997), dies war ebenfalls bei den 142 TGA-Patienten von Quinette et al. (Quinette et al., 2006) der Fall. Die Auswertungen hinsichtlich des Manifestationsalters unterstützen die allgemeine Annahme, dass der Hauptteil der TGA-Episoden im Durchschnitt mit 60 Jahren auftritt (Hodges und Warlow 1990b; Caplan, 1990). Diese Daten zeigen wiederum, dass die TGA eine Erkrankung des mittleren Lebensalters ist und ein Auftreten vor dem 40. Lebensjahr eine Rarität ist, jedoch auch die Manifestation nach dem 80. Lebensjahr. Bezüglich der Dauer der TGA stimmt unser Ergebnis mit 5.6 Stunden ebenfalls mit bereits vorliegenden Arbeiten überein. Die durchschnittliche Dauer der TGA bei Hodges und Warlow betrug 4.2 Stunden (Hodges und Warlow, 1990b), Zeman et al. fanden ein durchschnittliches Anhalten der Attacke von 4-6 Stunden (Zeman et al., 1997). Quinette et al. werteten in ihrem Review 165 TGA-Episoden aus, deren durchschnittliche Dauer bei 8.1 Stunden lag (Quinette et al., 2006). Die genaue zeitliche Festlegung der Dauer der TGA ist schwierig, weil sowohl der genaue Beginn der Symptomatik, als auch der exakte Endpunkt schwer zu erfassen sind. Um den Beginn der TGA bei unseren Patienten festzulegen nutzten wir die fremdanamnestischen Angaben, das Ende wurde festgesetzt bei vollständiger Rückbildung der Amnesie und der eventuell vorhandenen Verhaltensänderungen. Mehrere Autoren (Schmidtke et al., 1998; Pai et al., 1999; Pantoni et al., 2005) interessierten sich zunehmend für die Tageszeit des Auftretens der TGA, diese Autoren fanden ein erhöhtes Auftreten der TGA in den Morgenstunden. Quinette et al. konnten diese tageszeitliche Häufung bei ihren untersuchten 142 Patienten bestätigen (Quinette et al., 2006). Naturgemäß ist das Auftreten einer Amnesie nachts eher unwahrscheinlich, da die entsprechenden Symptome vom Patienten in der Regel nicht bemerkt werden, jedoch wachen Patienten auch nicht mit den Symptomen einer TGA auf, wie das zum Teil bei anderen Erkrankungen (Hirnfarkt, Epilepsie) der Fall ist. Die Daten bezüglich der Rezidivrate schwanken sehr stark in unterschiedlichen Arbeiten, sie reicht von 2.9% (Melo et al., 1992), 9.4% (Zorzon et al., 1995), 12% (Pai et al., 1999), 18.6% (Gandolfo et al., 1992) und 23% (Klöttsch et al., 1996). Unser Ergebnis der Rezidivrate liegt somit im unteren Bereich im Vergleich zu den

genannten Arbeiten. Das retrospektive Studiendesign ist für valide Daten zum Rezidiv ungeeignet und es fand diesbezüglich auch keine Nachuntersuchung statt, so dass die Angaben zu Rezidiven auf anamnestischen Angaben beruhen und auf der wiederholten Vorstellung der Patienten in der neurologischen Ambulanz.

Fazit: Die Auswertung der demographischen Parameter unserer TGA-Patienten unterstützt und bestätigt die Erkenntnisse bereits vorliegender Arbeiten.

## **4.2. Vorausgehende Ereignisse als Hinweis für die Pathophysiologie**

Im Rahmen dieser klinischen retrospektiven Beobachtungsstudie konnte bei 83.2% ein vorausgehendes Ereignis eruiert werden. Bei der Korrelation zwischen den vorausgehenden Ereignissen und dem Geschlecht konnte anhand der oben genannten Unterteilung ein signifikanter Unterschied festgestellt werden, die Analyse ergab, dass bei Frauen häufiger emotionaler Stress der TGA vorangeht. Wenn ein somatisches Ereignis vor der TGA ausgeführt wurde, konnte seltener eine Läsion nachgewiesen werden. Bereits andere Autoren beschäftigten sich mit den Persönlichkeitsprofilen von TGA-Patienten. Einige Studien konnten eine signifikant höhere Frequenz von psychiatrischen Erkrankungen im Vergleich zu TIA-Patienten zeigen (Merriam et al., 1992; Inzitari et al., 1997; Kessler et al., 2001). Inzitari et al. konnten bei TGA-Patienten ein ausgeprägtes Vermeidungsverhalten während phobischer Situationen nachweisen (Inzitari et al., 1997). Quinette et al. unterschieden in ihrer Arbeit drei verschiedene Persönlichkeitsprofile: Persönlichkeitsstörungen, ängstlich-depressives Profil und emotionale Instabilität. Sie konnten bei TGA-Patientinnen ein erhöhtes Auftreten dieser psychologischen Störungen finden, wobei vor allem die emotionale Instabilität im Vordergrund stand (Quinette et al., 2006).

Fazit: Aus diesen Ergebnissen kann man schließen, dass bei einigen Patienten mit entsprechender Veranlagung für eine emotionale Instabilität im Zusammenhang mit emotionalem Stress das Auftreten einer TGA begünstigt wird, wobei dieses Phänomen vor allem bei Frauen eine Rolle zu spielen scheint.

### **4.2.1. Einfluss von emotionalem Stress auf die unterschiedlichen Funktionen des Hippocampus**

Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse konnten Maggio et al. in Ratten zeigen, dass Stress unterschiedliche Auswirkungen auf den ventralen und dorsalen Hippocampus hat (Maggio et al., 2009). Sie konnten zeigen, dass es unter Stress zu einer Verstärkung der Langzeitpotentierung (LTP) im ventralen Hippocampus kommt, im Gegensatz dazu resultiert

im dorsalen Hippocampus eine verminderte Funktion der LTP. Maggio et al. stellen die Vermutung auf, dass dieses Phänomen aufgrund unterschiedlicher Aktivierungsweisen von Gluko (GR)- bzw. Mineralokortikoidrezeptoren (MR) in den dorsalen und ventralen Anteilen beruht (Maggio et al., 2007). Maggio und Segal et al. zeigten, dass die Aktivierung von MR zu einer Verstärkung der LTP im ventralen Hippocampus führte, während die Beeinträchtigung der LTP im dorsalen Hippocampus GR- vermittelt ist (Maggio et al., 2007). Segal et al. untersuchten vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse die Auswirkungen von Stress auf die hippocampalen Verbindungen zu anderen Gehirnarealen. Ihre Untersuchungen ergaben, dass im Normalzustand die efferenten Verbindungen des dorsalen Hippocampus dominieren, unter Stress ändert sich diese Situation. Sie fanden heraus, dass unter Stress die dorsalen Efferenzen weniger erregbar sind, während die Verbindungen des ventralen Hippocampus zum Hypothalamus und der Amygdala dominieren (Segal et al., 2010). Diese Veränderungen scheinen auf den unterschiedlichen Auswirkungen der Aktivierung von Steroidrezeptoren zu beruhen. Bereits Chameau et al. und Joëls et al. zeigten das die Aktivierung von Steroidrezeptoren im Hippocampus die Calciumleitfähigkeit und damit auch die synaptische Plastizität beeinflussen kann (Chameau et al., 2007; Joëls et al., 2008). Maggio et al. kamen anhand ihrer Ergebnisse zu dem Schluss, dass Kortikoide am MR inhibitorische Neurone unterdrücken, am GR bewirken sie hingegen eine Verstärkung der inhibitorischen Neurone. Sie konnten zeigen, dass die Aktivierung von GR im dorsalen Hippocampus effektiver ist. In Anwesenheit von blockierten GR führte Stress zu einer Verstärkung der LTP im ventralen und dorsalen Hippocampus, wohingegen bei blockierten MR eine Verstärkung der Langzeitdepression (LTD) ausschließlich im ventralen Hippocampus resultierte (Maggio et al., 2009). Diese Erkenntnisse führten zu der Annahme, dass die unterschiedliche Erregbarkeit der Hippocampusregionen mit dem Aktivierungsgrad der MR und GR assoziiert ist. Zusammenfassend kann man sagen, dass Stress die Funktionalität des Hippocampus beeinflusst, die Verbindungen des ventralen Hippocampus und die LTP in diesem Bereich werden in stressreichen Situationen gefördert, während die des dorsalen Hippocampus gehemmt werden aufgrund unterschiedlicher Wirkungen von Steroiden an den MR und GR.

