



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG

MEDIZINISCHE FAKULTÄT
UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A. Ö. R.



Beeinträchtigungen der Raumorientierung, des Rotationsgedächtnisses und des Gleichgewichts bei Patienten mit Temporallappenepilepsie

DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

Doktorvater: Prof. Dr. Notger Müller

Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen

und

PD Dr. Friedhelm C. Schmitt

Universitätsklinik für Neurologie

Leipziger Straße 44

39120 Magdeburg

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Vorgelegt von

Julia Katharina Gruber

Geb. am 27.02.1993 in Heidelberg

Magdeburg, den 21.04.2023

Bibliographische Beschreibung:

Gruber, Julia Katharina:

Beeinträchtigungen der Raumorientierung, des Rotationsgedächtnisses und des Gleichgewichts bei Patienten mit Temporallappenepilepsie. – 2023 – 85 Blätter, 5 Tabellen, 18 Abbildungen

Kurzreferat

Eine Vielzahl von Verflechtungen zwischen dem vestibulären System und dem medialen Temporallappen (MTL), insbesondere dem Hippokampus und Parahippokampus, sind bereits bekannt und vielfach erforscht. So konnten bei Patienten mit einer defizitären vestibulären Funktion sowohl strukturelle als auch funktionelle Veränderungen in den genannten Hirnregionen nachgewiesen werden.

In dieser Dissertation wurde untersucht, ob die folgenden kognitiven Funktionen, nämlich die Raumorientierung, das Rotationsgedächtnis sowie das Gleichgewicht bei Temporallappenepilepsie-Patienten (TLE-Patienten) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden verändert sind. Hierfür wurden verschiedene klinische Testungen durchgeführt. Da die drei Funktionen auf die vorgeschlagene vestibuläre-MTL-Achse angewiesen sind, wird eine Verschlechterung aller genannten Fähigkeiten bei den TLE-Patienten angenommen.

Es wurden zudem kraniale MRT-Untersuchungen durchgeführt, um einen möglichen Zusammenhang zwischen diesen Defiziten und einer Hirnvolumenminderung zu detektieren. Es wurde ein kleineres Volumen der grauen Substanz in temporalen Bereichen angenommen.

Tatsächlich erzielten die TLE-Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse in allen genannten Verhaltensfunktionen. Ein signifikanter volumetrischer Unterschied konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	8
2. Hintergrund	11
2.1. Temporallappen und Hippokampus	11
2.1.1. Der Temporallappen	11
2.1.2. Der Hippokampus	13
2.2. Das vestibuläre System	17
2.3. Hippokampo-vestibuläre Achse	22
2.4. Die Temporallappenepilepsie	27
2.5. Beschreibung der untersuchten Fähigkeiten (Pfadintegration, Rotationsgedächtnis und Gleichgewicht)	29
2.5.1. Räumliche Informationen und deren Verarbeitung – Pfadintegration.....	29
2.5.2. Rotationsgedächtnis.....	32
2.5.3. Gleichgewicht / Gleichgewichtskontrolle	33
3. Methoden	35
3.1. Bewertung durch die Ethikkommission	35
3.2. Beschreibung der Probanden	35
3.3. Studiendesign	38
3.4. Beschreibung der durchgeführten Messungen	38
3.4.1. Räumliche Orientierung	38
3.4.1.1. Entfernungsschätzung - <i>distance estimation</i>	39
3.4.1.2. Dreiecksvervollständigungstest (TCT = <i>triangle completion test</i>)	39
3.4.2. RM – Rotationsgedächtnis	41
3.4.3. Klinischer Gleichgewichtstest (CBT)	41
3.4.4. Bewertung des allgemeinen kognitiven Funktionsstatus	43
3.4.5. MRT – Kernspintomographie	44
3.5. Ergebnisgrößen und Datenanalyse	45
4. Ergebnisse	47

4.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse	47
4.2.	Räumliche Information - Ergebnisse des Entfernungsschätzungstest (<i>distance estimation</i>) und des Dreiecksvervollständigungstest (TCT).....	48
4.3.	Ergebnisse des Rotationsgedächtnistests	50
4.4.	Subgruppenanalyse: Kognitives (CERAD) Defizit vs. kein Defizit	51
4.5.	Gleichgewicht - Ergebnisse des CBT	54
4.6.	Subgruppenanalyse der Patienten hinsichtlich der anterioren Temporallappenteilresektion.....	56
4.7.	Ergebnisse der MRT - Untersuchungen	58
5.	Diskussion.....	59
5.1.	Zusammenfassung der Hauptergebnisse und Untersuchungen.....	59
5.2.	Räumliche Information – TCT	60
5.3.	Rotationsgedächtnis	63
5.4.	CBT – Gleichgewicht	65
5.5.	MRT	67
5.6.	Limitationen und Ausblick	71
6.	Zusammenfassung.....	73
7.	Literaturverzeichnis	74
8.	Danksagungen	82
9.	Ehrenerklärung.....	83
10.	Lebenslauf.....	84

Abkürzungsverzeichnis

AED	<i>antiepileptic drug</i> (anfallssupprimierendes Medikament, Antiepileptikum)
aTLTR	<i>anterior temporal lobe part resection</i> (anteriore Temporallappenteilresektion)
CBT	<i>clinical balance test</i> (klinischer Gleichgewichtstest)
CERAD	<i>consortium to establish a Registry for Alzheimer's Disease</i> (Zusammenschluss zur Einrichtung eines Registers für die Alzheimer-Erkrankung)
cVEMP	<i>cervical vestibular evoked myogenic potential</i> (zervikales vestibulär evoziertes myogenes Potential)
DBS	<i>deep brain stimulation</i> (tiefe Hirnstimulation)
EEG	Elektro-Enzephalogramm
fMRI	<i>functional MRI</i> (funktionelle MRT-Untersuchung)
FCS	PD Dr. Friedhelm C. Schmitt (Neurologe Uniklinikum Magdeburg)
FWE	<i>family-wise error rate</i> (familienbezogene Fehlerrate)
LEC	<i>lateral entorhinal cortex</i> (lateraler entorhinaler Kortex)
LTLTR	<i>left temporal lobe part resection</i> (linke Temporallappenteilresektion)
LTP	<i>long-term potentiation</i> (Langzeitpotenzierung)
MEC	<i>medial entorhinal cortex</i> (medialer entorhinaler Kortex)
MTL	<i>medial temporal lobe</i> (medialer Temporallappen)
oVEMP	<i>ocular vestibular evoked myogenic potential</i> (okuläres vestibulär evoziertes myogenes Potential)
PET	Positronenemissionstomographie
PIVC	<i>parieto-insular vestibular cortex</i> (parieto-insulärer vestibulärer Kortex)
RM	<i>rotational memory</i> (Rotationsgedächtnis)
RTLTR	<i>right temporal lobe part resection</i> (rechte Temporallappenresektion)
SD	<i>standard deviation</i> (Standardabweichung)
TCT	<i>triangle completion test</i> (Dreiecksvervollständigungstest)
TLE	Temporallappenepilepsie

VBM	Voxel-basierte Morphometrie
VNC	<i>vestibular nucleus complex</i> (vestibulärer Kernkomplex)
VR	<i>virtual reality</i> (virtuelle Realität)

1. Einleitung

Obwohl bereits unzählige Forschungsarbeiten zum Gehirn von Säugetieren veröffentlicht wurden, sind die einzelnen Funktionen der Gehirnstrukturen und deren Verbindungen untereinander noch nicht bis ins Detail verstanden.

In mehreren Studien, die sowohl an Menschen als auch an Tieren durchgeführt wurden, konnten strukturelle und funktionelle Verflechtungen zwischen dem vestibulären System (Gleichgewichtssystem) und den Regionen des medialen Temporallappens (MTL), also u.a. hippocampalen und parahippokampalen Regionen aufgezeigt werden. Dabei erhält die Hippokampusformation sowohl Informationen des visuellen als auch des vestibulären Systems (Stackman *et al.*, 2002; Brandt *et al.*, 2005; Dordevic *et al.*, 2017; Dordevic *et al.*, 2018; Hitier *et al.*, 2014).

