

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Besteht ein Zusammenhang zwischen psychischen Beschwerden und kognitiver Beeinträchtigung bei Temporallappenepilepsie?

Is there a relationship between mental distress and cognitive
impairment in temporal lobe epilepsy?

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Demin

aus Karaganda

Datum der Promotion: 06.03.2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Einleitende Anmerkung.....	II
Zusammenfassung	III
Abstract	V
1 Einleitung	1
1.1 Theoretischer Hintergrund	1
1.2 Fragestellungen	3
2 Methodik	4
2.1 Stichprobe.....	4
2.2 Neuropsychologische Untersuchung.....	5
2.2.1 Kognitive Variablen	5
2.2.2 Variablen für psychische Beschwerden	7
2.3 Statistische Auswertung.....	7
3 Ergebnisse	8
3.1 Gruppenvergleich hinsichtlich demographischer und epilepsiebezogener Variablen.....	8
3.2 Gruppenvergleich hinsichtlich Variablen für psychische Beschwerden und kognitiver Variablen.....	9
3.3 Korrelationen zwischen Variablen für psychische Beschwerden und kognitiven Variablen.....	10
3.4 Ergänzende post-hoc Analysen	12
4 Diskussion	13
4.1 Limitationen.....	16
4.2 Klinische Implikationen.....	17
4.3 Fazit und Ausblick.....	17
5 Literaturverzeichnis	18
Eidesstattliche Versicherung	22
Anteilerklärung.....	23
Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge SM).....	24
Eingebundene Publikation: Demin, K., Berger, J., Holtkamp, M., & Bengner, T. (2018). Are mental distress and cognitive impairment related in temporal lobe epilepsy? <i>Epilepsy Research</i> , 146, 126-131.....	25
Lebenslauf.....	32
Publikationsliste.....	34
Danksagung	35

Einleitende Anmerkung

Die vorliegende Arbeit wurde veröffentlicht in:

Demin, K., Berger, J., Holtkamp, M., & Bengner, T. (2018). Are mental distress and cognitive impairment related in temporal lobe epilepsy? *Epilepsy Research*, 146, 126-131. doi:10.1016/j.eplepsyres.2018.07.020

Zusammenfassung

Hintergrund

Depression und kognitive Beeinträchtigung liegen oft gleichzeitig bei Patienten mit Temporallappenepilepsie (TLE) vor. Ob eine komorbide Depression bei Patienten mit TLE mit kognitiver Beeinträchtigung zusammenhängt, ist bislang nicht eindeutig geklärt. Falls es einen solchen Zusammenhang gibt, bleibt zudem die Frage offen, ob dieser Zusammenhang von depressiver Symptomatik im Speziellen oder dem Ausmaß an psychischer Belastung im Allgemeinen abhängig ist. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde untersucht, inwieweit selbstberichtete depressive Symptomatik und psychische Belastung mit verschiedenen kognitiven Funktionen bei Patienten mit TLE zusammenhängen.

Methodik

Es wurden 162 Patienten mit unilateraler TLE in die retrospektive Untersuchung eingeschlossen, davon 95 Patienten mit linksseitiger TLE und 67 Patienten mit rechtsseitiger TLE. Zur Bestimmung der Schwere der depressiven Symptomatik wurde das Beck Depressionsinventar verwendet. Das Ausmaß an psychischer Belastung wurde mit der Symptom-Checkliste-90-R erfasst. Bivariate Spearman-Rangkorrelationen wurden zwischen depressiver Symptomatik sowie psychischer Belastung und den kognitiven Maßen für verbalen Abruf, figurales Lernen, psychomotorische Geschwindigkeit und phonematische Wortflüssigkeit berechnet. Das Signifikanzniveau wurde für multiples Testen adjustiert ($p < 0.0063$).

Ergebnisse

Neunzehn Prozent der Patienten gaben klinisch relevante depressive Symptome an, 17 Prozent der Patienten berichteten klinisch relevante psychische Belastung. Das Ausmaß an psychischer Belastung korrelierte hoch mit der Schwere der depressiven Symptomatik ($r_s = 0.80$, $p < 0.001$). Es fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen depressiver Symptomatik oder psychischer Belastung und den Maßen für kognitive Leistungsfähigkeit. Ergänzende post-hoc Analysen ergaben eine starke negative Korrelation zwischen depressiver Symptomatik und figuralem Lernen, jedoch nur innerhalb der Gruppe von Patienten ohne strukturelle

Auffälligkeiten in der Magnetresonanztomographie (MRT-negative TLE) $r_s = - 0.55$, $p = 0.003$).

Schlussfolgerungen

Im Gegensatz zu einigen früheren Studien mit kleineren Stichproben fand die vorliegende Arbeit keinen Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und kognitiver Beeinträchtigung bei Patienten mit unilateraler TLE. Ebenso ergab sich kein Zusammenhang zwischen psychischer Belastung und kognitiver Beeinträchtigung. Diese Ergebnisse sprechen gegen theoretische Annahmen über einen kausalen Zusammenhang zwischen Depression und kognitiver Beeinträchtigung sowie gegen einen gemeinsamen Pathomechanismus für beide Konditionen bei Patienten mit TLE. Ob eine MRT-negative TLE den Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und kognitiver Beeinträchtigung moderiert, sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

Abstract

Objective

Depression and cognitive impairment often co-exist among patients with temporal lobe epilepsy (TLE). However, there is still debate whether comorbid depression is related to cognitive impairment in patients with TLE. Even if there is a relationship, it is still unclear whether this relationship depends on symptoms of depression specifically, or rather symptoms of mental distress in general. In the present study, we examined whether self-rated symptoms of depression and of mental distress are related to different cognitive functions in patients with TLE.

Methods

We retrospectively studied 162 patients with unilateral TLE (95 patients with left TLE and 67 patients with right TLE). Severity of symptoms of depression and of mental distress were measured with the Beck Depression Inventory and the Symptom Checklist-90-Revised, respectively. Bivariate Spearman's rank correlations were calculated between these two measures and cognitive measures of verbal recall, figural learning, psychomotor speed, and phonemic word fluency. Due to multiple testing, a corrected level of $p < 0.0063$ was regarded as significant, only.

Results

Nineteen and 17 percent of patients reported meaningful symptoms of depression and of mental distress, respectively. Mental distress highly correlated with symptoms of depression ($r_s = 0.80$, $p < 0.001$). We found no significant correlations of either symptoms of depression or mental distress with measures of cognitive function. Complementary post-hoc analyses revealed a strong negative correlation between depressive symptoms and figural learning, yet only in those patients without evidence of structural abnormalities in magnetic resonance imaging (MRI-negative TLE) ($r_s = -0.55$, $p = 0.003$).

Conclusions

In contrast to some former studies with smaller sample sizes, the present study could not detect a relationship between depression and cognitive impairment in patients with unilateral TLE. Likewise, mental distress and cognition were unrelated in this sample of patients. These results may argue against theoretical models claiming a

causal link between depression and cognitive impairment or a common pathogenic mechanism for these conditions in patients with TLE. Whether MRI-negative TLE actually moderates the relationship between depressive symptoms and cognitive impairment should be further examined in future studies.

1 Einleitung

1.1 Theoretischer Hintergrund

Epilepsie zählt mit einer Punktprävalenz von etwa 0,6 % zu den häufigsten chronischen Erkrankungen des Gehirns (Fiest et al., 2017). Die Erkrankung zeichnet sich durch eine anhaltende Neigung des Gehirns zu epileptischen Anfällen aus (Fisher et al., 2005). Ein epileptischer Anfall wird definiert als „ein vorübergehendes Auftreten von Anzeichen und/oder Symptomen aufgrund einer pathologisch exzessiven oder synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn“ (Elger & Berkenfeld, 2017, S. 9). In der klinischen Praxis wird zwischen fokalen und generalisierten Epilepsien unterschieden (Elger & Berkenfeld, 2017). Bei einer fokalen Epilepsie entstehen Anfälle in einem umgrenzten Gehirnareal, dem sogenannten epileptogenen Fokus (Schulze-Bonhage & Zentner, 2014). Über 60 Prozent der in Epilepsiezentren behandelten Patienten haben eine fokale Epilepsie, davon haben die meisten Patienten, etwa zwei Drittel, ihren Anfallsursprung im Bereich des Temporallappens (Semah et al., 1998).