Fazit: In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass emotionaler Stress durch Freisetzung von Stresshormonen und Glutamat die Funktionsfähigkeit des Hippocampus moduliert. Ob diese Mechanismen ebenso bei Patienten mit einer TGA, bei entsprechender Disposition zu emotionaler Instabilität, eine Rolle spielen, bleibt spekulativ, da es keine Korrelation zwischen Stress und der Läsionsverteilung bzw. dem resultierendem Verhalten gibt.

### 4.3. Zerebrovaskuläres Risikoprofil der TGA-Patienten

Zur erweiterten Untersuchung und Beurteilung des Risikoprofils führten wir im Rahmen der statistischen Auswertung die Variable „Summe der Risikofaktoren pro Patient“ ein. Dabei zeigte sich, dass mehr als 50% der Patienten lediglich einen oder keinen Risikofaktor aufwiesen. Die Korrelationen zwischen Summe der Risikofaktoren und Geschlecht, Läsionslokalisation und vorausgehendem Ereignis zeigten keinen signifikanten Unterschied. Die einzigen Risikofaktoren, die im Rahmen unserer Untersuchung gegenüber der Normalbevölkerung erhöht war, sind die Migräne und der arterielle Hypertonus. Die Migräne trat bei uns mit einer Häufigkeit von 28.3% auf. Bereits andere Untersuchungen konnten ebenfalls ein erhöhtes Auftreten dieses Risikofaktors nachweisen. Signifikante Unterschiede zwischen TGA-Patienten und normalen Kontrollpersonen konnten gefunden werden bei Melo et al. und Schmidtke et al. (Melo et al., 1992; Schmidtke et al., 1998), bzw. zwischen TGA- und TIA-Patienten (Hodges und Warlow, 1990a; Zorzon et al., 1995).

Zur weiteren Klärung der Ursache der TGA, die bis heute noch unklar ist, beschäftigten sich viele Arbeiten mit dem Risikoprofil von TGA-Patienten, wobei die favorisierten Hypothesen zur Pathophysiologie die Ischämie und die kortikale Streudepolarisation eine sogenannte spreading depression waren. Melo et al. fanden in diesem Zusammenhang ein signifikant höheres Auftreten von Hypertonie bei TGA-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Melo et al., 1992). Der Risikofaktor Diabetes mellitus war bei Lauria et al. häufiger als in der Kontrollgruppe (Lauria et al., 1998). Ein signifikanter Unterschied bezüglich des Risikofaktors Hyperlipidämie konnte in verschiedenen Studien (Hodges und Warlow 1990a; Zorzon et al., 1995) nicht gefunden werden.

Fazit: Die Untersuchung des Risikoprofils ergab, dass der Hypertonus und die Migräne als Risikofaktoren gegenüber der Normalbevölkerung in unsere Kohorte erhöht waren. Anhand dieser Ergebnisse scheint eine ischämische Genese allerdings unwahrscheinlich, da TGA-Patienten im Vergleich zu Kontrollgruppen bzw. TIA-Patienten keine erhöhte Prävalenz für zerebrovaskuläre Insulte haben. Das überzufällig häufige Auftreten der Migräne bei unseren Patienten könnte zum Einen als Komorbidität gewertet werden, könnte jedoch auch ein Hinweis sein, dass pathophysiologische Mechanismen wie die kortikale „spreading depression“ bei der Entstehung der TGA eine Rolle spielen könnten.

#### 4.4. Pathophysiologische Mechanismen der TGA

Der genaue Pathomechanismus der TGA ist bis heute ungeklärt. Folgende Mechanismen werden diskutiert:

Psychogene Auslöser: Eine funktionelle Ursache wurde zur Diskussion gestellt, da jegliche weitere Labor- und apparative Diagnostik ohne Befund blieb. In aktuellen Arbeiten z.B. Quinette et al., 2006 wurde das Persönlichkeitsprofil von Betroffenen untersucht. Dabei fiel auf, dass TGA-Patienten eher ein ängstliches Persönlichkeitsprofil aufweisen (Courjon et al., 1956; Fisher, 1982; Hodges und Warlow, 1990b; Melo et al., 1992). Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse könnte Stress als psychische Belastung Einfluss auf die hippocampalen Stressregulationsmechanismen nehmen und die Funktion negativ beeinflussen.

Persistierendes Foramen ovale (PFO): Diese These steht im Zusammenhang mit den relativ häufig auftretenden Valsalva-Manövern vor dem Symptombeginn. Klötzsch et al. fand eine signifikant erhöhte Prävalenz des PFO bei TGA-Patienten (Klötzsch et al., 1996). Bei vorhandenem PFO und einem Valsalva-Manöver könnte es so zu einer paradoxen Embolie mit temporbasaler Ischämie kommen.

Zerebrale Ischämie: Aufgrund des abrupten Beginns der TGA-Symptomatik stand diese These lange Zeit im Vordergrund. In verschiedenen Fall-Kontroll-Studien zu dieser Theorie konnte keine erhöhte Prävalenz von zerebrovaskulären Insulten bei TGA-Patienten nachgewiesen werden. Im Vergleich mit TIA-Patienten konnte auch keine überdurchschnittliche Prävalenz von kardiovaskulären Risikoparametern gefunden werden (Hodges und Warlow, 1990a; Caplan, 1990; Pantoni et al., 2000). Diese Theorie wurde wieder aufgegriffen, da Sedlaczek et al. 48 Stunden nach Symptombeginn punktuelle Hyperintensitäten im lateralen Hippocampus bei Patienten mit einer TGA in der DWI-Sequenz nachweisen konnte (Sedlaczek et al., 2004). Aufgrund der Größe der Läsionen und des fehlenden Umgebungsödems ist eine ischämische Genese unwahrscheinlich. Enzinger et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie den Zusammenhang zwischen dem zerebrovaskulären Risikoprofil der Patienten und dem Auffinden von DWI-Läsionen. Enzinger konnte im Rahmen dieser Arbeit keine Korrelation zwischen den zerebrovaskulären Risikofaktoren der TGA-Patienten und dem späteren Auftreten von DWI-Läsionen finden (Enzinger et al., 2008).

Epilepsie: Der plötzlich einsetzende Gedächtnisverlust mit relativ rascher Rückbildung führten zur Diskussion über eine epileptogene Genese, die von Fujii et al. und Pantoni et al. vorgeschlagen wurde (Fujii et al., 1990; Pantoni et al., 2000). Bei TGA-Patienten lassen sich jedoch keine epilepsietypischen Veränderungen im EEG während der Episode nachweisen.



Als differentialdiagnostische Besonderheit ist jedoch die transiente epileptische Amnesie (TEA) zu beachten. Es handelt sich hierbei um maskierte epileptische Anfälle mit kurzer Dauer und hoher Rezidivrate. Klinisch gibt es jedoch bei der TEA keine eindeutigen klinischen Hinweise auf ein iktales Geschehen in Form von motorischen Entäußerungen. Zeman et al. beschäftigten sich mit dem Krankheitsbild der TEA, die eine mögliche Differentialdiagnose der TGA ist, jedoch auch einige Unterschiede aufweist. Die Dauer der TEA beträgt ca. eine Stunde, die Rezidivrate liegt bei einmal pro Monat, die Amnesie tritt meist aus dem Erwachen auf und wird von einer variablen Mischung von antero- und retrograder Amnesie begleitet. Im Rahmen der TEA kann es gelegentlich zu olfaktorischen Halluzinationen und Automatismen kommen, im EEG sind epileptiforme Veränderungen zu finden und das Ansprechen der TEA auf eine antikonvulsive Therapie ist gut (Zeman et al., 2010). Bei der TGA fehlen jedoch jegliche epilepsietypischen Veränderungen und klinischen Merkmale, die Gemeinsamkeit besteht in der passager auftretenden und reversiblen Amnesie.