Entsprechend dieser Verflechtungen wurde in dieser Dissertation untersucht, ob die verschiedenen Verhaltensfunktionen, nämlich Raumorientierung (Pfadintegration), Rotationsgedächtnis und Gleichgewicht, bei Temporallappenepilepsie-Patienten (TLE-Patienten) verändert sind. Da diese Funktionen in unterschiedlichem Ausmaß auf die vorgeschlagene vestibuläre-MTL-Achse angewiesen sind, wird eine Verschlechterung der drei Fähigkeiten bei den TLE-Patienten angenommen.

Es wurde zudem überprüft, ob zwischen diesen Veränderungen und den volumetrischen Unterschieden in der grauen Substanz zwischen TLE-Patienten und Gesunden ein Zusammenhang besteht. Zu diesem Zweck wurden 3D-MRT-Aufnahmen mittels voxelbasierter Morphometrie analysiert. Es wurde ein kleineres Volumen der grauen Substanz im Hippokampus- und Parahippokampusbereich bei den TLE-Patienten als bei den Kontrollprobanden angenommen.

Die Temporallappenepilepsie ist eine Erkrankung mit typischen wiederkehrenden epileptischen Anfällen, die ihren Ursprung im Temporallappen haben. Sie zählt zu den häufigsten Formen der fokalen Epilepsie. Ein fokaler Anfall ist ein epileptischer Anfallstyp, der in einer begrenzten Region des Gehirns beginnt (Pascual, 2007).

Die häufigste Ursache der TLE stellt die Hippokampussklerose dar, eine histologische Veränderung, die bei 50-70% der TLE-Patienten vorhanden ist (Panayiotopoulos, 2010; Alarcón and Valentín, 2010). Diese Hippokampussklerose weist eine erhöhte Neigung zu Anfällen (Epileptogenität) auf und geht mit einer makroskopisch erkennbaren Hirnatrophie

(Rückbildung von Hirngewebe), einem Neuronenverlust der Pyramidenzellen (vor allem in den hippocampalen Bereichen CA1 und CA4) sowie einem bindegewebigen Umbau einher (Bonilha *et al.*, 2009; Blümcke *et al.*, 2002; Mueller *et al.*, 2006; Riederer *et al.*, 2008; Ji *et al.*, 2018).

Entsprechend dieser anatomischen Veränderungen zeigten viele Studien kognitive Defizite bei TLE-Patienten, die mit einer Störung des MTL-abhängigen deklarativen Gedächtnissystems zusammenhängen. Das deklarative Gedächtnis, auch Wissensgedächtnis genannt, stellt einen Teil des Langzeitgedächtnisses dar, in dem explizites Wissen gespeichert wird, das gezielt verbalisiert werden kann. Auch die räumliche Orientierung wurde bei der TLE als beeinträchtigt befunden (Bell *et al.*, 2011; Murphy, 2013; Sidhu *et al.*, 2015). Es konnte demnach ein Zusammenhang festgestellt werden zwischen makroskopisch sichtbaren anatomischen Veränderungen und der funktionellen Beeinträchtigung der räumlichen Orientierung.

Um diesen Zusammenhang genauer zu untersuchen und zu verstehen, wurde in der hier beschriebenen Studie ein Konzept vorgeschlagen, das als „vestibulo-MTL-Achse“ bezeichnet wird. Es wurde mithilfe der TLE als Modell für die gestörte MTL-Funktion und die daraus resultierenden vestibulären Defizite getestet.

Der im medialen Temporallappen befindliche Hippokampus spielt eine wichtige Rolle bei diversen kognitiven Funktionen wie dem räumlichen Vorstellungsvermögen, dem Gleichgewichtssinn und der Wegintegration. Dabei erhält er seine beiden Inputs aus dem vestibulären und visuellen System. Aus diesem Grunde wird angenommen, dass der mediale Anteil des Temporallappens ein funktionelles Defizit bei TLE-Patienten aufweist.

Für die erfolgreiche Orientierung im Raum sowie die Pfadintegration sind sogenannte Orts- und Gitterzellen im MTL, besonders im Hippokampus und im entorhinalen Kortex erforderlich. Sie erhalten ihren Input vom vestibulären System und sind somit für die Bereitstellung von räumlichen Informationen entscheidend. Man betrachtete hierbei die mikroskopische Anatomie und führte funktionelle Untersuchungen beim Menschen durch (fMRT) (Dordevic *et al.*, 2018; Moser *et al.*, 2015; Moser *et al.*, 2008; Dordevic *et al.*, 2017; Stackman *et al.*, 2002).

Unter Pfadintegration versteht man die Einbeziehung von vestibulären, propriozeptiven und visuellen Bewegungs- und Beschleunigungssignalen über die Zeit, um die aktuelle

Ortsposition und eine Orientierung im Raum in Bezug auf einen Ausgangspunkt zu erhalten.

Dementsprechend zeigten Patienten, die sich einer anterioren Temporallappenteilresektion (Zweidrittel-Resektion des Temporallappens) wegen einer pharmakoresistenten TLE unterzogen hatten, Defizite in der Pfadintegration, wie sie durch den Dreiecksvervollständigungstest (*triangle completion test*, TCT) ermittelt wurden (Philbeck *et al.*, 2004; Worsley, 2001).

Der Dreiecksvervollständigungstest ist neben dem Entfernungsschätzungstest (*distance estimation*) ein Instrument zur Beurteilung der nichtvisuellen räumlichen Orientierung.

Eine weitere kognitive Funktion, die auf dem vestibulären Input in das Speichersystem des MTL beruht, ist das Rotationsgedächtnis. Es bezieht sich auf die Fähigkeit, sich die Amplituden und Richtungen von Körper- bzw. Kopfdrehungen zu merken. Ob das Rotationsgedächtnis bei Personen mit einer Schädigung des MTL - wie z.B. bei der TLE – beeinträchtigt ist, wurde - nach bestem Wissen - bislang beim Menschen noch nicht systematisch untersucht worden.

Das vestibuläre System hat eine entscheidende Bedeutung für eine erfolgreiche Gleichgewichtserhaltung (Dieterich and Brandt, 2015; Horak, 2006). Diese Gleichgewichtsfähigkeiten können mithilfe des klinischen Gleichgewichtstests (*clinical balance test* = CBT) untersucht werden (Mancini and Horak, 2010; Horak *et al.*, 2009; Dordevic *et al.*, 2017) und sind zum Wissensstand dieser Arbeit bisher an TLE-Patienten noch nicht gemessen worden. Eine eventuelle Verschlechterung dieser Fähigkeiten bei TLE-Patienten könnte auf eine weitere funktionelle Beziehung zwischen den beiden beteiligten Strukturen (MTL und vestibuläres System) hinweisen.

2. Hintergrund

Im folgenden Kapitel werden die medizinischen Grundlagen für das Gesamtverständnis dieser Arbeit erläutert.

2.1. Temporallappen und Hippokampus

2.1.1. Der Temporallappen

Der Temporallappen, auch Schläfenlappen genannt, ist einer der vier Teile des Großhirns (Telencephalon) und liegt rückseitig und seitlich (dorsolateral) des Frontal- und Parietallappens. Er macht etwa 17% des Volumens der menschlichen Großhirnrinde aus und wird auf seiner Oberfläche in mehrere Gyri und Sulci unterteilt (Abbildung 1 und Abbildung 2). Durch eine Vielzahl von Verbindungen u.a. zur Hör-, Geruchs-, Gleichgewichts-, Sprach- und Sehwahrnehmung stellt der Temporallappen eine enorm wichtige Schaltstelle im Gehirn dar.

Der Temporallappen kann weiter in einen medialen (mittleren), lateralen (seitlichen) und einen inferioren (unteren) Anteil unterteilt werden: Der mediale Teil stellt das wichtigste „Koordinationszentrum“ des deklarativen Gedächtnisses dar und beinhaltet den Hippokampus, den entorhinalen, den perirhinalen und den parahippokampalen Kortex. Der inferiore temporale Bereich selbst ist Teil des visuellen Arbeitsgedächtnisses (*working memory*). Hier werden gerade wahrgenommene Inhalte für Sekunden bis Minuten gespeichert. Der Hippokampus wird erst dann benötigt, wenn bestimmte Informationen mittel- bis langfristig im Gedächtnis gespeichert werden sollen. Dies wird als Langzeitpotenzierung (LTP) bezeichnet und wird im nächsten Abschnitt erläutert.