Kognitive Beeinträchtigungen zählen zu den häufigsten Begleiterscheinungen einer Epilepsie (Elger et al., 2004). Patienten mit fokaler Epilepsie zeigen dabei vorrangig Teilleistungsstörungen, die in ihrer Art mit der Lokalisation des epileptogenen Fokus korrelieren (Elger et al., 2004). Temporale Strukturen sind bekanntermaßen wesentlich in die deklarative Gedächtnisbildung involviert (Squire & Zola-Morgan, 1991). In Übereinstimmung damit weisen Patienten mit Temporallappenepilepsie (TLE) typischerweise Beeinträchtigungen des deklarativen Gedächtnisses auf (Helmstaedter, 2002). Darüber hinaus finden sich bei Patienten mit TLE ebenfalls Beeinträchtigungen in den Domänen Intelligenz, Sprache, Exekutivfunktionen und psychomotorische Geschwindigkeit (Oyegbile et al., 2004).

Kognitive Beeinträchtigungen können nicht nur im Rahmen von neurologischen Erkrankungen vorliegen, sondern lassen sich ebenso bei einer Vielzahl von psychischen Störungen demonstrieren (Millan et al., 2012). Folglich können begleitende psychische Störungen bei Patienten mit Epilepsie ein zusätzliches Risiko für kognitive Beeinträchtigungen bergen. Patienten mit Epilepsie weisen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung häufiger Depressionen, Angststörungen und Suizidalität auf (Rai et al., 2012). Epilepsiebezogene Faktoren werden als potentielle Risikofaktoren für psychische Störungen diskutiert. Mesiale temporale Sklerose, ein

häufiges Substrat von TLE, könnte ein prädisponierender Faktor bei der Entstehung der Depression sein (Quiske et al., 2000). Weiterhin stehen psychische Beschwerden möglicherweise häufiger in Verbindung mit einem linksseitigen als mit einem rechtsseitigen epileptogenen Fokus (Altshuler et al., 1990; de Oliveira et al., 2010). Über die spezifische Beziehung von psychischen Beschwerden mit der Lokalisation und Lateralisation des epileptogenen Fokus wird noch debattiert (Swinkels et al., 2006).

Das häufige gemeinsame Vorliegen von psychischen Störungen und kognitiven Beeinträchtigungen bei Patienten mit TLE könnte durch unterschiedliche Mechanismen zu erklären sein. Erstens könnte TLE ein gemeinsamer Pathomechanismus für beide Symptomkomplexe sein, da temporale Strukturen sowohl in Gedächtnisbildung als auch in Emotionen involviert sind (Phelps, 2004). Beispielsweise ist hippocampale Dysfunktion bei Patienten mit TLE sowohl mit depressiven Symptomen als auch mit schlechterer Gedächtnisleistung assoziiert (Theodore et al., 2012). Zweitens könnten begleitende psychische Störungen bei Patienten mit TLE zu zusätzlichen kognitiven Beeinträchtigungen beitragen (Millan et al., 2012; siehe auch Paradiso et al., 2001; Galioto et al., 2017). Drittens wäre es ebenso denkbar, dass begleitende kognitive Beeinträchtigungen die Anfälligkeit für psychische Störungen erhöhen und somit deren Entstehung bedingen (Barnett et al., 2006). Viertens könnten psychische Störungen und kognitive Beeinträchtigungen zwar unabhängig voneinander vorliegen und auch unterschiedliche Ursachen haben, jedoch aufgrund ihrer jeweiligen Assoziation mit TLE häufig koinzidieren (Helmstaedter & Witt, 2017; Kanner, 2011). Schlussendlich bleibt sowohl die Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen psychischen Störungen und kognitiven Beeinträchtigungen als auch die Frage nach einem potentiellen Mechanismus dafür bei Patienten mit TLE ungeklärt.

Der Zusammenhang zwischen psychischen Störungen und kognitiven Beeinträchtigungen ist bei Patienten mit TLE wenig untersucht. Bisherige Studien haben sich fast ausschließlich auf den Einfluss von Depression auf die kognitive Leistungsfähigkeit beschränkt. Patienten mit TLE und komorbider Depression zeigten insgesamt schlechtere Leistungen in den Bereichen Gedächtnis, Sprache, Exekutivfunktionen und psychomotorische Geschwindigkeit als Patienten ohne komorbide Depression (Galioto et al., 2017; Paradiso et al., 2001). Besonders ausgeprägt erschien dieser Effekt in der Gruppe der Patienten mit linksseitiger TLE

(Paradiso et al., 2001). Andere Studien zum Zusammenhang von depressiver Symptomatik und kognitiven Beeinträchtigungen konnten diese Ergebnisse nicht immer replizieren. Hermann und Kollegen (1991) zeigten, dass depressive Symptome nur bei Patienten mit linksseitiger TLE mit exekutiver Beeinträchtigung zusammenhängen. Zwei spätere Studien lieferten ähnliche Ergebnisse und fanden Korrelationen zwischen depressiver Symptomatik und schlechterer Gedächtnisleistung nur bei Patienten mit linksseitiger TLE (Dulay et al., 2004) beziehungsweise bei Patienten mit linksseitiger lateraler TLE (Helmstaedter et al., 2004). Im Gegensatz dazu ergab eine weitere Studie keinerlei Unterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit zwischen depressiven und nicht-depressiven Patienten mit unilateraler TLE (Tracy et al., 2007). Zusammenfassend zeigen bisherige Studien Unstimmigkeiten hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen depressiver Symptomatik und kognitiver Beeinträchtigung bei Patienten mit TLE. Zudem scheint der vermutete Zusammenhang in Abhängigkeit von der Lateralisation des epileptogenen Fokus zu variieren.

1.2 Fragestellungen

Die vorliegende Dissertation hat zwei Zielstellungen. Zum einen soll anhand einer großen Stichprobe der Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und kognitiver Beeinträchtigung bei Patienten mit unilateraler TLE repliziert werden. Zum anderen soll die bisherige Forschung erweitert werden. Falls es den vermuteten Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und kognitiver Beeinträchtigung bei Patienten mit TLE gibt, bleibt noch die Frage offen, wie spezifisch ein solcher Zusammenhang für Depression ist. Patienten mit TLE leiden zusätzlich zur depressiven Symptomatik häufig an diversen anderen psychischen Symptomen (Hermann et al., 2000). Daher liegt die Vermutung nahe, dass die kognitive Beeinträchtigung bei Patienten mit TLE nicht notwendigerweise mit depressiven Symptomen sondern generell mit der Summe an psychischen Symptomen zusammenhängen könnte. Beispielsweise hängt Angstsymptomatik bei Patienten mit TLE ebenfalls mit schlechterer Gedächtnisleistung zusammen (Brown et al., 2014; Hermann et al., 1991). Des Weiteren demonstrierte eine andere Studie, dass das Gesamtausmaß an psychischer Belastung die subjektiv wahrgenommene kognitive Beeinträchtigung bei Patienten mit fokaler Epilepsie besser erklären kann als depressive Symptomatik allein (Grewe et al., 2016). Die vorliegende Arbeit möchte

an die Untersuchung von Grewe und Kollegen (2016) anknüpfen und beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit allgemeine psychische Belastung mit objektiver kognitiver Beeinträchtigung bei Patienten mit TLE zusammenhängt. Die Bezeichnung *psychische Belastung* bezieht sich dabei im Folgenden auf die Summe aller selbstberichteten psychischen Symptome aus den folgenden neun Symptombereichen: Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität/Feindseligkeit, Phobische Angst, Paranoides Denken und Psychotizismus (Franke, 2002).

In Zusammenschau mit den oben genannten Studien wurde erwartet, dass sowohl depressive Symptomatik als auch psychische Belastung mit kognitiver Beeinträchtigung zusammenhängen. Des Weiteren wurde angenommen, dass dieser Zusammenhang bei linksseitiger TLE im Vergleich zu rechtsseitiger TLE stärker ausgeprägt sein sollte.