Migräne und kortikale Streudepolarisation („spreading depression“): Ein weiterer Ansatz zur TGA-Entstehung ist die Auffassung der TGA als Migräneäquivalent. Gestützt wird diese Hypothese durch die Ergebnisse einiger Studien, in denen die Migräne als einziger Risikofaktor gegenüber einer Vergleichspopulation signifikant erhöht war (Caplan et al., 1981; Hodges und Warlow, 1990b). Weitere klinische Parallelen sind die Auslösbarkeit durch äußere Faktoren und die Reversibilität der Symptomatik (Caplan et al., 1981; Olesen et al., 1986). Die Vermutung über eine Migräne-assoziierte Entstehung entstand bei der Beobachtung migräneähnlicher Begleitphänomene wie leichte Kopfschmerzen und Übelkeit. Lediglich Olivarius et al. berichten über eine manifeste Amnesie während einer Migräneattacke bei einem Patienten, ansonsten gibt es keine Berichte über eine TGA während einer akuten Migräneattacke (Olivarius et al., 1979). Im Rahmen der Untersuchungen und Diskussionen zur TGA als Migräne-assoziierte Erkrankung, geriet die kortikale spreading depression, auch kortikale Streudepolarisation genannt, in den Vordergrund. Es handelt sich dabei um eine sich über den Neokortex ausbreitende Depolarisationswelle, wobei die Geschwindigkeit der Ausbreitung 3-5 mm/Minute beträgt (Leão, 1944). Als Auslöser wird eine wandernde transiente Glutamatausschüttung diskutiert, diese erhöhte Glutamatfreisetzung kann tierexperimentell durch verschiedene Stimuli ausgelöst werden (Olesen et al., 1986). Eine spreading depression wird als Korrelat der Migräneaura angesehen (Lauritzen, 1994). Die kortikale Streudepolarisation führt weiter zu einer reversiblen neuronalen Depression mit neuronaler Inaktivität. Die spreading depression führt zur kurzandauernden Hyperperfusion gefolgt von einer Hypoperfusion. Im Tiermodell kann diese

kortikale Streudepolarisation die Erregbarkeit von hippocampalen CA1-Neuronen beeinflussen (Wernsmann et al., 2006; Haghiri et al., 2009). Im Zusammenhang mit einer erhöhten Vulnerabilität der CA1-Zellen könnte die spreading depression diese Neurone prinzipiell in eine metabolische Stresssituation überführen, wodurch eine TGA resultieren könnte (Pomper et al., 2006; Olesen et al., 1986). Bis heute konnte eine spreading depression im Hippocampus allerdings noch nicht beim Menschen nachgewiesen werden, sondern lediglich in Tiermodellen.

Venöse Kongestion: Bei genauerer Betrachtung der vorausgehenden Ereignisse fiel auf, dass relativ häufig ein Valsalva-Manöver beteiligt ist (Sander et al., 2005). Lewis entwickelte die Theorie, dass während des Valsalva-Manövers der intrathorakale Druck ansteigt, wodurch es zur Kompression und Obstruktion der oberen Hohlvene kommt. Passager steigt der zentralvenöse Druck, was zur venösen Stauung im Hippocampus führen soll (Lewis, 1998). Ein Valsalva-Vorgang allein reicht jedoch nicht aus, um eine TGA auszulösen, zusätzlich müssen eine gewisse Anfälligkeit und anatomische Varianten in der Gefäßversorgung vorliegen. Sander et al. und Maalikjy et al. fanden eine erhöhte Prävalenz einer Vena-jugularis-interna-Klappeninsuffizienz, dies kann im Zusammenhang mit einer vorliegenden Disposition diese These stützen (Sander et al., 2000; Maalikjy et al., 2003). Schreiber et al. und Bettermann konnten bei einer kombinierten Untersuchung von TGA-Patienten mit und ohne vorausgehendes Valsalva-Manöver mittels Ultraschall und Magnetresonanz-Venographie allerdings keine Korrelation zwischen dem venösen intrakraniellen Fluss und einer Jugularveneninsuffizienz finden (Schreiber et al., 2005; Bettermann, 2006).

#### **4.5. Bildgebung der TGA-Läsionen**

Im Rahmen der MRT-Untersuchung lagen alle ermittelten DWI-Läsionen innerhalb des Hippocampus und keine außerhalb des Hippocampus. Sie zeigten alle eine punktförmige Konfiguration und waren ausschließlich im lateralen Hippocampus lokalisiert mit selektiver Betroffenheit der CA1-Region des Hippocampus. Bei 23% der Patienten konnte jedoch keine Läsion detektiert werden. Im Rahmen der statistischen Analysen konnte kein Zusammenhang zwischen der Läsionslokalisation und den Risikofaktoren bzw. den vorausgehenden Ereignissen nachgewiesen werden. Die Durchführung der DWI-Sequenzen verfolgte das Ziel, möglichst frühzeitig Areale mit einer gestörten Diffusion zu finden, dafür ist die DWI aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität für zelluläre Störungen des Zellmetabolismus kleinster Areale besonders gut geeignet und daraus können sich auch Hinweise für eine Ätiologie ergeben. Das Auffinden dieser punktförmigen Läsionen rückte die Diskussion einer

ischämischen Genese dieser Signalabnormalitäten erneut in den Vordergrund. Enzinger et al. führten ebenfalls an TGA-Patienten eine Studie unter Verwendung der DWI-Sequenz durch und verfolgten das Ziel, Hinweise für eine zerebrovaskuläre Genese dieser Läsionen zu finden. Sie konnten jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen DWI-positiven Patienten und den zerebrovaskulären Risikofaktoren herstellen (Enzinger et al., 2008). Unter Berücksichtigung des Risikoprofils unserer Patientenkohorte, die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Anzahl der Risikofaktoren und der Läsionslokalisation zeigen konnte, scheint eine ischämische Genese als Ursache der TGA unwahrscheinlich. Szabo et al. untersuchten Patienten mit einem Hippocampusinfarkt und nahmen für die neuroradiologische Untersuchung oben genannte Einteilung der Läsionen vor (siehe Patienten und Methoden) (Szabo et al., 2009). Sie versuchten anhand der Ergebnisse eine wahrscheinliche Genese für die jeweilige Läsionsausdehnung zu finden. Sie vermuten einen proximalen Verschluss der Arteria cerebri posterior (PCA) als Ursache für eine Läsion, die den gesamten Hippocampus betrifft, einen distalen Verschluss der PCA, wenn der komplette laterale Anteil des Hippocampus betroffen ist. Szabo et al. postulieren als eine mögliche Genese für kleine, punktförmige Läsionen, wie sie bei der TGA gefunden werden, kleine Embolien (Szabo et al., 2009). Die Analyse des Verlaufs der ADC-Werte zeigte eine Reduktion des ADC-Wertes vom 1.-3. Tag, ein kontinuierliches Ansteigen des Wertes ab dem 4.-5. Tag und eine nahezu Normalisierung um den 10. Tag. Der Vorteil dieser ADC-Karten liegt darin, dass dadurch zusammen mit der DWI-Sequenz zwischen akuter und chronischer ischämischer Läsion unterschieden werden kann und gleichzeitig der sogenannte „Durchscheineffekt“ der T2-Läsion vermieden wird. Außerdem kann mittels ADC das Ausmaß der Signalstörung quantifiziert werden. Der Nachteil dieses Vorgehens besteht darin, dass eine Reduktion des ADC-Wertes nicht spezifisch ist für eine Ischämie ist, sondern auch bei einer spreading depression, Status epilepticus und einer Hypoglykämie gefunden wurde. Bartsch et al. untersuchten ebenfalls den ADC-Verlauf von TGA-typischen Läsionen und zeigten ebenfalls eine Absenkung des ADC-Wertes 24 Stunden nach Symptombeginn mit maximaler Reduktion am 3.Tag und Normalisierung dieses Wertes um den 10.Tag (Bartsch et al., 2007). Fiebach et al. untersuchten den Verlauf des ADC-Wertes in neokortikalem Gewebe bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall. Sie konnten bei allen Betroffenen einen gleichförmigen Verlauf mit einer Reduktion des ADC-Wertes innerhalb der ersten Stunden nach dem Schlaganfall und weiterer Absenkung bis zum 3.Tag zeigen (Fiebach et al., 2002). Der rADC-Wert erreichte sein normales Niveau ab dem 9.Tag. Somit bestätigt diese