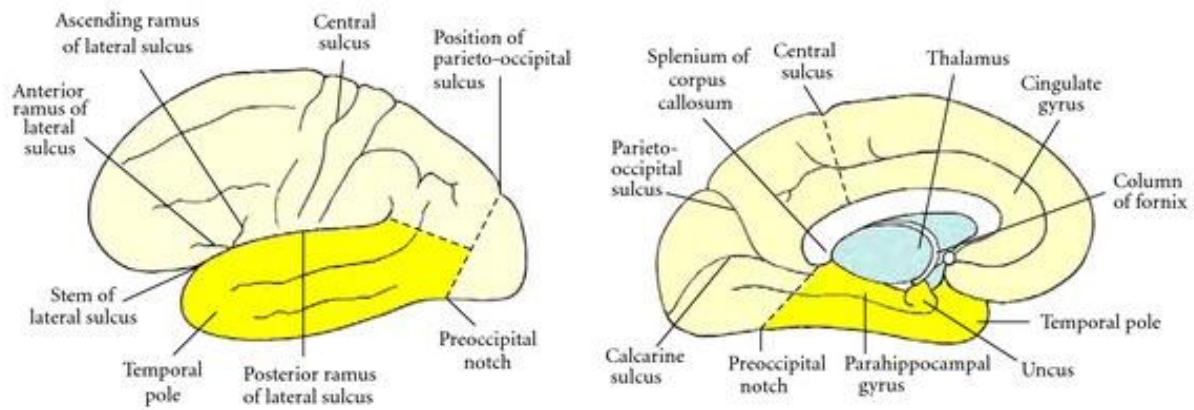


Abbildung 1: Grenzen des Temporallappens und Positionen der großen Sulci und Gyri und anderer anatomischer Landmarken der lateralen und medialen Oberflächen der linken Hirnhälfte (Kiernan, 2012).

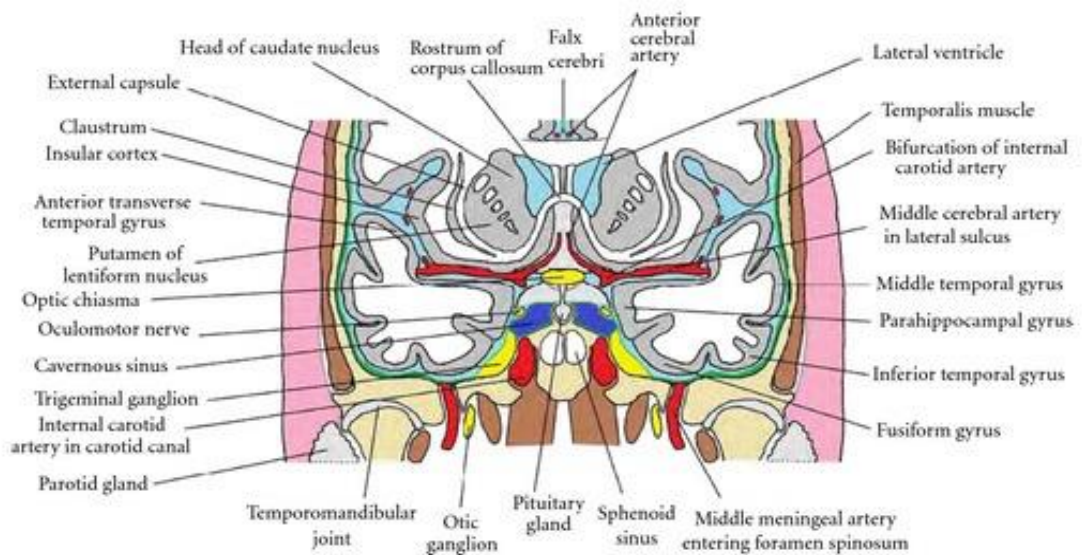


Abbildung 2: Anatomische Darstellung des Temporallappens in einem schematischen Koronarschnitt durch den Temporalpol, vor der Amygdala, dem Hippokampus und dem Temporalhorn (Kiernan, 2012).

2.1.2. Der Hippokampus

Der Hippokampus ist der medial gelegene Abschnitt des Telencephalons und besteht aus dem Subiculum, dem Gyrus dentatus sowie dem Cornu Ammonis, auch Ammonshorn genannt.

Da der mediale entorhinale Kortex (MEC) in enger Beziehung zum Hippokampus steht, bilden die beiden Strukturen eine funktionelle Einheit, die als sogenannte Hippokampusformation bezeichnet wird und die zugehörige weiße Substanz beinhaltet, insbesondere die Fimbrien, deren Fasern sich in den Fornix fortsetzen. Der mediale entorhinale Kortex lässt sich weiter unterteilen in die Regio entorhinalis und die Regio perirhinalis (Fogwe *et al.*, 2022).

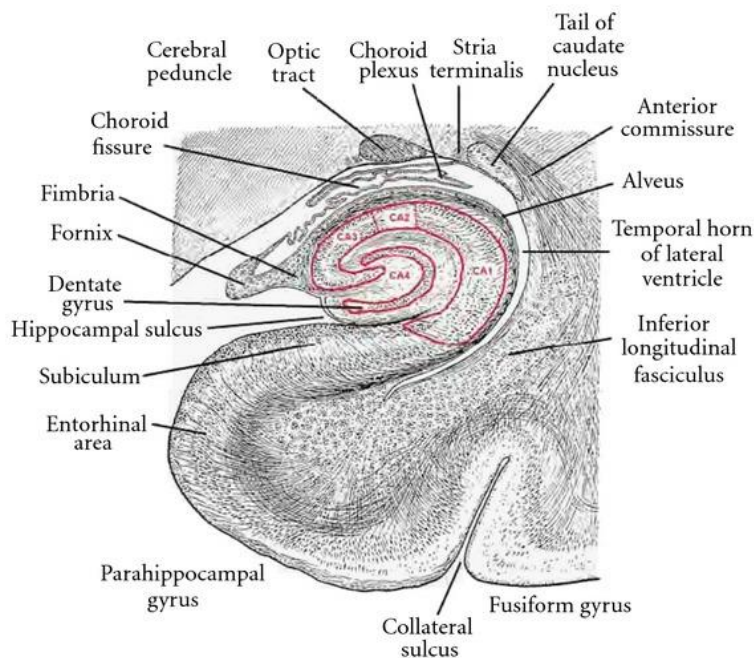


Abbildung 3: Querschnitt durch den Hippokampus und Gyrus dentatus mit Aderhautfissur und unterem Horn des Seitenventrikels. Der Gyrus dentatus und die CA1-4 Bereiche (von Cornu Ammonis) des Hippokampus sind rot umrandet (modifiziert von (Edinger, 1900)) (Kiernan, 2012).

Der Hippokampus liegt beiderseits am Boden der Seitenventrikel des Temporallappens und ähnelt in seinem Aussehen einem Seepferdchen, da er eine gebogene wurmartige Form hat. Seine verschiedenen Untereinheiten – Subiculum, Ammonshorn (Cornu ammonis) und Gyrus dentatus bestehen wie der übrige Kortex sämtlich aus plattenartigen Schichten von Nervenzellen. Allerdings besteht der Hippokampus nur aus drei Schichten

und nicht aus den typischen sechs Schichten des Isokortex, auch Neokortex genannt („Neos“ ist griechisch und bedeutet „jung, neu, ungewöhnlich“).

Deswegen trägt der Hippokampus auch den Namen „Allokortex" („Allos“ stammt aus dem Griechischen und bedeutet „ein anderer“). Der Allokortex weist wenige, höchstens vier Schichten auf und ist anders organisiert als der bei Säugetieren und Mensch vorherrschende sechsschichtige Neokortex.

Die Assoziationsfasern verbinden alle Teile der Großhirnrinde mit dem Gyrus dentatus und dem Subiculum des Parahippokampus, die ihrerseits bis zum Gyrus dentatus vorstehen.

Die größte efferente Projektion des Subiculums und des Hippokampus verläuft durch den Fornix zum Hypothalamus. Die Aderhautfissur (*choroid fissure*) trennt neben den Fimbrien den Temporallappen vom Nervus opticus, Hypothalamus und Mittelhirn (Mesencephalon) (Hitier *et al.*, 2014; Fogwe *et al.*, 2022).

Zusammen mit anderen Gehirnstrukturen, wie der Amygdala und dem Hypothalamus formt der Hippokampus das limbische System, welches die primitiven physiologischen Funktionen reguliert. Sie gehören zu den „ältesten, tiefen und primitiven“ Teilen des Gehirns, welche auch als Archikortex bekannt sind (Brandt *et al.*, 2005).