2 Methodik

2.1 Stichprobe

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine retrospektive, querschnittliche klinische Studie an Patienten mit TLE, die zwischen den Jahren 2002 und 2016 im Rahmen einer prächirurgischen Epilepsiediagnostik am Epilepsie-Zentrum Berlin untersucht wurden. Im Rahmen der Basisdiagnostik erfolgten bei allen Patienten routinemäßig eine Langzeit-Video-Elektroenzephalographie (EEG), eine zerebrale Magnetresonanztomographie (MRT) sowie eine umfassende neuropsychologische Untersuchung. Für die Studie wurden die folgenden Einschlusskriterien festgelegt: (1) Alter ≥ 16 Jahre, (2) Diagnose einer unilateralen TLE anhand des Video-EEG-Befunds in Übereinstimmung mit der Anfallssemiologie und der neuronalen Bildgebung, (3) ausreichend Deutschkenntnisse und verbaler Intelligenzquotient (IQ) > 74 gemessen mit dem Wortschatztest (WST; Schmidt & Metzler, 1992), sowie (4) Teilnahme an einer umfassenden neuropsychologischen Untersuchung, inklusive Beantwortung des Fragebogens zur psychischen Belastung, der Symptom-Checkliste-90-R (SCL-90-R; Franke, 2002). Insgesamt erfüllten 276 Patienten die Einschlusskriterien. Von den geeigneten Patienten wurden im nächsten Schritt 114 Patienten aus den folgenden Gründen von der Studie ausgeschlossen: extra-temporale oder bi-temporale Auffälligkeiten im MRT-Befund ($n = 79$), neurochirurgischer Eingriff in der Vergangenheit ($n = 17$), inkorrekte Bearbeitung der

Selbstbeurteilungsfragebögen ($n = 3$), Anhalt für mangelnde Compliance während der neuropsychologischen Untersuchung ($n = 1$) oder fehlende neuropsychologische Akten ($n = 12$). Nach Anwendung der Einschluss- und Ausschlusskriterien konnten schließlich 95 Patienten mit linksseitiger TLE und 67 Patienten mit rechtsseitiger TLE eingeschlossen werden. Von den insgesamt 162 eingeschlossenen Patienten hatten basierend auf der Beurteilung von erfahrenen Epileptologen und Neuroradiologen 135 Patienten eine MRT-positive TLE, das heißt eine TLE mit strukturellen Auffälligkeiten im MRT-Befund. Positive MRT-Befunde beinhalteten die folgenden strukturellen Auffälligkeiten: mesiale temporale Sklerosen (MTS) ($n = 66$), kortikale Dysplasien ($n = 11$), Heterotopien ($n = 1$), Kavernome ($n = 9$), Arachnoidalzysten ($n = 1$), Astrozytome ($n = 3$), Gliose ($n = 1$), dysembryoplastische neuroektodermale Tumoren ($n = 6$), arteriovenöse Malformationen ($n = 1$), Gangliome ($n = 3$), Hämatome ($n = 2$), Tumoren unbekannter Dignität ($n = 8$), Parenchymdefekte ($n = 1$), MTS plus weitere Pathologien ($n = 4$) oder unspezifische Pathologien ($n = 18$).

2.2 Neuropsychologische Untersuchung

Für die neuropsychologische Untersuchung wurde eine einheitliche Testbatterie eingesetzt, welche etablierte neuropsychologische Testverfahren aus den Bereichen Intelligenz, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen und Sprache beinhaltete. Des Weiteren wurden den Patienten Selbstbeurteilungsfragebögen zur Einschätzung von bestehenden psychischen Beschwerden vorgelegt. Nachfolgend sind nur diejenigen Testverfahren und Fragebögen beschrieben, deren Parameter primäre Endpunkte der vorliegenden Arbeit darstellen. Um einer Kumulation des Fehlers 1. Art infolge einer Vielzahl an statistischen Tests entgegenzuwirken, wurden die Hauptanalysen der vorliegenden Arbeit auf zwei Variablen für psychische Beschwerden und vier kognitive Variablen beschränkt.

2.2.1 Kognitive Variablen

Die Auswahl der relevanten kognitiven Maße basierte auf einer früheren Studie, die einen breiten negativen Einfluss von Depression auf unterschiedliche kognitive Bereiche bei Patienten mit TLE demonstrieren konnte, unter anderem Gedächtnis, psychomotorische Geschwindigkeit sowie Wortflüssigkeit (Paradiso et al., 2001). Es wurde mindestens ein kognitives Maß für die Domänen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen verwendet. Die vorliegende Arbeit beinhaltete sowohl ein Maß für verbale als auch nonverbale Gedächtnisleistung, da der linke

Temporallappen vermutlich maßgeblich für das verbale Gedächtnis relevant ist, während der rechte Temporallappen vorrangig mit dem nonverbalen Gedächtnis assoziiert wird (Berger et al., 2017; Jones-Gotman et al., 1997).

Es wurden Parameter aus den folgenden neuropsychologischen Testverfahren als kognitive Variablen verwendet:

1. Die verbale Gedächtnisleistung wurde mit dem Lern- und Merkfähigkeitstest erfasst (VLMT; Helmstaedter et al., 2001). Über fünf Lerndurchgänge hinweg wurden den Patienten 15 Wörter laut vorgelesen, wovon sie nach jedem Durchgang so viele Wörter wie möglich aus dem Gedächtnis abrufen sollten. Anschließend erfolgte eine erneute Abfrage der gleichen Wörter nach einem Interferenzdurchgang sowie nach einem 30-Minuten-Intervall. Der verbale Abruf nach einem 30-Minuten-Intervall wurde als abhängige Variable für die verbale Gedächtnisleistung in der Studie verwendet.
2. Die figurale Gedächtnisleistung wurden mit dem Nonverbalen Lerntest gemessen (NVLT; Sturm & Willmes, 1999). Den Patienten wurden 120 sinnfreie Figuren auf Karten präsentiert, wovon acht Figuren insgesamt fünf Mal wiederkehrten. Die Patienten mussten bei jeder Figur entscheiden, ob diese bereits vorgekommen ist oder nicht. Die Anzahl der korrekt wiedererkannten Figuren minus der Anzahl der falsch-positiven Nennungen über alle 120 Karten hinweg wurde als abhängiges Maß für das figurale Lernen in der vorliegenden Studie verwendet.
3. Die phonematische Wortflüssigkeit wurde mit zwei Untertests aus dem Regensburger Wortflüssigkeits-Test erfasst (RWT; Aschenbrenner et al., 2001). Die Patienten wurden instruiert innerhalb von zwei Minuten Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben zu nennen. Im zweiten Untertest sollten sie ebenfalls innerhalb von zwei Minuten alternierend Wörter mit zwei vorgegebenen Anfangsbuchstaben nennen. Die Summe aller korrekt genannten Wörter über beide Untertests wurde als abhängige Variable für die phonematische Wortflüssigkeit und als klassisches Maß der frontalen Exekutivfunktionen verwendet.
4. Mit dem Untertest Alertness aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; Zimmermann & Fimm, 1993) wurde die psychomotorische Geschwindigkeit gemessen. In zwei von insgesamt vier Durchgängen sollten die Patienten so schnell wie möglich eine Taste drücken, sobald ein Fixationskreuz auf dem Computerbildschirm erscheint. Der Median der Reaktionszeiten über beide

Durchgänge hinweg diene als abhängige Variable für psychomotorische Geschwindigkeit.

2.2.2 Variablen für psychische Beschwerden

Es wurde der Summenwert des Beck Depressionsinventars verwendet (BDI; Hautzinger et al., 1994), welcher die Schwere der depressiven Symptomatik in den letzten sieben Tagen repräsentiert. Das Inventar hat 21 Items, die jeweils aus einer Gruppe von vier Aussagen mit einer entsprechenden Ziffer (0, 1, 2 oder 3) bestehen. Dabei steht eine höhere Zahl für eine schwerere Ausprägung des Symptoms. Bei Patienten mit Epilepsie zeigte ein Cut-off-Wert von größer 16 die größte Spezifität und Sensitivität beim Screening auf Depression (de Oliveira et al., 2014), sodass dieser zur Identifikation von klinisch relevanter depressiver Symptomatik verwendet wurde.

Des Weiteren wurde die allgemeine psychische Belastung mit der deutschsprachigen Version der Symptom-Checkliste-90-R erfasst (SCL-90-R; Franke, 2002). Das 90-Item Inventar erfragt das Vorhandensein von psychischen und psychosomatischen Beschwerden. Die Patienten sollten für jedes Item auf einer fünfstufigen Likert-Skala von 0 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr stark“) einschätzen, in welchem Ausmaß sie sich durch das entsprechende Symptom innerhalb der letzten sieben Tage gestört oder bedrängt gefühlt haben (Franke, 2002). Die SCL-90-R beinhaltet die folgenden neun Skalen: Somatisierung, Unsicherheit im Sozialkontakt, Zwanghaftigkeit, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität/Feindseligkeit, Phobische Angst, Paranoides Denken und Psychotizismus. Der Global Severity Index (GSI) ist der gemittelte Wert über alle 90 Items. In der vorliegenden Arbeit wurde der GSI als abhängiges Maß für die allgemeine psychische Belastung verwendet. Zur Interpretation wurden die GSI-Rohwerte für jede Person mittels geschlechts- und altersspezifischer Normtabellen aus dem Manual in *T*-Werte transformiert. Der Cut-Off-Wert von 65 wurde zur Identifikation von klinisch signifikanter psychischer Belastung verwendet.