Untersuchung den zeitlichen Verlauf des rADC aus bereits publizierten Arbeiten (Bartsch et al., 2007)

Fazit: Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich beim Großteil der TGA-Patienten eine punktförmige DWI-Läsion im lateralen Hippocampus nachweisen lässt. Die Lokalisation dieser Läsion innerhalb des Hippocampus scheint unabhängig von den zerebrovaskulären Risikofaktoren und den vorausgehenden Ereignissen zu sein. Auffällig ist, dass alle Läsionen im lateralen Hippocampus lokalisiert sind und die CA1-Region des Hippocampus betreffen.

#### **4.5.1. Besonderheiten der CA1-Region des Hippocampus**

Eine Besonderheit der TGA ist, dass die CA1-Region im Rahmen der MRT-Untersuchungen nahezu selektiv betroffen ist. Die CA1-Region des menschlichen Hippocampus ist durch eine selektive Vulnerabilität gegenüber ischämischen und oxidativen Noxen gekennzeichnet, die pathophysiologische Kaskade der Ischämie beinhaltet Hypoxie, Glutamatüberladung und Calciueinstrom (Calabresi et al., 2003; Kosuge et al., 2008). Die genauen Mechanismen dieser Vulnerabilität sind bis heute nicht exakt geklärt. Die CA1-Region ist weiterhin besonders anfällig für epileptogene Foci (Sloviter, 1989).

Die CA1-Neurone übernehmen eine wichtige Funktion beim Lernen, räumlicher Orientierung und schlafabhängiger Gedächtnisbildung und stellen eine der wichtigsten Ausgangsbahnen des Hippocampus dar, so dass eine Schädigung bzw. Fehlfunktion dieser Region für die Gesamtfunktion des Hippocampus von entscheidender Bedeutung ist (Bartsch et al., 2011). Die funktionelle Bedeutung für die menschliche Gedächtnisleistung wird durch die von uns gefundenen DWI-Läsionen unterstützt. Die detektierten Läsionen betreffen selektiv die CA1-Region und die Patienten fallen durch eine Störung dieser hippocampalen Region im Sinne einer anterograden als auch retrograden Amnesie auf. Ebenso gibt es eine Anastomose zwischen oberer und unterer Hippocampusarterie, der Grenzbereich zwischen diesen Versorgungsgebieten ist der Hypoxie-empfindliche Sommer-Sektor, dies könnte als aggravierender Faktor eine Rolle spielen (Sedlaczek et al., 2004).

Fazit: Die CA1-Region des Hippocampus spielt innerhalb gedächtnisrelevanter Regelkreise eine entscheidende Rolle, so dass eine Dysfunktion dieser Zellen zu Beeinträchtigung der Gedächtnisleistungen führt, wie sie im Rahmen der TGA zu finden sind. Der genaue Schädigungsmechanismus dieser Zellen bleibt unklar, sowohl Ischämie, Hypoxie oder Hypoglykämie kommen als Auslöser in Frage und könnten zur gemeinsamen Endstrecke einer metabolischen Stresssituation der CA1-Neurone mit einer passageren Funktionsstörung

und nachfolgender DWI-Läsion führen. Die Entwicklung einer DWI-Läsion spricht pathophysiologisch für eine Störung des Zellmetabolismus, in dessen Folge es zu einem zytotoxischem Ödem kommt.

#### **4.6. Verhaltensänderungen während der akuten TGA**

In dieser Arbeit wurde erstmalig eine mögliche Struktur-Funktionsbeziehung des menschlichen Hippocampus hinsichtlich einer Korrelation zwischen akuten hippocampalen CA1- Läsionen und aufgetretenem Verhalten untersucht (Colombo et al., 1998; Moser et al., 1998). Die Ergebnisse der Untersuchungen nach Verhaltensänderungen für den Zeitraum der TGA zeigen, dass der Großteil der TGA-Patienten eine Verhaltensänderung aufweist. Außerdem konnte beobachtet werden, dass eine Plussymptomatik im Sinne eines psychologischen Überschusses am häufigsten ist. Patienten mit einer Plussymptomatik zeichneten sich durch ein unruhiges, verunsichertes, agitiertes und ängstliches Verhalten aus. Eine Plussymptomatik wurde hier als Surrogatmarker einer gestörten emotionalen Regulation verwendet. Im Rahmen der statistischen Auswertung konnte kein Zusammenhang zwischen dem resultierendem Verhalten und der anterior-posterioren Läsionslokalisation innerhalb des Hippocampus (ventral, intermediär, dorsal) gefunden werden. Ein signifikantes Ergebnis zeigte sich bei der Korrelation zwischen dem Verhalten und der Läsionsseite (rechtsseitig, linksseitig oder bilateral). Bei einer Desorientierung lag häufiger eine bilaterale Läsion vor, außerdem konnte bei einer bilateralen Läsion tendenziell häufiger eine Plussymptomatik gefunden werden. Die Ursache dafür könnte sein, dass das funktionelle Läsionsausmaß einer doppelseitigen Störung erheblich größer ist als bei einer unilateralen Läsion, bei der der Funktionsausfall teilweise von der intakten Gegenseite kompensiert werden kann. Desweiteren zeigte die Auswertung, dass Patienten, die als vorausgehendes Ereignis sowohl eine psychische als auch eine somatische Komponente aufwiesen, tendenziell häufiger bilaterale Läsionen zeigten. Im Rahmen der Auswertung zwischen Verhalten und der Lateralisation der Läsion ergaben die Auswertungen, dass bei Patienten mit einem unauffälligen Verhalten tendenziell häufiger eine rechtsseitige Läsion nachgewiesen werden konnte, dies könnte ein indirekter Hinweis auf eine mögliche Lateralisierung emotional-affektiven Verhaltens sein.

Fazit: Beim Großteil unserer Patienten konnte eine Verhaltensänderung nachgewiesen werden, wobei eine Plussymptomatik im Sinne eines psychologischen Überschusses häufiger auftrat. Bei einer Desorientierung lagen häufiger bilaterale Läsionen vor, dies könnte an der Läsionslast und den fehlenden Kompensationsmöglichkeiten der Gegenseite liegen. Eine

Plussymptomatik wurde häufiger bei bilateralen Läsionen gefunden, außerdem konnten bilaterale Läsionen tendenziell häufiger gefunden werden bei Patienten, die eine somatische und psychische Komponente als vorausgehendes Ereignis aufwiesen. Anhand unserer Ergebnisse lässt sich jedoch nicht von der Verhaltensänderung während der TGA auf die Läsionslokalisation schließen.