Der entorhinale Kortex projiziert über den Tractus perforans auf die Körnerzellen des Gyrus dentatus. Deren Axone, die Moosfasern, ziehen zu den Pyramidenzellen des Feldes CA3 (*Cornu ammonis 3*, Ammonshorn). Diese wiederum senden die Informationen über die Schaffer-Kollateralen zu den CA1-Pyramidenzellen, welche zurück zum entorhinalen Kortex projizieren. Bei diesem Schaltkreis handelt es sich um ein rein exzitatorisches (erregendes) Netzwerk. Während des Kreisens der Erregung ändern sich die Eigenschaften der Pyramidenzellen im Sinne der Langzeitpotenzierung. Der Verlust von Synapsen und Nervenzellen in diesem Erregungskreis (zuerst im entorhinalen Kortex, später auch im Ammonshorn) kann zu Gedächtnisstörungen führen: so wird dieser für die Frühsymptome der Alzheimer-Krankheit verantwortlich gemacht (Nakajima *et al.*, 1991; Lehmann *et al.*, 2000).

Der Hippokampus spielt wegen seiner bekannten Gedächtnisfunktion eine Rolle bei diversen Funktionen wie der Raumorientierung, dem Gleichgewichtssinn und der Wegintegration.

Raumorientierung und Navigation „erfordern sensorischen Input hauptsächlich aus dem vestibulären und visuellen System“, welche die beiden Haupteingänge in den Hippokampus darstellen (Abbildung 4). Den vestibulären Input erhält dieser „aus dem entorhinalen Kortex, der im Tractus perforans verläuft und überwiegend in der vorderen Hippokampusformation verarbeitet wird“. Die visuellen Informationen hingegen werden „im hinteren Hippokampusteil integriert“ (Hüfner *et al.*, 2011b; Hüfner *et al.*, 2011a).

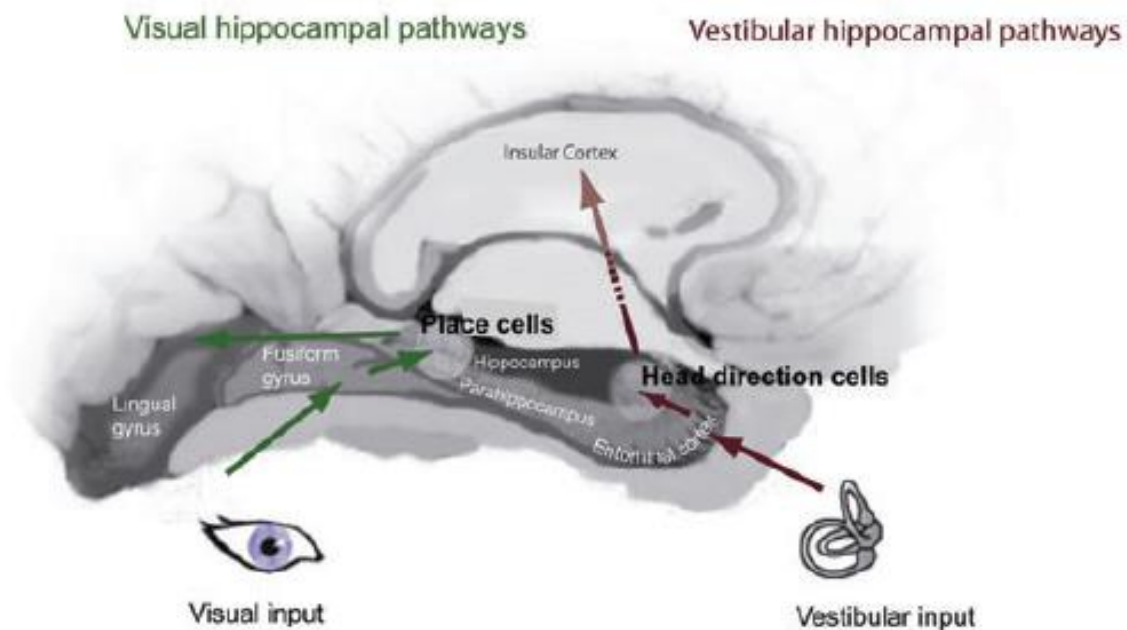


Abbildung 4: Schematische Darstellung der hippocampalen Formation in der Sagittalebene in der medialen Ansicht. In der Zeichnung ist die getrennte Verarbeitung von vestibulärem Input im anterioren Bereich und visueller Information im hinteren Teil der hippocampalen Formation dargestellt (Hüfner *et al.*, 2011b).

Werden beide Hippokampi entfernt, so wie bei dem Patienten Henry Gustav Molaison (1926–2008), der als H.M. in die Fachliteratur einging, so kommt es zu einer anterograden Amnesie, es kann also kein neues Wissen dauerhaft abgespeichert werden. Die Amnesie betrifft die Speicherung von neuer Information im deklarativen Gedächtnis. Das motorische Gedächtnis, also z.B. Finger- und Bewegungsfertigkeiten, sind nicht betroffen (Tsanov and O'Mara, 2015; Winter, 2018).

In einer Studie um Pandya wurde sein Orientierungssinn folgendermaßen beschrieben: "auch den Weg zur Toilette konnte er nicht mehr finden, und er schien sich an nichts von den alltäglichen Ereignissen seines Krankenhauslebens zu erinnern." Zudem bestand neben der anterograden Amnesie eine „teilweise retrograde Amnesie, insofern als er sich weder an den Tod eines Lieblingsonkels drei Jahre zuvor noch an irgendetwas aus der Zeit im Krankenhaus erinnerte, sich aber an einige triviale Ereignisse erinnern konnte, die kurz vor seiner Einlieferung ins Krankenhaus stattgefunden hatten.“ Seine frühen Erinnerungen waren hingegen „lebendig und intakt“. Die Gedächtnisstörung von Molaison besserte sich bis zu seinem Tode im Jahre 2008 nicht (Pandya, 2018).

Dem Hippokampus kommt die wichtige Funktion der Langzeitpotenzierung (LTP) zu. Sie ist für den Übergang von Inhalten vom Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis wesentlich. Das Prinzip der LTP beruht darauf, dass Neurone, die häufig zeitgleich aktiv sind, eine vermehrte Bildung von Aktionspotenzialen aufweisen und durch die geöffneten Rezeptor-

ren bestimmte Ionen einströmen, was zu einer Leitfähigkeitserhöhung führt. Somit verringert sich der synaptische Widerstand und es resultiert eine lang andauernde Verstärkung (*long-term potentiation*) der synaptischen Übertragung eines Neurons (Palacios-Filardo and Mellor, 2019).

Der sogenannte Theta-Rhythmus bildet zudem die Voraussetzung für die LTP. Es handelt sich hierbei um gleichförmige Schwingungen mit einer Frequenz von 3-10 Hertz im hippocampalen CA1-Areal. Diese Strukturen dirigieren wie eine Art zellulärer Taktstock die für die Gedächtnisbildung notwendigen Vorgänge im Hippokampus. Vereinfacht gesagt, feuern die Neuronen im Hippokampus also im Gleichtakt, bis zu zehn Mal pro Sekunde. Dieses Signal lässt sich im EEG als Theta-Wellen ableiten. (Dannenberg *et al.*, 2015)

In der kürzlich durchgeführten Studie von Leung und Law wurde bestätigt, dass die LTP unter physiologischen Bedingungen Theta-Phasen-abhängig auftritt. Hierfür wird die prä-synaptische Aktivität mit der oszillierenden postsynaptischen Depolarisation gekoppelt. Ortszellen enthalten ebenfalls intrinsische Membranpotential-Oszillationen und sind deshalb hervorragend geeignet für die LTP.

Eine Störung der Theta-Oszillation oder der LTP kann das Gedächtnis bei verschiedenen neurologischen Störungen wie Epilepsie und Alzheimer-Krankheit beeinträchtigen. So hat man bei einigen neurologischen Erkrankungen, u.a. auch bei der Temporallappenepilepsie, eine Unterbrechung der Theta-Oszillationen und demnach eine gestörte LTP beobachtet. Da die LTP zur Gedächtniskodierung beiträgt, könnten daraus gestörte Gedächtnisfunktionen resultieren (Leung and Law, 2020).