2.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden non-parametrische Testverfahren verwendet, da die demographischen, epilepsiebezogenen und klinischen Variablen in der Stichprobe nicht normalverteilt waren. Mittels Mann-Whitney-U-Tests oder χ^2 - Analysen wurden Unterschiede in den demographischen und epilepsiebezogenen

Variablen zwischen Patienten mit linksseitiger und rechtsseitiger TLE erfasst. Gruppenunterschiede in den Variablen für depressive Symptomatik, psychische Belastung und kognitive Leistungsfähigkeit wurden mittels Mann-Whitney-U-Tests untersucht. Um zu überprüfen, ob depressive Symptomatik und psychische Belastung mit kognitiver Beeinträchtigung zusammenhängen, wurden bivariate Korrelationen zwischen beiden Variablen für psychische Beschwerden und den vier kognitiven Variablen für die Gesamtstichprobe berechnet. Die gleichen Korrelationen wurden ebenfalls innerhalb der beiden Patientengruppen bestimmt, um zu prüfen, ob die Zusammenhänge spezifisch für Patienten mit linksseitiger TLE sind. Bivariate Korrelationen wurden mittels Spearman- Rangkorrelationskoeffizienten r_s berechnet. Das Signifikanzniveau wurde für multiples Testen adjustiert. Das typische Signifikanzniveau $p = 0.05$ wurde durch die Anzahl der Korrelationsanalysen geteilt. Somit wurde in dieser Arbeit ein adjustiertes Signifikanzniveau von $p < 0.0063$ festgelegt (einseitiges Testen). Alle statistischen Auswertungen erfolgten mit IBM SPSS Statistics Version 20.0.

3 Ergebnisse

3.1 Gruppenvergleich hinsichtlich demographischer und epilepsiebezogener Variablen

Patienten mit linksseitiger und rechtsseitiger TLE wurden hinsichtlich demographischer und epilepsiebezogener Variablen miteinander verglichen (siehe Tabelle 1). Gruppenunterschiede ergaben sich für die durchschnittliche Anzahl besuchter Schulklassen (Grund- und Sekundarschule), wobei Patienten mit rechtsseitiger TLE weniger Schuljahre aufwiesen als Patienten mit linksseitiger TLE. Die Anzahl der Patienten ohne eine reguläre Schulbildung unterschied sich nicht zwischen den beiden Patientengruppen ($\chi^2(1) = 0.106$ (zweiseitig), $p = 0.776$, $r = 0.026$).

Tabelle 1

Gruppenvergleich hinsichtlich demographischer und epilepsiebezogener Variablen

	LTLE (n = 95)	RTLE (n = 67)	Gruppenvergleich	
			p Wert	Effektgröße r
Geschlecht, Anzahl (Prozentsatz)			0.63 ^a	0.05
Frauen	45 (47.4)	35 (52.2)		
Männer	50 (52.6)	32 (47.8)		
Alter in Jahren, M (SD)	36.2 (12.2)	35.5 (12.3)	0.70 ^b	0.03
Schulbildung in Jahren, M (SD) [N]	10.9 (1.4) [86]	10.4 (1.4) [61]	0.01 ^b	0.20
Intelligenzquotient geschätzt, M (SD) [N]	97.5 (10.4) [94]	96.7 (12.2)	0.49 ^b	0.06
Alter bei Epilepsiebeginn in Jahren, M (SD)	19.8 (13.2)	18.4 (11.6)	0.64 ^b	0.04
Epilepsiedauer in Jahren, M (SD)	16.4 (14.3)	17.1 (14.5)	0.73 ^b	0.03
MRT-positive TLE, Anzahl (Prozentsatz) [N]	81 (85.3)	54 (81.8) [66]	0.66 ^a	0.05
Polytherapie mit Antikonvulsiva, Anzahl (Prozentsatz)	61 (64.2)	43 (64.2)	1.00 ^a	0.00
Anzahl der Antikonvulsiva, M (SD)	1.8 (0.7)	1.8 (0.7)	0.95 ^b	0.01

Anmerkungen. Abweichende Stichprobengrößen in den jeweiligen Variablen sind in eckigen Klammern ausgewiesen. Schulbildung in Jahren ist die Gesamtanzahl der besuchten Schulklassen einer regulären Grund- und Sekundarschule, Patienten ohne reguläre Schulbildung wurden in der Variable Schulbildung in Jahren als fehlende Werte behandelt. LTLE = Patienten mit linksseitiger TLE; RTLE = Patienten mit rechtsseitiger TLE. MRT-positive TLE = TLE mit strukturellen Auffälligkeiten in der MRT.

^a χ^2 Test.

^b Mann-Whitney-U-Test.

3.2 Gruppenvergleich hinsichtlich Variablen für psychische Beschwerden und kognitiver Variablen

Achtundzwanzig Patienten (17.3 %) wiesen klinisch relevante psychische Belastung auf. Von insgesamt 134 Patienten, die das Beck Depressionsinventar ausgefüllt haben, zeigten 26 Patienten (19.4 %) eine klinisch relevante depressive Symptomatik. Patientengruppen unterschieden sich nicht in der Schwere der

depressiven Symptomatik oder der psychischen Belastung (siehe Tabelle 2). Das Ausmaß an psychischer Belastung und die Schwere der depressiven Symptomatik korrelierten hoch in der Gesamtstichprobe ($r_s = 0.80$, $p < 0.001$).

Die Patientengruppen zeigten ähnliche Leistungen hinsichtlich des verbalen Abrufs, der psychomotorischen Geschwindigkeit sowie der phonematischen Wortflüssigkeit. Patienten mit rechtsseitiger TLE zeigten signifikant schlechtere Leistungen beim figuralen Lernen als Patienten mit linksseitiger TLE (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2

Gruppenvergleich hinsichtlich Variablen für psychische Beschwerden und kognitiver Variablen

	LTLE	RTLE	Mann-Whitney-U-Test	
	(<i>n</i> = 95)	(<i>n</i> = 67)	<i>p</i> Wert	Effektgröße <i>r</i>
	<i>M</i> (<i>SD</i>)	<i>M</i> (<i>SD</i>)		
BDI Summenwert [<i>N</i>]	8.7 (8.1) [81]	10.3 (9.2) [53]	0.31	0.09
SCL-90-R Global Severity Index	0.56 (0.47)	0.62 (0.59)	0.77	0.02
Psychomotorische Geschwindigkeit [<i>N</i>]	247 (55) [94]	253 (67) [66]	0.70	0.03
Verbaler Abruf (verzögert) [<i>N</i>]	9.4 (3.8) [94]	10.1 (3.0)	0.37	0.07
Figurales Lernen	22.7 (6.7)	19.7 (7.4)	0.01	0.21
Phonematische Wortflüssigkeit [<i>N</i>]	34.6 (12.0) [94]	31.9 (12.4) [65]	0.17	0.11

Anmerkungen. Abweichende Stichprobengrößen in den jeweiligen Variablen sind in eckigen Klammern ausgewiesen. Die Variablen repräsentieren Rohwerte. LTLE = Patienten mit linksseitiger TLE. RTLE = Patienten mit rechtsseitiger TLE. SCL-90-R = Symptom-Checkliste-90-R; BDI = Beck Depressionsinventar.

3.3 Korrelationen zwischen Variablen für psychische Beschwerden und kognitiven Variablen

Die Spearman-Rangkorrelationen zwischen der Schwere der depressiven Symptomatik beziehungsweise psychischen Belastung und den vier kognitiven Variablen sind in Tabelle 3 für die Gesamtstichprobe und die beiden Patientengruppen einzeln dargestellt. Nach Adjustierung für multiples Testen erreichte keine der Korrelationen das korrigierte Signifikanzniveau ($p < 0.006$).