#### **4.7. Modell der pathophysiologischen Kaskade der TGA (zellulär-bildgebend-Verhaltensebene)**

Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse und Einsichten in die Funktionsweise des menschlichen Hippocampus scheint sich die Pathophysiologie der TGA sequentiell auf verschiedenen Ebenen abzuspielen. Zu Beginn der TGA steht ein noch nicht geklärt Auslöser, der zu einer Form von zellulärem metabolischem Stress auf die hippocampalen CA1-Neurone führt. In dessen Folge ändert sich der zelluläre Metabolismus der hippocampalen Neurone, mutmaßlich bedingt durch eine zelluläre Glutamatüberladung. Glutamat ist innerhalb des Hippocampus ein erregender Neurotransmitter und bewirkt unter metabolischem Stress einen vermehrten Calcium-Einstrom (Calabresi et al., 2003). Nachfolgend findet in den hippocampalen Pyramidenzellen eine anaerobe Glykolyse statt, die mit ansteigenden Laktatwerten und verminderter zellulärer Diffusion einhergeht (Bartsch et al., 2008). Die dadurch entstehende Diffusionsstörung kann frühzeitig mit der DWI-Sequenz detektiert werden und erscheint bildgebend als hyperintenses Areal im Sinne eines zytotoxischen Ödems (Fiebach et al., 2002). Bei diesen gefundenen MRT-Veränderungen handelt es sich um passagere Abnormalitäten mit einer Normalisierung des rADC-Wertes nach ca. 7-10 Tagen. Die Läsionen betreffen nahezu selektiv die CA1-Region des Hippocampus, die eine bedeutende Rolle für Gedächtnisleistungen spielt und eine der wichtigsten Ausgangsbahnen des Hippocampus ist (Burwell, 2000). Ein weiteres Merkmal der CA1-Region ist die ausgeprägte Vulnerabilität gegenüber ischämischen Noxen und die Anfälligkeit für epileptogene Foci (Sloviter, 1989). Im Rahmen der TGA-Episode treten bei der Mehrzahl der Patienten Verhaltensänderungen auf, diese bilden sich wie die übrigen typischen klinischen Symptome zurück. Dieser Funktionsverlust wird innerhalb von 4-12 Stunden kompensiert und schließlich kommt es zu einer funktionellen und strukturellen Wiederherstellung (Bartsch et al., 2010a).

#### **4.8. Übertragbarkeit des Modells der funktionellen Unterteilung des Hippocampus nach Fanselow et al. auf den Menschen**

Bei der Untersuchung der Läsionslokalisation vor dem Hintergrund der funktionellen Unterteilung des Hippocampus nach Fanselow et al. (Fanselow et al., 2010) zeigte sich in unserer Patientengruppe, dass ein Drittel der Läsionen im vorderen Abschnitt des Hippocampus lagen. Nach Erkenntnissen von Fanselow et al. liegt der für Gedächtnisleistungen relevante Teil im hinteren Abschnitt des Hippocampus, der vordere Abschnitt spielt eher für emotionale Vorgänge eine Rolle (Fanselow et al., 2010). So haben ventrale -nicht jedoch dorsale- Läsionen einen spezifischen Effekt auf die Affekt- und Angstreulation in Ratten (Kjelstrup et al., 2002; Pentkowski et al., 2006). Unsere Ergebnisse mit dem Läsionsmodell TGA können diese funktionelle Untergliederung nur begrenzt bestätigen. Unsere Ergebnisse konnten keinen Zusammenhang zwischen der Läsionslokalisation und der auftretenden Symptomatik nachweisen. Alle untersuchten Patienten wiesen eine Amnesie auf und nicht nur diejenigen, die eine dorsal gelegene Läsion hatten. Umgekehrt zeigten die Patienten mit einer ventral gelegenen Läsion nicht häufiger eine Plussymptomatik. Unsere Ergebnisse decken sich mit einer funktionellen Bildgebungsstudie, welche ebenfalls im Hinblick auf die Gedächtnisfunktion keine Hinweise für eine anatomische Differenzierung oder einen funktionellen Gradienten entlang der hippocampalen Achse fand (Greicuis et al., 2003). Gründe für diese fehlende Differenzierung könnten sein, dass die Regelkreise zur emotionalen Regulation bei höheren Säugetieren inklusive des Menschen komplexer ausgebildet sind (Dolcos et al., 2002). So scheinen beim Menschen die intrahippocampalen gedächtnisrelevanten Bereiche insgesamt größer zu sein und dominierendere Regulationsmechanismen aufzuweisen als die Anteile der Emotionsregulation (Bannerman et al., 2004). Andererseits kann man spekulieren, ob sich bei höheren Säugetieren inklusive des Menschen eine zunehmende Differenzierung im Sinne einer abnehmenden Spezialisierung der Emotionsregulation innerhalb des Hippocampus hin zu einer Verlagerung in Richtung Amygdala entwickelt hat. Dies würde die Befunde erklären, dass der Hippocampus beim Menschen nunmehr als dominierende Struktur für kognitive Gedächtnisleistungen fungiert.

Bei dem Modell der funktionellen Untergliederung des Hippocampus nach Fanselow et al. handelt es sich um ein Modell an Nagetieren, inwiefern diese Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind müssen weitere Untersuchungen zeigen (Small, 2002; Bannerman et al., 2004). Weiterhin sollte berücksichtigt werden, dass es sich bei unserem Patientenkollektiv um

ältere Patienten handelt, die Versuche zur Untersuchung der funktionellen Anatomie werden jedoch mit Jungtieren durchgeführt. In Bezug auf diese Hintergründe konnte gezeigt werden, dass die funktionelle Untergliederung und Differenzierung innerhalb des Hippocampus mit dem Alter abnimmt und bei älteren Patienten diese Spezifizierung weniger stark ausgeprägt ist (Dolcos et al., 2002). Die TGA-Läsionen sind außerdem sehr klein, somit könnte ein geringerer Läsionseffekt resultieren. Bei Tieren scheinen die Auswirkungen solcher Läsionen von größerer Bedeutung zu sein und sich entsprechend der von Fanselow et al. vorgeschlagenen Untergliederung auszuwirken, so dass ventrale Läsionen zu einer Störung der Emotionsregulation führen (Moser et al., 1998; Kjelstrup et al., 2002).

Fazit: Anhand unserer Ergebnisse bezüglich der Auswertung der Läsionslokalisation und der Symptomatik der Patienten konnte gezeigt werden, dass die klinische Symptomatik unabhängig von der intrahippocampalen anterior-posterioren Läsionslokalisation ausgebildet war. Somit kann die funktionelle Untergliederung des Hippocampus nach Fanselow et al. im humanen Hippocampus nicht nachvollzogen werden. Dies sollte bei der Interpretation von tierexperimentellen Ergebnissen und Übertragung der selbigen auf den Menschen beachtet werden.



## 5. Zusammenfassung

Die transiente globale Amnesie (TGA) ist eine neurologische Störung gekennzeichnet durch ein abruptes Einsetzen eines amnestischen Syndroms mit einer passageren antero- und retrograden Amnesie. Aktuelle bildgebende Untersuchungen konnten zeigen, dass TGA-Patienten punktförmige Läsionen aufweisen, die nahezu selektiv die gegenüber ischämischen und oxidativen Noxen vulnerable CA1-Region des Hippocampus betreffen. Vor diesem Hintergrund gilt die TGA als natürliches Läsionsmodell für eine spezifische hippocampale Neuronenpopulation. Da der pathophysiologische Mechanismus der TGA bis heute unklar ist, könnten das zerebrovaskuläre Risikoprofil, das Persönlichkeitsprofil und die vorausgehenden Ereignisse Hinweise auf die beteiligten Mechanismen liefern. Vor diesem Hintergrund hat die vorliegende Arbeit einerseits das Ziel gehabt, die demographischen Eigenschaften, das zerebrovaskuläre Risikoprofil, die vorausgehenden Ereignisse, die Anatomie der MRT-Läsionen und auftretende Verhaltensänderungen an einer großen Patientenpopulation zu charakterisieren. Andererseits sollte untersucht werden, ob das aus Tiermodellen stammende Konzept einer funktionellen Differenzierung des Hippocampus –der ventrale Hippocampus ist an der Emotionsregulation und der dorsale Hippocampus an kognitiven Gedächtnisleistungen beteiligt– sich an der TGA als natürliches humanes Läsionsmodell einer CA1-Funktionsstörung nachvollziehen lässt und somit Einblicke in den Aufbau des menschlichen Gedächtnissystems erlaubt.