2.2. Das vestibuläre System

Das vestibuläre System hat wichtige sensorische Funktionen, die zur Wahrnehmung von Selbstbewegung, Kopfposition und räumlicher Orientierung in Bezug auf die Schwerkraft beitragen. Neben den sensorischen Funktionen gehören auch motorische wie die Stabilisierung des Blickes, des Kopfes und der Haltung zum Vestibularsystem.

Auch unser Gleichgewicht wird vom vestibulären System gesteuert, das in einen peripheren und einen zentralen Teil unterteilt werden kann. Der periphere Teil umfasst Strukturen im Innenohr, die als Labyrinth bezeichnet werden und aus drei halbkreisförmigen Bogenmägen (dem horizontalen, vorderen und hinteren Gang) und zwei Makulaorganen, Sacculus und Utriculus, besteht (Abbildung 5). Das Labyrinth ist mit Endolymphe gefüllt und

enthält spezialisierte Sinneszellen, die sog. Haarzellen, die physische Bewegung in neurale Impulse umwandeln. Dadurch werden kontinuierlich Informationen über die Bewegungen und die Position von Kopf und Körper über den Vestibularnerv an zentrale Strukturen gesendet.

Zu den zentralen Strukturen gehören die vier Haupt-Vestibulariskerne (Nucleus vestibularis superior, vestibularis lateralis, vestibularis medialis und vestibularis inferior), das Kleinhirn sowie somatosensorische Kortizes.

Die Vestibulariskerne haben umfangreiche Verbindungen zu Hirnstamm- und Kleinhirnstrukturen, in ihrer Gesamtheit bilden sie den ipsilateralen Hirnstamm-Vestibular-Kern-Komplex (VNC). Die Vestibulariskerne erhalten sensorische Informationen aus den Bogengängen und den Makulaorganen und innervieren direkt Motoneurone im Rückenmark, die extraokulare, zervikale und posturale Muskeln steuern.

Das vestibulospinale System lässt sich in das mediale und das laterale aufteilen: Der mediale Vestibulospinaltrakt zieht beidseits in das mediale Vorderhorn des Rückenmarks und reguliert dort die Kopfposition durch reflektorische Aktivierung der Halsmuskulatur als Reaktion auf die Stimulation der Bogengänge infolge einer Kopfbewegung.

Die Neuronen im lateralen vestibulären Kern sind der Ursprung des lateralen Vestibulospinaltraktes. Auch er verläuft zu den Vorderhörnern im Rückenmark und steuert die proximale Extremitätenmuskulatur. Wenn die Makulaorgane eine Abweichung von der aufrechten Haltung oder dem stabilen Gleichgewicht detektiert haben, werden infolgedessen die Extensoren aktiviert, um diese Abweichung auszugleichen (Fukushima, 1997; Nathan *et al.*, 1996; Barmack, 2003).

Diese genannten Leistungen des vestibulospinalen Systems sind besonders wichtig für die Blickstabilisierung und die Kopf- und Körperhaltung während der Bewegung (Purves *et al.*, 2004; Carleton and Carpenter, 1984).

Wie auch die vestibulären Kerne liefert die *Formatio reticularis* Informationen an das Rückenmark, mit dem Ziel, die Körperhaltung und die Körperstabilität aufrechtzuerhalten. Die *Formatio reticularis* ist ein komplexes Netzwerk von Schaltkreisen im Hirnstamm. Die Neuronen innerhalb der retikulären Formation haben viele unterschiedliche Funktionen, darunter die Koordination der Augenbewegungen, die sensorisch-motorischen Reflexe und die Koordination von Rumpf- und Extremitätenbewegungen.

Die beiden Vestibulospinaltrakte gewährleisten durch direkte Projektionen auf das Rückenmark eine schnelle Kompensationsreaktion auf jede vom Vestibularorgan erkannte

Abweichung vom Gleichgewicht oder der Haltung. Die retikuläre Formation hingegen wird von anderen motorischen Zentren im Hypothalamus, im Hirnstamm oder in der Großhirnrinde gesteuert. Man kann also festhalten, dass sie für die Stabilisierung der Körperhaltung während einer fortlaufenden willkürlichen Bewegung verantwortlich ist (Fregosi *et al.*, 2017; Nathan *et al.*, 1996).

Während die Rezeptor-Haarzellen in den Bogengängen auf Rotationsbeschleunigungen des Kopfes reagieren, nehmen der Utrikulus und Sacculus (zusammen als "Otolithen" bezeichnet) Linearbeschleunigungen wahr (Smith, 1997).

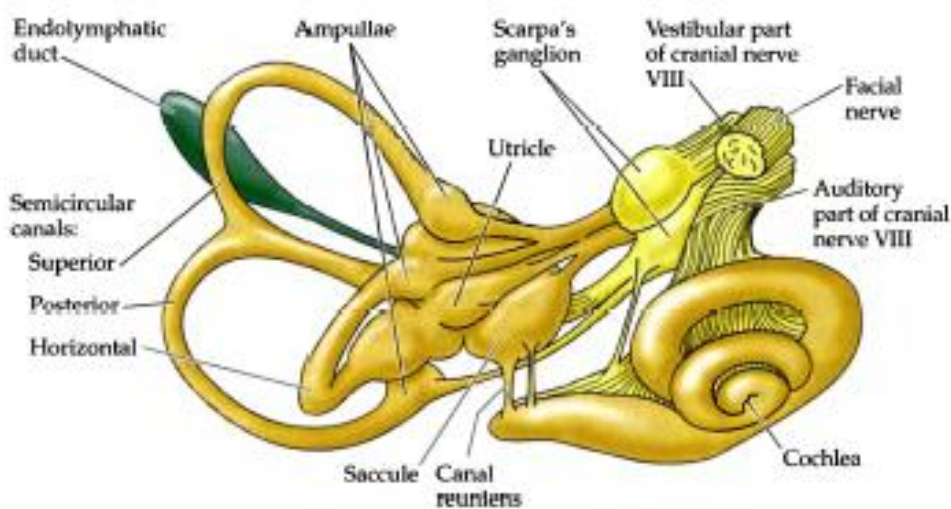


Abbildung 5: Das Labyrinth und seine Innervation (Purves *et al.*, 2004).

Forschungen sowohl an Tieren als auch an Menschen haben die Rolle des vestibulären Systems für die Kognition aufgezeigt (Smith *et al.*, 2010): Es betrifft die Selbstbewegungswahrnehmung, die Körperwahrnehmung, die räumliche Navigation, das räumliche Lernen, das räumliche Gedächtnis und das Objekterkennungs-Gedächtnis (Zheng *et al.*, 2004; Angelaki and Cullen, 2008; Zheng *et al.*, 2006; Baek *et al.*, 2010; Smith, 2012; Besnard *et al.*, 2012).

Man könnte meinen, dass diese intrazeptiven Informationen für die Navigation im Hellen nicht notwendig sind, da sie überwiegend auf visuellen Hinweisen beruht. Allerdings fand man in Studien heraus, dass Menschen mit beidseitiger vestibulärer Dysfunktion bei virtuellen Navigationsaufgaben beeinträchtigt sind. Dies lässt vermuten, dass vestibuläre Signale auch in rein visuellen Umgebungen für die Navigation notwendig sind (Brandt *et al.*, 2005).

Es lässt sich zusammenfassen, dass das vestibuläre System einen wichtigen Beitrag zu der räumlichen Orientierung und zur Navigation leistet, indem es an der Informationserzeugung der Kopfbewegungen beteiligt ist. Genauer gesagt sind die halbkreisförmigen Bogengänge für die Kopfbewegungs-Signalerzeugung notwendig, während die Otolithenorgane die Stabilität dieser Informationen unterstützen (Yoder and Taube, 2014).

Bland und Oddie fanden in ihrer Studie heraus, dass vestibuläre Läsionen den oben beschriebenen Theta-Rhythmus des Hippokampus dämpfen können. Anders formuliert tragen vestibuläre Signale über ihre Beteiligung am hippokampalen Theta-Rhythmus zur Navigation bei (Bland and Oddie, 2001).