Tabelle 3

Spearman-Rangkorrelationen zwischen Variablen für psychische Beschwerden und kognitiven Variablen (einseitiges Testen)

	Gesamtstichprobe				LTLE				RTLE			
	SCL-90-R		BDI		SCL-90-R		BDI		SCL-90-R		BDI	
	<i>r</i>	<i>N</i>	<i>r</i>	<i>N</i>	<i>r</i>	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>n</i>
Psychomotorische Geschwindigkeit	0.15*	160	0.12	132	0.18[§]	94	0.09	80	0.11	66	0.17	52
Verbaler Abruf (verzögert)	0.05	161	0.07	133	0.01	94	0.03	80	0.09	67	0.17	53
Figurales Lernen	-0.04	162	-0.08	134	-0.09	95	-0.21[§]	81	0.03	67	0.14	53
Phonematische Wortflüssigkeit	-0.05	159	-0.02	132	-0.08	94	-0.03	80	-0.02	65	0.02	52

Anmerkungen. Korrelationen mit einer Signifikanz von $p < 0.05$ sind in fett gedruckter Schrift abgebildet. LTLE = Patienten mit linksseitiger TLE. RTLE = Patienten mit rechtsseitiger TLE. SCL-90-R = Symptom-Checkliste-90-R. BDI = Beck Depressionsinventar.

* $p = 0.031$.

[§] $p = 0.042$.

[§] $p = 0.029$.

3.4 Ergänzende post-hoc Analysen

Ergänzend wurde untersucht, ob der Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und kognitiver Beeinträchtigung in Abhängigkeit von der Ätiologie der Epilepsie variiert (MRT-positive versus MRT-negative TLE, d.h. TLE mit oder ohne strukturelle Auffälligkeiten in der MRT). Dafür wurden Spearman-Rangkorrelationen separat für die Gruppen der Patienten mit MRT-positiver TLE ($n = 109$) und MRT-negativer TLE ($n = 24$) berechnet. Patienten mit MRT-negativer TLE unterschieden sich nicht in den demographischen, epilepsiebezogenen und kognitiven Variablen von Patienten mit MRT-positiver TLE ($ps > 0.10$). Gruppenunterschiede ergaben sich hinsichtlich der Schwere der depressiven Symptomatik ($U = 949.50$, $p = 0.04$, $r = 0,18$) und der psychischen Belastung ($U = 963.50$, $p = 0.04$, $r = 0,17$), wobei Patienten mit MRT-negativer TLE stärker ausgeprägte psychische Beschwerden zeigten als Patienten mit MRT-positiver TLE. Es fand sich eine starke negative Korrelation zwischen der Schwere der depressiven Symptomatik und dem figuralen Lernen in der Gruppe der Patienten mit MRT-negativer TLE (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4

Spearman-Rangkorrelationen zwischen depressiver Symptomatik (BDI) und kognitiven Variablen bei MRT-positiver und MRT-negativer TLE (einseitiges Testen)

	MRT-positive TLE ($n = 109$)		MRT-negative TLE ($n = 24$)	
	r	p	r	p
Psychomotorische Geschwindigkeit	0.07 ^a	0.22	0.30 ^c	0.08
Verbaler Abruf (verzögert)	0.06	0.29	- 0.05 ^c	0.42
Figurales Lernen	- 0.05	0.29	- 0.55	0.003
Phonematische Wortflüssigkeit	0.02 ^b	0.43	- 0.20	0.17

Anmerkungen. Signifikante Korrelationen (adjustiertes $p < 0.006$) sind in fett gedruckter Schrift abgebildet. BDI = Beck Depressionsinventar. MRT-positive TLE = TLE mit strukturellen Auffälligkeiten in der MRT. MRT-negative TLE = TLE ohne strukturelle Auffälligkeiten in der MRT.

^a 1 fehlender Wert ($n = 108$).

^b 2 fehlende Werte ($n = 107$).

^c 1 fehlender Wert ($n = 23$).

4 Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde untersucht, inwieweit selbstberichtete depressive Symptomatik und psychische Belastung mit kognitiver Beeinträchtigung bei Patienten mit unilateraler TLE zusammenhängen. Konträr zu den Hypothesen fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik oder psychischer Belastung und den kognitiven Maßen für verbalen Abruf, figurales Lernen, psychomotorische Geschwindigkeit und phonematische Wortflüssigkeit. Als Nebenergebnis der Studie zeigte sich eine starke positive Korrelation zwischen der Schwere der depressiven Symptomatik und dem Ausmaß an psychischer Belastung. In den nachfolgenden Abschnitten wird das Fehlen eines Zusammenhangs mit kognitiver Beeinträchtigung sowohl für depressive Symptomatik als auch psychische Belastung als ein gemeinsames Ergebnis der vorliegenden Arbeit diskutiert.

Das Hauptergebnis ist konsistent mit den Ergebnissen zweier vorangegangener Studien (Helmstaedter et al., 2004; Tracy et al., 2007). In beiden Studien wurde, ähnlich zu dieser Untersuchung, der Zusammenhang zwischen der Schwere der depressiven Symptomatik, gemessen mit dem BDI, und kognitiver Leistungsfähigkeit bei Patienten mit unilateraler TLE untersucht. In der ersten Studie waren depressive Symptomatik und Gedächtnisleistungen bei der Mehrzahl der Patienten mit TLE voneinander unabhängig (Helmstaedter et al., 2004). Eine Ausnahme davon bildete die Untergruppe der Patienten mit linksseitiger lateraler TLE, für die ein schwacher bis moderater Zusammenhang gefunden werden konnte. Die zweite Studie fand keinen Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und verschiedenen kognitiven Maßen bei Patienten mit linksseitiger und rechtsseitiger TLE (Tracy et al., 2007). Die vorliegende Dissertation stellt eine Erweiterung der bisherigen Forschung dar, da sie zusätzlich den Zusammenhang zwischen psychischer Belastung und kognitiver Leistungsfähigkeit bei Patienten mit TLE erforscht. Zuvor wurde beispielsweise gezeigt, dass die subjektiv wahrgenommene kognitive Beeinträchtigung bei Patienten mit fokaler Epilepsie besser durch psychische Belastung im Allgemeinen erklärt wird als durch depressive Symptomatik allein (Grewe et al., 2016). Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit spricht jedoch gegen einen solchen Effekt für objektive kognitive Beeinträchtigung.

Auf der anderen Seite widerspricht das Ergebnis der vorliegenden Arbeit einigen vorangegangenen Studien, die einen Zusammenhang zwischen Depression und

kognitiver Beeinträchtigung bei Patienten mit TLE, insbesondere bei Patienten mit linksseitiger TLE, demonstrieren konnten (Dulay et al., 2004; Galioto et al., 2017; Hermann et al., 1991; Paradiso et al., 2001). Es stellt sich die Frage, wieso dieser Zusammenhang in der vorliegenden Arbeit nicht repliziert werden konnte. Ein möglicher Grund könnte die deutlich größere Stichprobe der vorliegenden Untersuchung sein. Im Vergleich dazu waren die Stichproben der vorangegangenen Studien kleiner. Kleine Stichproben können mit fehlerhaften Schätzungen der Effektgrößen und einer schlechten Replizierbarkeit der Ergebnisse verbunden sein (Szucs & Ioannidis, 2017). Dadurch könnten die gefundenen Zusammenhänge zwischen Depression und kognitiven Maßen in den vorangegangenen Studien überschätzt worden sein.

Die Stichprobenszusammensetzung der vorliegenden Arbeit könnte eine weitere Erklärung für das abweichende Ergebnis sein. Während frühere Studien mit gegensätzlichen Ergebnissen einen sehr hohen Anteil an Patienten mit MRT-negativer TLE, teilweise bis zu 100 Prozent, eingeschlossen haben (Dulay et al., 2004; Galioto et al., 2017; Hermann et al., 1991; Paradiso et al., 2001), wurden in dieser Untersuchung größtenteils Patienten mit MRT-positiver TLE, etwa 83 Prozent, berücksichtigt. Die Studien mit ähnlichen Ergebnissen, wie sie in der vorliegenden Arbeit gefunden wurden, untersuchten sogar ausschließlich Patienten mit MRT-positiver TLE (Helmstaedter et al., 2004; Tracy et al., 2007). Folglich könnte spekuliert werden, dass eine MRT-negative TLE den Zusammenhang zwischen Depression und kognitiver Leistungsfähigkeit moderieren könnte. In den ergänzenden post-hoc Analysen fand sich in Übereinstimmung mit dieser Überlegung eine starke negative Korrelation zwischen Depression und figuraler Lernleistung ausschließlich bei Patienten mit MRT-negativer TLE. Interessanterweise zeigten Patienten mit MRT-negativer TLE ebenso mehr depressive Symptome und ein höheres Ausmaß an psychischer Belastung als Patienten mit MRT-positiver TLE. Das letzte Ergebnis stimmt mit einer früheren Studie überein, welche einen Zusammenhang zwischen MRT-negativer TLE und depressiver Symptomatik demonstrieren konnte (Adams et al., 2008). Die Autoren der Studie vermuteten hierzu, dass der gefundene Zusammenhang durch einen eher diffusen epileptogenen Fokus im Rahmen einer nicht-strukturellen fokalen Epilepsie bedingt sein könnte.