Die Untersuchung erfolgte in Form einer retrospektiven Beobachtungsstudie von 119 Patientendaten. Die punktförmigen TGA-Läsionen konnten häufiger im ventralen Hippocampus gefunden werden. Auffällig war die selektive Verteilung der Läsionen in der CA1-Region des Hippocampus, die eine kritische Funktion innerhalb hippocampaler Regelkreise (Lernen, Navigation und Gedächtnisbildung) übernimmt. Die Auswertung des Risikoprofils zeigte, dass der arterielle Hypertonus und die Migräne als Risikofaktoren gegenüber der Normalbevölkerung erhöht waren. Hinsichtlich der vorausgehenden Ereignisse fiel auf, dass bei Frauen häufiger ein emotional belastendes Ereignis der TGA vorausgeht. Bezüglich der Verhaltensänderungen während der TGA ergab die Analyse, dass eine Plussymptomatik als Marker einer emotionalen Dysregulation häufiger auftrat, wenn bilaterale Läsionen vorlagen. Dies ist als mutmaßlicher Ausdruck der Läsionslast zu werten. Bei der Detektion von bilateralen Läsionen zeigte sich außerdem häufiger eine ausgeprägte Desorientierung bei den TGA-Patienten als hervorstechendes Zeichen der Amnesie ohne weitere Verhaltensänderungen. Insgesamt liefern die demographischen Eigenschaften und das

zerebrovaskuläre Risikoprofil indirekte Hinweise für die Pathophysiologie. Eine ischämische Genese erscheint anhand dieser Ergebnisse unwahrscheinlich, da das Risikoprofil, die punktförmige Konfiguration der Läsionen, die Reversibilität und die fehlende Zellnekrose in Nachuntersuchungen gegen eine Ischämie sprechen. Insgesamt muss ein multifaktorielles Geschehen angenommen werden. Die Läsionsverteilung scheint keinem übergeordneten Muster zu folgen, es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Läsionslokalisation und den vorausgehenden Ereignissen, dem Risikoprofil und dem Alter der Patienten.

Das Konzept der funktionellen Untergliederung des Hippocampus konnte in unserer Kohorte nur begrenzt nachvollzogen werden, da weder ein Zusammenhang zwischen dorsal gelegener Läsion und Amnesie bzw. zwischen ventraler Läsion und Plusssymptomatik gefunden werden konnte. Grund hierfür könnte die im Alter nachlassende funktionelle Untergliederung des Hippocampus sein und die im Vergleich zu Tieren komplexere Regulation von Emotionen und Gedächtnisleistungen beim Menschen. Offenkundig scheinen die intrahippocampalen Bereiche für kognitive Gedächtnisleistungen beim Menschen im Vergleich zu Tieren größer zu sein, während die Zentren der Emotionsregulation eher in der Amygdala lokalisiert sind. Die begrenzte Übertragbarkeit tierexperimenteller Modelle auf den menschlichen Hippocampus sollte bei der Diskussion von funktionellen Konzepten des Hippocampus beachtet werden.

## 6. Literaturverzeichnis

**Anderson P**, Bliss TV, Skrede KK. (1971): Lamellar organization of hippocampal pathways. *Exp Brain Res.*13 (2):222-38

**Bannerman DM**, Rawlins JN, McHugh SB, Deacon RM, Yee BK, Bast T, Zhang WN, Pothuisen HH, Feldon J. (2004): Regional dissociations within the hippocampus--memory and anxiety. *Neurosci Biobehav* 273-83

**Bartsch T**, Döhring J, Rohr A, Jansen O, Deuschl G (2011): CA1 neurons in the human hippocampus are critical for autobiographical memory, mental time travel, and autonoetic consciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108(42):17562-7

**Bartsch T**, Schönfeld R, Müller FJ, Alfke K, Leplow B, Aldenhoff J, Deuschl G, Koch JM (2010b): Focal lesions of human hippocampal CA1 neurons in transient global amnesia impair place memory. *Science.* 328(5984):1412-5

**Bartsch T**, Deuschl G. (2010a): Transient global amnesia: functional anatomy and clinical implications. *Lancet Neurol.* 9(2):205-14

**Bartsch T**, Alfke K, Wolff S, Rohr A, Jansen O, Deuschl G.(2008): Focal MR spectroscopy of hippocampal CA-1 lesions in transient global amnesia. *Neurology.* 70(13):1030-5

**Bartsch T**, Alfke K, Deuschl G, Jansen O. (2007): Evolution of hippocampal CA-1 diffusion lesions in transient global amnesia. *Ann Neurol.* 62(5):475-80

**Bartsch T**, Alfke K, Stिंगele R, Rohr A, Freitag-Wolf S, Jansen O, Deuschl G. (2006): Selective affection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae. *Brain.* 129(Pt 11):2874-84

**Bender, M.** (1956): Syndrome of isolated episode of confusion with amnesia. *J Hillside Hosp* 5 212-215

**Bettermann K.** (2006): Transient global amnesia: the continuing quest for a source. *Arch Neurol.* 63(9):1336-8

**Burwell RD.** (2000): The parahippocampal region: corticocortical connectivity. *Ann N Y Acad Sci.* 911:25-42

**Cajal, S.R.** (1901): Significacio´ n probable de las ce´ lulas de axo´ n corto. *Trab Lab. Investig. Biol.* 1, 151–157

**Calabresi P**, Centonze D, Pisani A, Cupini L, Bernardi G.(2003): Synaptic plasticity in the ischaemic brain. *Lancet Neurol.* 2(10):622-9

**Caplan, L. R.** (1990): Transient global amnesia: characteristic features and overview. In: "Transient global amnesia and related disorders", Markowitsch, H. J. (Hrsg.), Hofgreffe & Huber Publishing, Toronto, 15-27

**Caplan, L. R.** (1985): Transient global amnesia. In: "Handbook of clinical neurology" Vinken, P. J., Bruyn, G. W., Klawans, H. L. (Hrsg.), Elsevier Science, Amsterdam, 205-218

**Caplan L**, Chedru F, Lhermitte F, Mayman C. (1981): Transient global amnesia and migraine. *Neurology*. 31 (9) 1167-70

**Canquizca LA**, Swanson LW. (2007): Spatial organization of direct hippocampal field CA1 axonal projections to the rest of the cerebral cortex. *Brain Res Rev*. 56(1):1-26

**Chameau P**, Qin Y, Spijker S, Smit AB, Joëls M. (2007): Glucocorticoids specifically enhance L-type calcium current amplitude and affect calcium channel subunit expression in the mouse hippocampus. *J Neurophysiol*. 2007 Jan; 97(1):5-14

**Chiba T**. (2000): Collateral projection from the amygdalo--hippocampal transition area and CA1 to the hypothalamus and medial prefrontal cortex in the rat. *Neurosci Res*. 38(4), 373-83

**Colombo M**, Fernandez T, Nakamura K, Gross CG. (1998): Functional differentiation along the anterior-posterior axis of the hippocampus in monkeys. *J Neurophysiol*. 80(2):1002-5

**Courjon J**, Guyotat J. (1956): [Amnesic strokes]. *J Med Lyon*. 5; 37(882):697-701

**DGN-Leitlinie ‚Transiente Globale Amnesie‘**, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: <http://www.dgn.org>, abgerufen am 22.01.2012

**Dolcos F**, Rice HJ, Cabeza R. (2002): Hemispheric asymmetry and aging: right hemisphere decline or asymmetry reduction. *Neurosci Biobehav Rev*. 26 (7):819-25

**Dolorfo CL**, Amaral DG. (1998): Entorhinal cortex of the rat: organization of intrinsic connections. *J Comp Neurol*. 398(1):49-82

**Dong HW**, Swanson LW, Chen L, Fanselow MS, Toga AW. (2009): Genomic-anatomic evidence for distinct functional domains in hippocampal field CA1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106(28):11794-9

**Enzinger C**, Thimary F, Kapeller P, Ropele S, Schmidt R, Ebner F, Fazekas F. (2008): Transient global amnesia: diffusion-weighted imaging lesions and cerebrovascular disease. *Stroke*. 39(8):2219-25