Man untersuchte die Auswirkungen von bilateralen peripheren vestibulären Läsionen an Ratten: die läsierten Ratten wiesen im Vergleich zu nicht-läsierten Ratten zum einen eine geringere Leistung, als auch eine niedrige Frequenz der Theta-Oszillationen auf. Zwar tragen vestibuläre Signale zur Erzeugung des Theta-Rhythmus bei, jedoch erhält dieser neben den vestibulären auch sensorische Informationen wie Kopfbewegungssignale und propriozeptive Informationen. All diese genannten Inputs sind für das räumliche Vorstellungsvermögen wichtig (Russell *et al.*, 2006; Vertes *et al.*, 2004).

Ratten mit Vestibularisläsionen schnitten im Labyrinth genauso schlecht ab wie Ratten mit Hippokampus-Läsionen, aber Tiere mit kombinierten vestibulär-hippokampalen Läsionen schnitten nicht schlechter ab als beide Läsionen allein, was darauf hindeutet, dass der vestibuläre Beitrag zur räumlichen Leistung über die Hippokampus-Kreisläufe ankommen kann (Allen *et al.*, 2007).

In früheren Untersuchungen zur strukturellen und funktionellen Konnektivität konnten einige vestibulo-hippokampale Verbindungen gefunden werden. Es wurden vier verschiedene Wege vorgeschlagen (Abbildung 6), um vestibuläre Informationen an diejenigen kortikalen Zentren, die an der Kognition beteiligt sind, zu übertragen:

(1) der vestibulo-thalamo-kortikale Weg

(2) der Kopfrichtungsweg: ein Weg vom dorsalen tegmentalen Kern über den lateralen mammillären Kern, den anterodorsalen Kern des Thalamus, zum entorhinalen Kortex

(3) der Theta-Weg: ein Weg vom Tegmentum über das mediale Septum zum Hippokampus

(4) ein möglicher Weg über das Kleinhirn und den ventralen lateralen Kern des Thalamus (vielleicht zum parietalen Kortex) (Smith *et al.*, 2005; Smith, 1997; Hübner *et al.*, 2007; Hitier *et al.*, 2014).

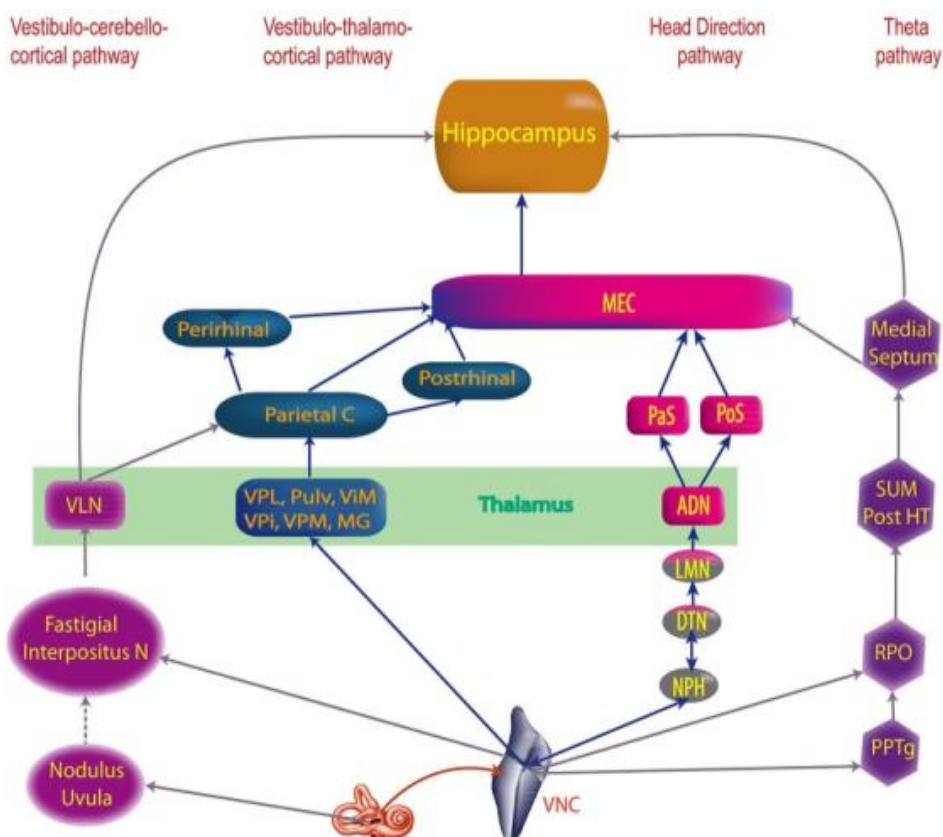


Abbildung 6: Die vier wichtigsten Verbindungen zwischen dem vestibulären System und der hippocampalen Formation (Hitier *et al.*, 2014).

In früheren Studien an Affen wurden mindestens fünf kortikale Regionen identifiziert, in denen die vestibulären Informationen abgebildet werden: der parietale und der somatosensorische Kortex, der parieto-insuläre vestibuläre Kortex (PIVC), sowie motorische und temporale Kortices. Darüber hinaus ließen sich vestibulär-bezogene Signale auch in ausgedehnteren Regionen, einschließlich der motorischen und prämotorischen Regionen und der frontalen Augenfelder finden. Die meisten dieser Regionen erhalten die vestibulären Projektionen über den Thalamus. Die Neuronen in den oben genannten kortikalen Be-

reichen reagieren auf die Bewegung des Kopfes und erhalten konvergierenden vestibulären, visuellen und somatosensorischen Input (Grüsser *et al.*, 1990b, 1990a; Guldin *et al.*, 1992; Meng *et al.*, 2007; Fukushima, 1997).

2.3. Hippokampo-vestibuläre Achse

Mittlerweile weiß man, dass es in der Hippokampalregion spezialisierte Zellen gibt, die mit dem Orientierungssinn zusammenhängen: Orts- und Gitterzellen, sowie konjunktive Gitterzellen, Kopfrichtungszellen, Geschwindigkeitszellen und Grenzzellen im Hippokampus und im medialen entorhinalen Kortex (MEC). Die beiden erstgenannten Zellarten stellen über ein Koordinatensystem die räumliche Lage dar. Der zuerst erforschte Zelltyp sind die sog. Ortszellen, spezielle positionskodierende Neurone. Im Jahre 2014 wurde der Nobelpreis an John O'Keefe sowie May-Britt und Edvard Moser für die dahingehende Forschung verliehen.

Sie identifizierten die Zellen durch die Aufzeichnung der neuronalen Aktivität bei neurochirurgischen Patienten, die eine virtuelle Navigationsaufgabe durchführten (Kandel, 2014). Die Ortszellen feuern, sprich sie entladen sich selektiv, wenn sich ein Proband an einer bestimmten Stelle im Raum befindet (vgl. Abbildung 7A).

Bei Untersuchungen des MEC fand man weitere Zellen mit unterschiedlichen Antworteigenschaften. Die bekanntesten davon sind die Gitterzellen; sie wurden im Jahre 2005 entdeckt. Sie verarbeiten die Ortsinformation, indem sie gewisse Orte in einem gitterförmigen Raster aus Dreiecken abbilden, das die Umgebung abdeckt. Ihre räumlichen Felder wiederholen sich periodisch in einem hexagonalen Muster. Die Gitterzelle feuert orientierungsabhängig, wenn sich der Proband an einem von mehreren Stellen im Raum befindet, die das dreieckige Gitter bilden (vgl. Abbildung 7B).

Gitterzellen lassen sich besonders häufig in der Schicht II des MEC, aber auch in geringeren Mengen in tieferen MEC-Schichten und im angrenzenden Prä- und Parasubikulum finden (Eichenbaum and Cohen, 2014; Schiller *et al.*, 2015).

In einer Studie, in der funktionelle MRT-Untersuchungen (fMRI) mit Multi-Voxel-Analyse sowie Virtual Reality (VR) kombiniert wurde, konnten Hinweise für die Existenz von Gitterzellen im entorhinalen Kortex bzw. im Gyrus parahippokampalis, gefunden werden (Bellmund *et al.*, 2016). Zwar werden die beiden Begriffe oft synonym verwendet, genauer

beschrieben ist der entorhinale Kortex jedoch die Rindenschicht, die den Gyrus parahippocampalis überzieht.

Während die Teilnehmer sich in einer mithilfe von VR konstruierten Stadt verschiedene Richtungen zwischen den Gebäuden vorstellten, wurde eine fMRI-Untersuchung bei ihnen durchgeführt. Zudem wurde eine repräsentative Ähnlichkeitsanalyse durchgeführt, die die Aktivierungsmuster über Voxel hinweg vergleicht, um neuronale Ähnlichkeit zu schätzen bzw. die Muster der Gehirnaktivität zu vergleichen.