Trotz der insgesamt negativen Ergebnisse fanden sich zwei Trends im Sinne einer psychomotorischen Verlangsamung bei höherer psychischer Belastung sowie

einer schlechteren figuralen Lernleistung bei stärkerer depressiver Symptomatik, wenn auch ausschließlich in der Gruppe der Patienten mit linksseitiger TLE. Diese Ergebnisse könnten auf einen Einfluss der Lateralisation des epileptogenen Fokus hindeuten. Diese Hypothese wurde bereits in vorangegangenen Studien postuliert (Dulay et al., 2004; Paradiso et al., 2001). In der vorliegenden Untersuchung teilen depressive Symptomatik als auch psychische Belastung lediglich vier Prozent ihrer Varianz mit den entsprechenden kognitiven Variablen, sodass 96 Prozent der Varianz dadurch unerklärt bleiben. Folglich scheint die Lateralisation des epileptogenen Fokus keine bedeutende Rolle für den hier untersuchten Zusammenhang zu spielen. Ebenso hatte die Lateralisation des epileptogenen Fokus keinen Einfluss auf die Schwere der depressiven Symptome oder das Ausmaß der psychischen Belastung bei Patienten mit TLE (vergleiche dazu Swinkels et al., 2006). Des Weiteren war die kognitive Leistungsfähigkeit überwiegend unabhängig von der Lateralisation des epileptogenen Fokus. Einzig beim figuralen Lernen zeigten die Patienten mit rechtsseitiger TLE signifikant schlechtere Leistungen als Patienten mit linksseitiger TLE. Dieses Ergebnis wurde bereits in einer früheren Studie der Autoren berichtet (Berger et al., 2017).

In der Gesamtstichprobe zeigten etwa 19 Prozent der Patienten klinisch relevante depressive Symptome und etwa 17 Prozent beschrieben klinisch relevante psychische Belastung. Die Proportionen an Patienten mit bedeutsamer psychischer Symptomatik fallen in anderen Studien aus Behandlungszentren für Epilepsie deutlich höher aus (Helmstaedter et al., 2004; Paradiso et al., 2001). Die Diskrepanzen zu anderen Studien können am ehesten durch methodologische Unterschiede erklärt werden. Zum einen wurden unterschiedliche Messverfahren für psychische Symptomatik verwendet und zum anderen wurde in der vorliegenden Arbeit ein eher konservativer Cut-off-Wert zur Identifikation von klinisch relevanter psychischer Symptomatik festgelegt. In der vorliegenden Arbeit korrelieren die Schwere der depressiven Symptomatik und das Ausmaß an psychischer Belastung sehr hoch. Auf der einen Seite könnte dies damit zu erklären sein, dass beide Skalen etwas sehr Ähnliches erfassen. Auf der anderen Seite könnte dieses Ergebnis bedeuten, dass Patienten mit TLE häufig zusätzlich zur depressiven Symptomatik diverse andere psychische Beschwerden aufweisen. In Übereinstimmung mit der letzteren Überlegung zeigte eine andere Studie, dass Patienten mit TLE im Vergleich

zu gesunden Kontrollprobanden in allen Symptomskalen der Symptom-Checkliste-90-R deutlich erhöhte Werte haben (Hermann et al., 2000).

4.1 Limitationen

Die vorliegende Arbeit hat die folgenden Limitationen. Erstens setzte sich die Stichprobe ausschließlich aus Patienten mit unilateraler TLE zusammen. Patienten mit bilateraler TLE oder mit strukturellen Auffälligkeiten außerhalb des Temporallappens wurden auf Grund der Fragestellung zum Einfluss der Lateralisation des epileptogenen Fokus auf den untersuchten Zusammenhang nicht eingeschlossen. Folglich sind die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung nicht repräsentativ für die Gruppe aller Patienten mit TLE. Zukünftige Studien könnten zusätzlich Patienten mit bi-temporalen und extra-temporalen fokalen Epilepsien einschließen.

Zweitens erlauben die hier eingesetzten Selbstbeurteilungsfragebögen keine sichere Aussage über das Vorhandensein einer psychischen Störung, wie dies beispielsweise mittels eines strukturierten klinischen Interviews möglich wäre. Dennoch gelten sie als ökonomische und valide Methode, um das Vorhandensein psychischer Störungen bei Patienten mit Epilepsie zu identifizieren oder auszuschließen (de Oliveira et al., 2014). Des Weiteren fanden andere Studien auch unter Verwendung von Selbstbeurteilungsfragebögen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Depression und kognitiver Leistungsfähigkeit bei Patienten mit TLE (Dulay et al., 2004; Hermann et al., 1991). Somit ist es unwahrscheinlich, dass sich die negativen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit allein durch den Einsatz von Selbstbeurteilungsfragebögen erklären lassen.

Als letzte Limitation ist die Adjustierung des Alphaniveaus zu nennen. Die hier vorgenommene Korrektur erhöht das Risiko für den Fehler 2. Art, das heißt, dass eine tatsächlich falsche Nullhypothese fälschlicherweise nicht verworfen wird. Andererseits ergaben sich bei der Betrachtung der nicht-korrigierten Signifikanzniveaus der berechneten Korrelationen ähnlich negative Ergebnisse. Es fanden sich lediglich zwei Trends für psychomotorische Verlangsamung bei höherer psychischer Belastung sowie schlechtere figurale Lernleistung bei stärkerer depressiver Symptomatik. Um den Fehler 1. Art gering zu halten, sollten sich zukünftige Studien zum Zusammenhang von psychischen Störungen und Kognition bei Patienten mit Epilepsie vor allem auf figurales Lernen und psychomotorische

Geschwindigkeit in Verbindung mit einem Maß für psychische Beschwerden beschränken.

4.2 Klinische Implikationen

Basierend auf den Ergebnissen unserer Studie raten wir den in der Epileptologie tätigen Ärzten und Psychologen zu besonderer Vorsicht, wenn sie objektivierbare kognitive Beeinträchtigungen im Rahmen einer bestehenden depressiven Symptomatik oder psychischen Belastung interpretieren möchten. Kognitive Beeinträchtigungen sind bei Patienten mit Epilepsie multifaktoriell verursacht (Elger et al., 2004). Dabei scheinen epilepsiebezogene Faktoren, wie beispielsweise strukturell-metabolische Ätiologie, antikonvulsive Medikation sowie ictale oder interiktale epileptische Aktivität, eine bedeutendere Rolle für die Entstehung von kognitiven Beeinträchtigungen zu spielen als begleitende psychische Beschwerden (Elger et al., 2004). Es bleibt somit eine herausfordernde Aufgabe, die potentiell reversiblen Ursachen von objektivierbaren kognitiven Beeinträchtigungen frühzeitig zu identifizieren und entsprechend zu behandeln. Nichtsdestotrotz kann psychische Belastung zu mehr subjektiv wahrgenommener kognitiver Beeinträchtigung beitragen (Grewe et al., 2016). Daher sollten begleitende psychische Beschwerden im Besonderen dann berücksichtigt werden, wenn die neuropsychologische Untersuchung bedeutsame Diskrepanzen zwischen subjektiven und objektiven Maßen für kognitive Leistungsfähigkeit ergibt.