**Fanselow MS**, Dong HW. (2010): Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*. 65(1):7-19

**Fiebich J**, Jansen O, Schellinger P, Heiland S, Hacke W, Sartor K. (2002): Serial analysis of the apparent diffusion coefficient time course in human stroke. *Neuroradiology*. 44(4):294-8

**Fisher CM**. (1982): Transient global amnesia. Precipitating activities and other observations. *Arch Neurol*. 39(10):605-8

**Fisher CM**, Adams RD. (1964): Transient global Amnesia. *Acta Neurol Scand Suppl*. 40: 9:1-83

**Fujii, K.**, Sadoshima, S., Fujishima M. (1990): 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, 131-139

- Gandolfo C**, Caponnetto C, Conti M, Dagnino N, Del Sette M, Primavera A. (1992): Prognosis of transient global amnesia: a long-term follow-up study. *Eur Neurol.* 32(1):52-7
- Gloor, P.** (1997): *The Temporal Lobe and Limbic System* (New York: Oxford University Press)
- Greicius MD**, Krasnow B, Boyett-Anderson JM, Eliez S, Schatzberg AF, Reiss AL, Menon V. (2003): Regional analysis of hippocampal activation during memory encoding and retrieval: fMRI study. *Hippocampus* 13(1):164-74
- Haghir H**, Kovac S, Speckmann EJ, Zilles K, Gorji A. (2009): Patterns of neurotransmitter receptor distributions following cortical spreading depression. *Neuroscience.* 163(4):1340-52
- Hodges JR**, Warlow CP. (1990b): Syndromes of transient amnesia: towards a classification. A study of 153 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 53(10):834-43
- Hodges JR**, Warlow CP. (1990a): The aetiology of transient global amnesia. A case-control study of 114 cases with prospective follow-up. *Brain.* 113 (Pt 3):639-57
- Hoover WB**, Vertes RP. (2007): Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat. *Brain Struct Funct.* 212(2):149-79
- Insausti R**, Amaral, DG. (2004): Hippocampal formation. *The human nervous system.*, ed Paxinos G, Mai, JK. (Elsevier, Amsterdam), 2nd edn. Ed, pp 871-914
- Insausti R**, Herrero MT, Witter MP. (1997): Entorhinal cortex of the rat: cytoarchitectonic subdivisions and the origin and distribution of cortical efferents. *Hippocampus.* 7(2):146-83
- Inzitari D**, Pantoni L, Lamassa M, Pallanti S, Pracucci G, Marini P. (1997): Emotional arousal and phobia in transient global amnesia. *Arch Neurol.* 54(7):866-73
- Joëls M.** (2008): Functional actions of corticosteroids in the hippocampus. *Eur J Pharmacol.* 583(2-3):312-21
- Jones MW**, Wilson MA. (2005): Theta rhythms coordinate hippocampal-prefrontal interactions in a spatial memory task. *PLoS Biol.* 3(12):e402
- Jung MW**, Wiener SI, McNaughton BL. (1994): Comparison of spatial firing characteristics of units in dorsal and ventral hippocampus of the rat. *J Neurosci.* 14(12):7347-56
- Kessler J**, Markowitsch HJ, Rudolf J, Heiss WD. (2001): Continuing cognitive impairment after isolated transient global amnesia. *Int J Neurosci.* 106(3-4):159-68
- Kishi T**, Tsumori T, Yokota S, Yasui Y. (2006): Topographical projection from the hippocampal formation to the amygdala: a combined anterograde and retrograde tracing study in the rat. *J Comp Neurol.* 496(3):349-68
- Kishi T**, Tsumori T, Ono K, Yokota S, Ishino H, Yasui Y. (2000): Topographical organization of projections from the subiculum to the hypothalamus in the rat. *J Comp Neurol.* 419(2):205-22

- Kjelstrup KG**, Tuvnes FA, Steffenach HA, Murison R, Moser EI, Moser MB. (2002): Reduced fear expression after lesions of the ventral hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 99(16):10825-30
- Klöttsch C**, Sliwka U, Berlit P, Noth J. (1996): An increased frequency of patent foramen ovale in patients with transient global amnesia. Analysis of 53 consecutive patients. *Arch Neurol*. 53(6):504-8
- Kosuge Y**, Imai T, Kawaguchi M, Kihara T, Ishige K, Ito Y. (2008): Subregion-specific vulnerability to endoplasmic reticulum stress-induced neurotoxicity in rat hippocampal neurons. *Neurochem Int*. 52(6):1204-11
- Kritchevsky M**, Squire LR. (1989): Transient global amnesia: evidence for extensive, temporally graded retrograde amnesia. *Neurology*. 39(2 Pt 1):213-8
- Lauria G**, Gentile M, Fassetta G, Casetta I, Caneve G. (1998): Transient global amnesia and transient ischemic attack: a community-based case-control study. *Acta Neurol Scand*. 97(6):381-5
- Lauria G**, Gentile M, Fassetta G, Casetta I, Caneve G. (1997): Incidence of transient global amnesia in the Belluno province, Italy. *Acta Neurol Scand*. 95(5):303-10
- Lauritzen M**. (1994): Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain*. 117 (Pt 1):199-210
- Leão, A.A.P.** (1944): Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 7: 359-390
- Lewis SL**. (1998): Aetiology of transient global amnesia. *Lancet*. 352(9125):397-9
- Lorente de No', R.** (1934): Studies of the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system. *J. Psychol. Neurol*. 46, 113–177
- Maalikjy Akkawi N**, Agosti C, Anzola GP, Borroni B, Magoni M, Pezzini A, Rozzini L, Vignolo LA, Padovani A. (2003): Transient global amnesia: a clinical and sonographic study. *Eur Neurol*. 49(2):67-71
- Maggio N**, Segal M. (2009): Differential modulation of long-term depression by acute stress in the rat dorsal and ventral hippocampus. *J Neurosci*. 29(27):8633-8
- Maggio N**, Segal M. (2007): Striking variations in corticosteroid modulation of long-term potentiation along the septotemporal axis of the hippocampus. *J Neurosci*. 27(21):5757-65
- Melo TP**, Ferro JM, Ferro H. (1992): Transient global amnesia. A case control study. *Brain*. 115 Pt 1:261-70
- Merriam AE**, Wyszynski B, Betzler T. (1992): Emotional arousal-induced transient global amnesia. A clue to the neural transcription of emotion? *Psychosomatics*. 33(1):109-13

- Moser MB**, Moser EI. (1998): Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus*. 8(6):608-19
- Muller RU**, Stead M, Pach J. (1996): The hippocampus as a cognitive graph. *J Gen Physiol*. 107(6):663-94
- Nadel, L.** (1968): Dorsal and Ventral Hippocampal Lesions and Behavior *Physiology and Behavior*. Vol. 3, pp. 891-900. Pergamon Press
- Olesen J**, Jørgensen MB. (1986): Leao's spreading depression in the hippocampus explains transient global amnesia. A hypothesis. *Acta Neurol Scand*. 73(2):219-20
- Olivarius BD**, Jensen TS. (1979): Transient global amnesia in migraine. *Headache*. 19(6):335-8
- Pai MC**, Yang SS. (1999): Transient global amnesia: a retrospective study of 25 patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 62(3):140-5
- Pantoni L**, Bertini E, Lamassa M, Pracucci G, Inzitari D. (2005): Clinical features, risk factors, and prognosis in transient global amnesia: a follow-up study. *Eur J Neurol*. 12:350-6
- Pantoni L**, Lamassa M, Inzitari D. (2000): Transient global amnesia: a review emphasizing pathogenic aspects. *Acta Neurol Scand*. 102(5):275-83
- Pentkowski NS**, Blanchard DC, Lever C, Litvin Y, Blanchard RJ. (2006): Effects of lesions to the dorsal and ventral hippocampus on defensive behaviors in rats. *Eur J Neurosci*. (8):2185-96
- Petrovich GD**, Canteras NS, Swanson LW. (2001): Combinatorial amygdalar inputs to hippocampal domains and hypothalamic behavior systems. *Brain Res Brain Res Rev*. 38(1-2):247-89
- Pillmann F**, Broich K. (1998): [Transitory global amnesia--psychogenic origin of organic disease? Psychopathologic basis and pathogenetic considerations]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 66(4):160-3
- Pitkänen A**, Pikkarainen M, Nurminen N, Ylinen A. (2000): Reciprocal connections between the amygdala and the hippocampal formation, perirhinal cortex, and postrhinal cortex in rat. A review. *Ann N Y Acad Sci*. 911:369-91
- Pomper JK**, Haack S, Petzold GC, Buchheim K, Gabriel S, Hoffmann U, Heinemann U. (2006): Repetitive spreading depression-like events result in cell damage in juvenile hippocampal slice cultures maintained in normoxia. *J Neurophysiol*. 95(1):355-68
- Quinette P**, Guillery-Girard B, Dayan J, de la Sayette V, Marquis S, Viader F, Desgranges B, Eustache F. (2006): What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases. *Brain*. 129(Pt7):1640-58
- Risold PY**, Thompson RH, Swanson LW. (1997): The structural organization of connections between hypothalamus and cerebral cortex. *Brain Res Brain Res Rev*. 24(2-3):197-254