Im entorhinalen Kortex konnte man in dieser Analyse ein sechseckiges Aktivitätsmuster detektieren, was charakteristisch ist für Gitterzellen. Somit wurden Rückschlüsse auf das Vorhandensein von Gitterzellen im entorhinalen Kortex gezogen (Bellmund *et al.*, 2016).

In einer anderen Forschungsarbeit konnte gezeigt werden, dass die räumliche Organisation der Gitterzellen-Aktivität bei schnelleren Laufgeschwindigkeiten stärker ausgeprägt ist als bei langsamen Laufgeschwindigkeiten. Dies wurde in einem Experiment mit Ratten herausgefunden, die eine Virtual-Reality Umgebung nach Nahrung absuchten (Doeller *et al.*, 2010).

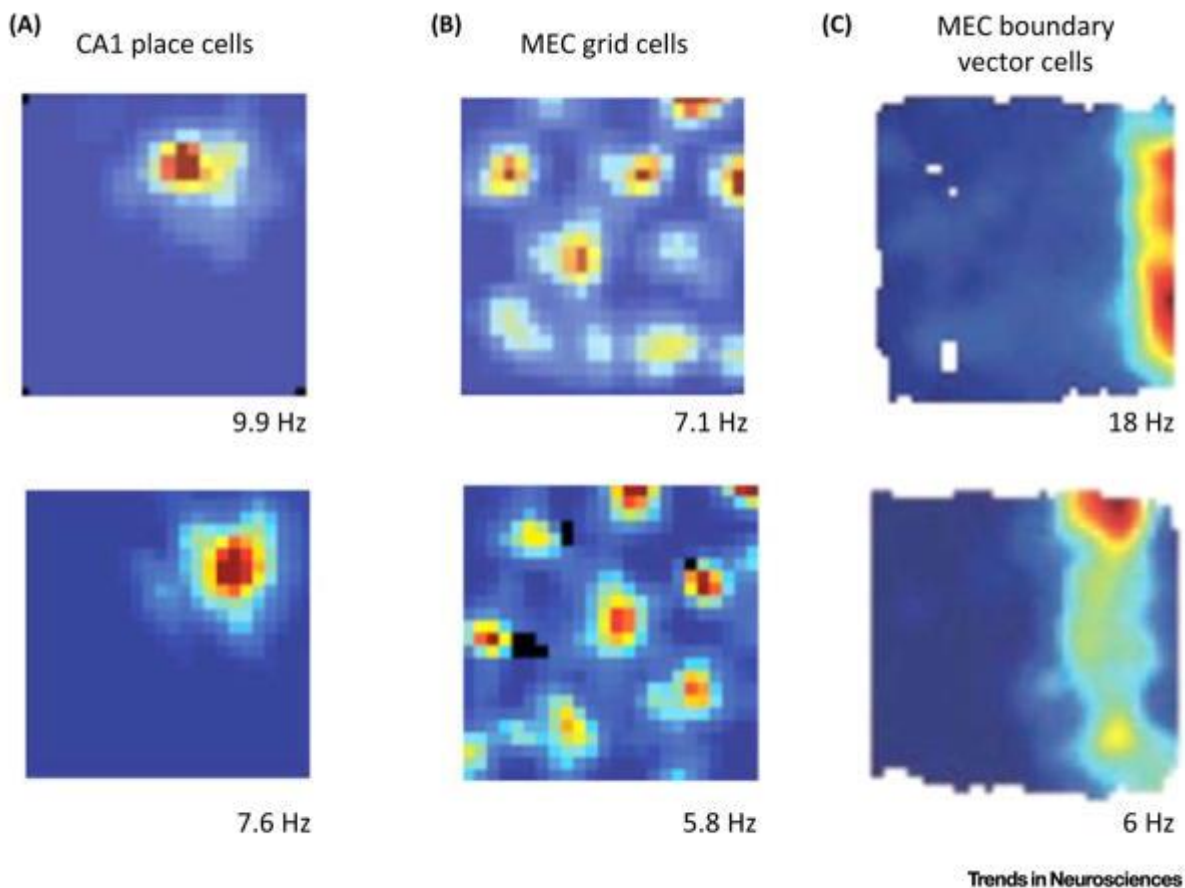


Abbildung 7: Signaleigenschaften der Zelltypen: Ratten suchten in einer quadratischen Umgebung nach Futter. Immer wenn ein Ausschlag (Spike) auftritt, wird der Aufenthaltsort des Tieres aufgezeichnet. Die Wärmebildkarte zeigt die Aktivität einer bestimmten Zelle in Abhängigkeit vom Standort. Die Farbskala reicht von dunkelblau (keine Aktivität) bis rot (maximale Aktivität). (A) CA1-Ortszellen [17]. (B) MEC-Layer-II-Gitterzellen. (C) MEC-Grenzvektor-Zellen (Sanders *et al.*, 2015).

Neben den Orts- und Gitterzellen ließen sich schließlich noch folgende andere Zelltypen finden: konjunktive Gitterzellen, Kopfrichtungszellen, Geschwindigkeitszellen und Grenz-zellen (Abbildung 7 (C)). Mithilfe der konjunktiven Gitterzellen können die Repräsentation der räumlichen Position während der Bewegung aktualisiert werden, indem diese Zellen Positions- und Richtungsinformationen integrieren bzw. verarbeiten. Das Wort „conjunge-re“ stammt aus dem Lateinischen und bedeutet „verbinden“. Es werden demnach sowohl Positions- als auch Richtungsinformationen miteinander verbunden.

Die Kopfrichtungszellen erfassen Richtungsbewegungen des Kopfes. Dabei reagiert jede Zelle spezifisch auf eine bestimmte Orientierung des Kopfes, sodass sich eine Art Kompass bildet, wenn man alle Kopfrichtungszellen zusammen betrachtet.

Die Geschwindigkeitszellen zeichnen sich durch eine positive, lineare Reaktion auf die Laufgeschwindigkeit aus.

Die zuletzt genannten Grenzzellen „feuern“, d.h. sie geben ein Signal ab, wenn sich der Proband in der Nähe einer Wand oder eines Randes einer Umgebung befindet (Sargolini *et al.*, 2006; Taube, 2007; Taube *et al.*, 1990; Peyrache *et al.*, 2015; Kropff *et al.*, 2015).

Der Hippokampus erhält kortikalen Input von zwei Hauptbahnen: dem medialen entorhinalen Kortex (MEC) und dem lateralen entorhinalen Kortex (LEC):

Der MEC übermittelt hochspezifische räumliche Informationen an den Hippokampus in Form von Gitterzellen, Grenzzellen und Kopfrichtungszellen, er erhält also überwiegend visuelle Inputs in Form von orts- und richtungsabhängigen Feuermustern vom dorso-lateralen als auch dorsoanterioren Thalamus. Im dorsokaudalen MEC wurden korrelierend dazu die entorhinalen Gitterzellen entdeckt.

Die Informationen aus dem LEC sind hingegen sensorischer Herkunft überwiegend aus dem perirhinalen, piriformen und insularen Kortex. Subkortikal erhält der LEC den stärksten Input von der Amygdala und den olfaktorischen Strukturen (Abbildung 8). Einige Studien haben gezeigt, dass LEC-Neurone auf Items wie Gerüche, Bilder oder Ansichten von (dreidimensionalen) Objekten reagieren und dadurch auch zur Ermittlung der aktuellen Position beitragen.