4.3 Fazit und Ausblick

Zusammenfassend fand die vorliegende Arbeit keinen signifikanten Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik oder psychischer Belastung und kognitiver Beeinträchtigung bei Patienten mit unilateraler TLE. Dieses Ergebnis spricht zum einen gegen einen kausalen Zusammenhang zwischen Depression und kognitiver Beeinträchtigung bei Patienten mit TLE, wie er in vorangegangenen Studien angenommen wurde (Barnett et al., 2006; Galioto et al., 2017; Paradiso et al., 2001). Zum anderen spricht es gegen Annahmen über einen gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus für beide Konditionen bei Patienten mit TLE (Theodore et al., 2012). In den ergänzenden post-hoc Analysen ergaben sich Hinweise darauf, dass eine MRT-negative TLE den vermuteten Zusammenhang zwischen Depression und kognitiver Beeinträchtigung moderieren könnte. Dieses vorläufige Ergebnis sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

5 Literaturverzeichnis

- Adams, S. J., O'Brien, T. J., Lloyd, J., Kilpatrick, C. J., Salzberg, M. R., & Velakoulis, D. (2008). Neuropsychiatric morbidity in focal epilepsy. *The British Journal of Psychiatry*, 192(6), 464-469. doi:10.1192/bjp.bp.107.046664
- Altshuler, L. L., Devinsky, O., Post, R. M., & Theodore, W. (1990). Depression, anxiety, and temporal lobe epilepsy: Laterality of focus and symptoms. *Archives of Neurology*, 47(3), 284-288. doi:10.1001/archneur.1990.00530030050016
- Aschenbrenner, S., Tucha, O., & Lange, K. W. (2001). *RWT Regensburger Wortflüssigkeits-Test*. Göttingen: Hogrefe.
- Barnett, J. H., Salmond, C. H., Jones, P. B., & Sahakian, B. J. (2006). Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychological Medicine*, 36(8), 1053-1064. doi:10.1017/S0033291706007501
- Berger, J., Oltmanns, F., Holtkamp, M., & Bengner, T. (2017). Sex differences in verbal and nonverbal learning before and after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior*, 66, 57-63. doi:10.1016/j.yebeh.2016.11.037
- Brown, F. C., Westerveld, M., Langfitt, J. T., Hamberger, M., Hamid, H., Shinnar, S., Sperling, M. R., Devinsky, O., Barr, W., Tracy, J., Masur, D., Bazil, C. W., & Spencer, S. S. (2014). Influence of anxiety on memory performance in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 31, 19-24. doi:10.1016/j.yebeh.2013.10.009
- de Oliveira, G. N. M., Kummer, A., Salgado, J. V., Portela, E. J., Sousa-Pereira, S. R., David, A. S., & Teixeira, A. L. (2010). Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy: An overview from a tertiary service in Brazil. *Seizure*, 19(8), 479-484. doi:10.1016/j.seizure.2010.07.004
- de Oliveira, G. N. M., Lessa, J. M., Goncalves, A. P., Portela, E. J., Sander, J. W., & Teixeira, A. L. (2014). Screening for depression in people with epilepsy: Comparative study among Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E), Hospital Anxiety and Depression Scale Depression Subscale (HADS-D), and Beck Depression Inventory (BDI). *Epilepsy & Behavior*, 34, 50-54. doi:10.1016/j.yebeh.2014.03.003
- Dulay, M. F., Schefft, B. K., Fargo, J. D., Privitera, M. D., & Yeh, H.-s. (2004). Severity of depressive symptoms, hippocampal sclerosis, auditory memory, and side of seizure focus in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 5(4), 522-531. doi:10.1016/j.yebeh.2004.04.007
- Elger, C. E., & Berkenfeld, R. (2017). S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Zugriff unter <https://www.dgn.org/leitlinien/3410-030-041-erster-epileptischer-anfall-und-epilepsien-im-erwachsenenalter-2017>

- Elger, C. E., Helmstaedter, C., & Kurthen, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *The Lancet Neurology*, 3(11), 663-672. doi:10.1016/S1474-4422(04)00906-8
- Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Kwon, C.-S., Dykeman, J., Pringsheim, T., Lorenzetti, D. L., & Jetté, N. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 88(3), 296-303. doi:10.1212/wnl.0000000000003509
- Fisher, R. S., Boas, W. v. E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel Jr., J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470-472. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
- Franke, G. H. (2002). *Symptom Checkliste von L. R. Derogatis – Deutsche Version – Manual 2., vollst. überarbeitete Auflage*. Göttingen: Beltz Test.
- Galioto, R., Tremont, G., Blum, A. S., LaFrance, W. C., Crook, C. L., & Davis, J. D. (2017). Depressive symptoms contribute to executive deficits in temporal lobe epilepsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 29, 135-141. doi:10.1176/appi.neuropsych.16040064
- Grewe, P., Nikstat, A., Koch, O., Koch-Stoecker, S., & Bien, C. G. (2016). Subjective memory complaints in patients with epilepsy: The role of depression, psychological distress, and attentional functions. *Epilepsy Research*, 127, 78-86. doi:10.1016/j.eplepsyres.2016.08.022
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., & Keller, F. (1994). *Beck-Depressions-Inventar (BDI). Bearbeitung der deutschen Ausgabe. Testhandbuch*. Bern: Huber.
- Helmstaedter, C. (2002). Effects of chronic epilepsy on declarative memory systems. *Progress in Brain Research*, 135, 439-453. doi:10.1016/S0079-6123(02)35041-6
- Helmstaedter, C., Lendt, M., & Lux, S. (2001). *VLMT Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*. Göttingen: Beltz Test.
- Helmstaedter, C., Sonntag-Dillender, M., Hoppe, C., & Elger, C. E. (2004). Depressed mood and memory impairment in temporal lobe epilepsy as a function of focus lateralization and localization. *Epilepsy & Behavior*, 5(5), 696-701. doi:10.1016/j.yebeh.2004.06.008
- Helmstaedter, C., & Witt, J.-A. (2017). Epilepsy and cognition - A bidirectional relationship? *Seizure*, 49, 83-89. doi:10.1016/j.seizure.2017.02.017
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Bell, B., Woodard, A., Rutecki, P., & Sheth, R. (2000). Comorbid psychiatric symptoms in temporal lobe epilepsy: Association with chronicity of epilepsy and impact on quality of life. *Epilepsy & Behavior*, 1(3), 184-190. doi:10.1006/ebbeh.2000.0066
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Haltinerr, A., & Wyler, A. R. (1991). Mood state in unilateral temporal lobe epilepsy. *Biological Psychiatry*, 30(12), 1205-1218. doi:10.1016/0006-3223(91)90157-H

- Jones-Gotman, M., Zatorre, R. J., Olivier, A., Andermann, F., Cendes, F., Staunton, H., McMackin, D., Siegel, A. M., & Wieser, H. G. (1997). Learning and retention of words and designs following excision from medial or lateral temporal-lobe structures. *Neuropsychologia*, *35*(7), 963-973. doi:10.1016/S0028-3932(97)00024-9
- Kanner, A. M. (2011). Depression and epilepsy: A bidirectional relation? *Epilepsia*, *52*, 21-27. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02907.x
- Millan, M. J., Agid, Y., Brüne, M., Bullmore, E. T., Carter, C. S., Clayton, N. S., Connor, R., Davis, S., Deakin, B., DeRubeis, R. J., Dubois, B., Geyer, M. A., Goodwin, G. M., Gorwood, P., Jay, T. M., Joëls, M., Mansuy, I. M., Meyer-Lindenberg, A., Murphy, D., Rolls, E., Saletu, B., Spedding, M., Sweeney, J., Whittington, M., & Young, L. J. (2012). Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: Characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov*, *11*(2), 141-168. doi:10.1038/nrd3628
- Oyegbile, T. O., Dow, C., Jones, J., Bell, B., Rutecki, P., Sheth, R., Seidenberg, M., & Hermann, B. P. (2004). The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy. *Neurology*, *62*(10), 1736-1742. doi:10.1212/01.wnl.0000125186.04867.34
- Paradiso, S., Hermann, B., Blumer, D., Davies, K., & Robinson, R. (2001). Impact of depressed mood on neuropsychological status in temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *70*(2), 180-185. doi:10.1136/jnnp.70.2.180
- Phelps, E. A. (2004). Human emotion and memory: Interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, *14*(2), 198-202. doi:10.1016/j.conb.2004.03.015
- Quiske, A., Helmstaedter, C., Lux, S., & Elger, C. E. (2000). Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Research*, *39*(2), 121-125. doi:10.1016/S0920-1211(99)00117-5
- Rai, D., Kerr, M. P., McManus, S., Jordanova, V., Lewis, G., & Brugha, T. S. (2012). Epilepsy and psychiatric comorbidity: A nationally representative population-based study. *Epilepsia*, *53*(6), 1095-1103. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03500.x
- Schmidt, K.-H., & Metzler, P. (1992). *Wortschatztest (WST)*. Weinheim: Beltz Test.
- Schulze-Bonhage, A., & Zentner, J. (2014). Prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsitherapie. *Deutsches Ärzteblatt International*, *111*(18), 313-319. doi:10.3238/arztebl.2014.0313
- Semah, F., Picot, M. C., Adam, C., Broglin, D., Arzimanoglou, A., Bazin, B., Cavalcanti, D., & Baulac, M. (1998). Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*, *51*(5), 1256-1262. doi:10.1212/WNL.51.5.1256
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, *253*(5026), 1380-1386. doi:10.1126/science.1896849