- Risold PY**, Swanson LW. (1996): Structural evidence for functional domains in the rat hippocampus. *Science*. 272(5267):1484-6
- Roberts AC**, Tomic DL, Parkinson CH, Roeling TA, Cutter DJ, Robbins TW, Everitt BJ. (2007): Forebrain connectivity of the prefrontal cortex in the marmoset monkey (*Callithrix jacchus*): an anterograde and retrograde tract-tracing study. *J Comp Neurol*. 502(1):86-112
- Sander D**, Winbeck K, Etgen T, Knapp R, Klingelhöfer J, Conrad B. (2000): Disturbance of venous flow patterns in patients with transient global amnesia. *Lancet*. 356(9246):1982-4
- Sander K**, Sander D. (2005): New insights into transient global amnesia: recent imaging and clinical findings. *Lancet Neurol*. 4(7):437-44
- Schmidtke K**, Ehmsen L. (1998): Transient global amnesia and migraine. A case control study. *Eur Neurol*. 40(1):9-14
- Schreiber SJ**, Doepp F, Klingebiel R, Valdueza JM. (2005): Internal jugular vein valve incompetence and intracranial venous anatomy in transient global amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 76(4):509-13
- Sedlaczek O**, Hirsch JG, Grips E, Peters CN, Gass A, Wöhrle J, Hennerici M. (2004): Detection of delayed focal MR changes in the lateral hippocampus in transient global amnesia. *Neurology*. 62(12):2165-70
- Segal M**, Richter-Levin G, Maggio N. (2010): Stress-induced dynamic routing of hippocampal connectivity: a hypothesis. *Hippocampus*. 20(12):1332-8
- Sloviter RS**. (1989): Calcium-binding protein (calbindin-D28k) and parvalbumin immunocytochemistry: localization in the rat hippocampus with specific reference to the selective vulnerability of hippocampal neurons to seizure activity. *J Comp Neurol*. 280(2):183-96
- Small SA**. (2002): The longitudinal axis of the hippocampal formation: its anatomy, circuitry, and role in cognitive function. *Rev Neurosci*. 13(2):183-94
- Sommer W**. (1880): Erkrankungen des Ammonshornes als aetiologisches Prinzip der Epilepsie. *Arch Psychiatr*. 10: 631-75
- Swanson, L.W.** (2004): *Brain Maps III: Structure of the Rat Brain, Third Edition* (Amsterdam: Elsevier)
- Swanson LW**, Cowan WM. (1975): Hippocampo-hypothalamic connections: origin in subicular cortex, not ammon's horn. *Science*. 189(4199):303-4
- Szabo K**, Förster A, Jäger T, Kern R, Griebe M, Hennerici MG, Gass A. (2009): Hippocampal lesion patterns in acute posterior cerebral artery stroke: clinical and MRI findings. *Stroke*. 40(6):2042-5
- Thierry AM**, Gioanni Y, Dégénétais E, Glowinski J. (2000): Hippocampo-prefrontal cortex pathway: anatomical and electrophysiological characteristics. *Hippocampus*. 10:411-9



**Thompson CL**, Pathak SD, Jeromin A, Ng LL, MacPherson CR, Mortrud MT, Cusick A, Riley ZL, Sunkin SM, Bernard A, Puchalski RB, Gage FH, Jones AR, Bajic VB, Hawrylycz MJ, Lein ES. (2008): Genomic anatomy of the hippocampus. *Neuron*. 60(6):1010-21

**Van Groen T**, Wyss JM. (2003): Connections of the retrosplenial granular b cortex in the rat. *J Comp Neurol*. 463(3):249-63

**Vogt BA**, Miller MW. (1983): Cortical connections between rat cingulate cortex and visual, motor, and postsubicular cortices. *J Comp Neurol*. 216(2):192-210

**Wernsmann B**, Pape H, Speckmann E, Gorji A. (2006): Effect of cortical spreading depression on synaptic transmission of rat hippocampal tissues. *Eur J Neurosci*. 23:1103-10

**Zeman A**, Butler C. (2010): Transient epileptic amnesia. *Curr Opin Neurol*. 23(6):610-6

**Zeman AZ**, Hodges JR. (1997): Transient global amnesia. *Br J Hosp Med*. 30;58(6):257-60

**Zorzon M**, Antonutti L, Masè G, Biasutti E, Vitrani B, Cazzato G. (1995): Transient global amnesia and transient ischemic attack. Natural history, vascular risk factors, and associated conditions. *Stroke*. 26(9):1536-42

## **Danksagung**

Meinem Doktorvater PD Dr. med. Thorsten Bartsch danke ich für die exzellente Betreuung, Hilfsbereitschaft, Anleitung und fachliche Bewertung und Geduld vom Beginn bis zur Vollendung dieser Arbeit.

Bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. G. Deuschl, dem Direktor der Klinik für Neurologie des UKSH Kiel, der mir die Möglichkeit gab meine Dissertation in seiner Klinik zu erstellen.

Meiner Mitdoktorandin Henriette Breuer danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Für die Unterstützung und Hilfestellung bei der statistischen Datenanalyse danke ich Juliane Döhring.

Abschließend möchte ich auf diesem Wege vor allem bei meinen Eltern und allen übrigen Familienmitgliedern bedanken, die mich auf dem Weg durch das Medizinstudium und bei der Fertigstellung dieser Doktorarbeit immer unterstützt und an mich geglaubt haben.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Jasmin Lagies  
 Geburtsdatum: 07.01.1987  
 Geburtsort: Bad Segeberg  
 Nationalität: Deutsch  
 Familienstand: ledig

### Schulischer Werdegang:

1993- 1997 Grundschole in Wahlstedt  
 1997-2003 Realschole in Wahlstedt  
 2003-2006 Fachgymnasium Gesundheit und Soziales  
 an der Beruflichen Schole des Kreises  
 Segeberg  
 August 2006 Allgemeine Hochschulreife

### Studium:

Oktober 2006 Beginn des Studiums der Humanmedizin  
 an der CAU Kiel  
 August 2008 1. Staatsexamen  
 März 2009 Doktorandin an der neurologischen Klinik  
 des UKSH Kiel  
 Oktober 2012 2. Staatsexamen

### Famulaturen:

März 2009 Neurologie, Klinikum Köln Merheim  
 September 2009 Allgemeinmedizin, Praxis Dr. med. Scheuer  
 März 2010 Neurologie, Segeberger Kliniken  
 September 2010 Innere Medizin, Klinikum Kempten

### Praktisches Jahr:

29.08.2011- 18.12.2011 Innere Medizin, Segeberger Kliniken  
 19.12.2011- 08.04.2012 Chirurgie, UKSH Kiel  
 09.04.2012- 29.07.2012 Neurologie, Segeberger Kliniken