- Sturm, W., & Willmes, K. (1999). *Verbaler und nonverbaler Lerntest. Manual*. Göttingen: Hogrefe.
- Swinkels, W. A. M., Van Emde Boas, W., Kuyk, J., Van Dyck, R., & Spinhoven, P. (2006). Interictal depression, anxiety, personality traits, and psychological dissociation in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) and extra-TLE. *Epilepsia*, *47*(12), 2092-2103. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00808.x
- Szucs, D., & Ioannidis, J. P. A. (2017). Empirical assessment of published effect sizes and power in the recent cognitive neuroscience and psychology literature. *PLOS Biology*, *15*(3): e2000797. doi:10.1371/journal.pbio.2000797
- Theodore, W. H., Wiggs, E. A., Martinez, A. R., Dustin, I. H., Khan, O. I., Appel, S., Reeves-Tyer, P., & Sato, S. (2012). Serotonin 1A receptors, depression, and memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *53*(1), 129-133. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03309.x
- Tracy, J. I., Lippincott, C., Mahmood, T., Waldron, B., Kanauss, K., Glosser, D., & Sperling, M. R. (2007). Are depression and cognitive performance related in temporal lobe epilepsy? *Epilepsia*, *48*(12), 2327-2335. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01254.x
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (1993). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Version 1.02. Handbuch Teil 1*. Freiburg: Psytest.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina Demin, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Besteht ein Zusammenhang zwischen psychischen Beschwerden und kognitiver Beeinträchtigung bei Temporallappenepilepsie?“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung

Katharina Demin hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Katharina Demin, Justus Berger, Martin Holtkamp, Thomas Bengner, „Are mental distress and cognitive impairment related in temporal lobe epilepsy?“, Epilepsy Research, 2018.

Beitrag im Einzelnen: Literaturrecherche, Ausarbeitung der Fragestellung und Hypothesen in Zusammenarbeit mit dem Erstbetreuer, Operationalisierung der Hypothesen, Festlegung der Einschluss- und Ausschlusskriterien, Eingabe und Verwaltung der Daten, Auswahl der statistischen Auswertungsmethoden, Durchführung der statistischen Analysen, Erstellung der Ergebnistabellen, Interpretation und Diskussion der Ergebnisse in Zusammenarbeit mit den Ko-Autoren, Manuskriptentwurf, Einreichung des Manuskripts, Revision des Manuskripts.

Unterschrift, Datum und Stempel
PD Dr. rer. medic. Thomas Bengner

Unterschrift Katharina Demin

Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"CLINICAL NEUROLOGY"** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 197 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
94	CHILD NEUROPSYCHOLOGY	2,054	2.740	0.002660
95	Current Pain and Headache Reports	1,981	2.715	0.003860
96	JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	949	2.706	0.001620
97	BRAIN TOPOGRAPHY	2,227	2.703	0.004280
98	Neurosurgical Focus	6,369	2.647	0.010320
99	Journal of Pain Research	1,552	2.645	0.004850
100	EUROPEAN SPINE JOURNAL	15,242	2.634	0.023050
101	Current Treatment Options in Neurology	1,105	2.633	0.002320
102	EPILEPSY & BEHAVIOR	9,684	2.600	0.016330
103	Pain Physician	3,848	2.556	0.007290
104	JOURNAL OF THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM	1,588	2.550	0.002470
105	Brain Tumor Pathology	639	2.535	0.001120
106	MUSCLE & NERVE	11,441	2.496	0.014410
107	EPILEPSY RESEARCH	6,821	2.491	0.009820
108	NEUROMUSCULAR DISORDERS	4,725	2.487	0.008920
109	NEUROSURGERY CLINICS OF NORTH AMERICA	1,542	2.486	0.002380
110	PSYCHIATRY RESEARCH-NEUROIMAGING	5,247	2.455	0.009550
111	JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES	17,095	2.448	0.023150
112	PEDIATRIC NEUROLOGY	5,337	2.398	0.009540
113	EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY	2,560	2.362	0.005950
114	NEURORADIOLOGY	5,420	2.346	0.007640
115	JOURNAL OF SPINAL DISORDERS & TECHNIQUES	4,715	2.310	0.005440
116	NEUROLOGICAL SCIENCES	5,047	2.285	0.008870
117	NEUROSURGICAL REVIEW	2,264	2.255	0.003360
118	Neuropsychiatric Disease and Treatment	4,303	2.195	0.009840
119	Pain Practice	2,046	2.187	0.004420
120	JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY AND NEUROLOGY	1,567	2.183	0.001880
121	OTOLOGY & NEUROTOLOGY	7,427	2.182	0.011610
122	BMC Neurology	4,627	2.170	0.012360
123	Journal of Neurosurgery-Pediatrics	3,600	2.162	0.009170
124	JOURNAL OF NEURO-OPHTHALMOLOGY	1,684	2.152	0.002910
125	Parkinsons Disease	1,099	2.117	0.002700
126	BEHAVIOURAL NEUROLOGY	1,293	2.088	0.002490
127	ACTA NEUROLOGICA BELGICA	959	2.072	0.001720
128	NEUROPHYSIOLOGIE CLINIQUE-CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY	1,303	2.045	0.001450

Eingebundene Publikation

Demin, K., Berger, J., Holtkamp, M., & Bengner, T. (2018). Are mental distress and cognitive impairment related in temporal lobe epilepsy? *Epilepsy Research*, 146, 126-131. doi:10.1016/j.eplepsyres.2018.07.020

Impact Factor: 2.491

<https://doi.org/10.1016/J.EPLEPSYRES.2018.07.020>

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Originalartikel:

Berger, J., **Demin, K.**, Holtkamp, M., & Bengner, T. (2018). Female verbal memory advantage in temporal, but not frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 139, 129-134. doi:10.1016/j.eplepsyres.2017.11.018

Berger, J., Plotkin, M., **Demin, K.**, Holtkamp, M., & Bengner, T. (2018). The relationship between structural MRI, FDG-PET, and memory in temporal lobe epilepsy: Preliminary results. *Epilepsy & Behavior*, 80, 61-67. doi:10.1016/j.yebeh.2017.12.022

Demin, K., Berger, J., Holtkamp, M., & Bengner, T. (2018). Are mental distress and cognitive impairment related in temporal lobe epilepsy? *Epilepsy Research*, 146, 126-131. doi:10.1016/j.eplepsyres.2018.07.020

Dimitrov, A., **Demin, K.**, Fehlner, P., Walter, H., Erk, S., & Veer, I. M. (2018). Differences in neural recovery from acute stress between cortisol responders and non-responders. *Frontiers in Psychiatry*, 9(631). doi:10.3389/fpsy.2018.00631

Poster:

Demin, K., Berger, J., Holtkamp, M., & Bengner, T. (2018). Existiert ein Zusammenhang zwischen psychischen Beschwerden und kognitiver Beeinträchtigung bei Patienten mit Temporallappenepilepsie? 33. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropsychologie – Neglect psychischer Störungen in der Neuropsychologie?, Bielefeld-Bethel, Deutschland. Abstract verfügbar unter https://www.gnp.de/files/user_files/content/pdf/kalender/180808_Abstracts_final.pdf

Danksagung

Mein besonderer Dank richtet sich an Herrn PD Dr. Thomas Bengner und Herrn Prof. Dr. Martin Holtkamp für Ihre fachkundige Betreuung und Ihre wertvollen Beiträge zu dieser Promotion. Auch möchte ich Ihnen dafür danken, dass sie die sowohl klinische als auch wissenschaftliche Tätigkeit in der Abteilung für Epileptologie am Ev. Krankenhaus KEH ermöglicht und aktiv gefördert haben.

Des Weiteren möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Kollegen Dr. Justus Berger für den fachlichen Austausch, die gute Zusammenarbeit und den fortwährenden Zuspruch bedanken.