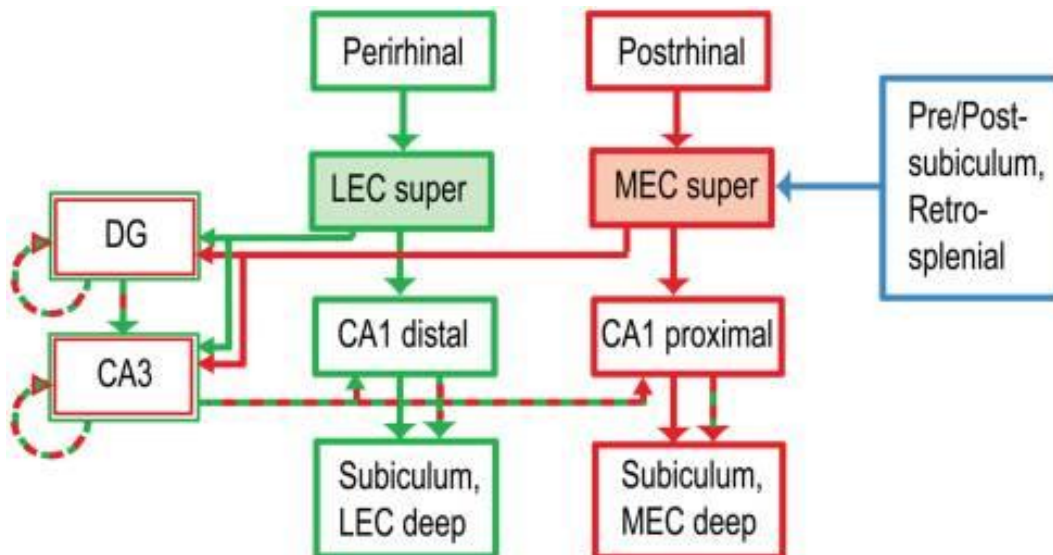


Abbildung 8: Anatomische Aufteilung der kortikalen Eingänge zum Hippokampus (Burwell, 2000). Der LEC erhält den größten Input vom perirhinalen Kortex, einem Teil der ventralen ("was"-) Bahn des Gehirns. Der MEC erhält Input vom postrhinalen (parahippokampalen) Kortex, einem Teil des dorsalen ("wo") Pfads. Der MEC erhält zudem wichtige räumliche Inputs vom präsubikulären, postsubikulären und retrosplenialen Kortex, die alle eine stärkere räumliche Komponente aufweisen als der postrhinale Kortex (Knierim, 2006). Die Projektionen von LEC und MEC zum CA1 bleiben entlang der transversalen (proximal-distalen) Achse des Hippokampus aufgeteilt, während die Projektionen zum DG und CA3 auf die gleichen anatomischen Regionen konvergieren. (Der Einfachheit halber wurden einige anatomische Verbindungen aus diesem Diagramm ausgeschlossen. super: oberflächliche Schichten II und III, die Eingänge zum Hippokampus. deep: tiefe Schichten V und VI, die Rückmeldungen vom Hippokampus erhalten).

Vereinfacht kann man festhalten, dass der MEC Teil des dorsalen („wo“) Datenstroms ist, wohingegen der LEC Teil des ventralen („was“) Verarbeitungsstroms ist. Beide Datenströme erreichen den Hippokampus, wo die einzelnen Informationen miteinander verknüpft und verarbeitet werden. Der Hippokampus trägt demnach entscheidend zum episodischen Gedächtnis bei, indem die kontextspezifischen Informationen „Objekt“ mit dem „Ort“ verbunden werden (Kerr *et al.*, 2007; Deshmukh and Knierim, 2011).

Vom Hippokampus aus projizieren die MEC- und LEC-Inputs reziprok (wechselseitig) in den parahippokampalen Kortex. Das Feuermuster von Hippokampusneuronen spiegelt also eine Kombination aus räumlichen und zeitlichen Informationen kombiniert mit kürzlichen Erfahrungen wider (Naber *et al.*, 2001; Neunuebel and Knierim, 2012; Kitamura *et al.*, 2014).

Durch ständig laufende Oszillationen wird eine Zeitskala definiert und hilft bei der Organisation, sprich der zeitlichen Einordnung dieser Kodierung. Der Theta-Rhythmus gehört als wichtigster Taktgeber zu diesen Oszillationen.

Wie bereits erwähnt, spielt der Hippokampus für unser episodisches Gedächtnis eine entscheidende Rolle. Diese beruht wiederum auf der Assoziation bzw. Dissoziation von Objekten und Orten zu einem bestimmten zeitlichen Rahmen und ist vermutlich auf die komplizierte Organisation des Temporallappens zurückzuführen (Burgess *et al.*, 2002; Gupta *et al.*, 2012; Lisman and Jensen, 2013).

2.4. Die Temporallappenepilepsie

Die Epilepsie ist eine weit verbreitete neurologische Erkrankung, die 0,6-1,5% der Bevölkerung oder etwa 50 Millionen Menschen weltweit betrifft. Von diesen 50 Millionen Menschen leben 80% in den Entwicklungsländern (Leonardi and Ustun, 2002).

Bei bis zu 3% der Weltbevölkerung tritt im Laufe des Lebens mindestens ein epileptischer Anfall auf.

Die Wahrscheinlichkeit, an einer Epilepsie zu erkranken, ist im ersten Lebensjahrzehnt und nach dem 60. Lebensjahr am höchsten, wobei die Raten bei Männern in der Regel höher sind (Meldrum and Bruton, 1992).

Ausgelöst wird ein epileptischer Anfall durch vorübergehende synchrone Entladungen zahlreicher Neuronen (Nervenzellverbände), was zu unwillkürlichen Funktionsstörungen führt. Durch die exzessive Entladung kommt es zu einer Potentialsummierung, die man im EEG ableiten kann. Die Erscheinungsformen sind dabei sehr vielfältig. Charakteristisch für die Erkrankung ist ihr paroxysmales (anfallsartiges) Auftreten.

Sind die Entladungen (zunächst) auf einzelne Hirnanteile begrenzt bzw. gehen sie von einem bestimmten begrenzten Bereich des Gehirns aus, spricht man von einem fokalen epileptischen Anfall. Sie können sich allerdings auch auf mehrere Teile des Gehirns oder auf das gesamte Gehirn ausbreiten. Anhand der Symptome des jeweiligen epileptischen Anfalls können Rückschlüsse auf den Ursprungsort im Gehirn gezogen werden. Fokale Epilepsien können mit einer Beeinträchtigung des Bewusstseins oder auch ohne diese auftreten.

Die fokalen Epilepsien werden in läsionelle und nicht-läsionelle (früher: kryptogen) aufgeteilt.

Neben der fokalen Epilepsie gibt es noch die genetisch generalisierte Epilepsie, „bei der beide Hirnhemisphären betroffen sind. Aufgrund einer sehr schnellen Propagation lassen sich die Netzwerke schwer eingrenzen“ (Schmitt *et al.*, 2020).

Die generalisierte Epilepsie wird nicht näher beschrieben werden, da sich die Dissertation ausschließlich mit der fokalen Epilepsie des Temporallappens befasst.

Bei der TLE (Temporallappenepilepsie) handelt es sich um die häufigste Form der fokalen Epilepsie. Sie kann unterschiedliche Auswirkungen auf die Gehirnfunktionen haben, je nachdem, welche Gehirnregionen genau betroffen sind. Jedoch weiß man sicher, dass die TLE z.B. die räumliche Orientierung negativ beeinflusst, da die Funktionsstörungen in den gedächtnis- und orientierungsrelevanten Bereichen des medialen Temporallappens auftreten, nämlich im Hippokampus und im entorhinalen Kortex.

Der partielle Untergang von Neuronen im Hippokampus ist in der Regel ein Merkmal der TLE, woraus ein kognitives Defizit resultiert, nämlich die episodische Gedächtnisstörung. (Thom, 2014; Duan *et al.*, 2020; Graham and Gaffan, 2005; Lin *et al.*, 2012; Meyer *et al.*, 2010; Bell *et al.*, 2011; Kuhn *et al.*, 2018; Whelan *et al.*, 2018; Cavazos and Cross, 2006). Für die TLE ist z.B. typisch, dass epigastrische Auren von oralen und manuellen Automatismen (automotorischer Anfall) gefolgt sind (Henkel *et al.*, 2002). Zudem zeigt sich der Alltag der Patienten wegen der Unvorhersehbarkeit der Anfälle sehr eingeschränkt, beispielsweise ist das Fahren eines Autos oder Fahrrads oder die Ausübung bestimmter Tätigkeiten stark limitiert (Wieser, 2004; Wiebe *et al.*, 2001; Jardim *et al.*, 2012).

Die Hippokampussklerose (HS) ist die häufigste Ursache für pharmakoresistente fokale Epilepsien (d.h. mesiale Temporallappen-Epilepsie mit Hippokampus-Sklerose; mTLE-HS) (Blümcke *et al.*, 2012; Meyer *et al.*, 2010).

Der größte Teil unseres Verständnisses der Pathophysiologie der MTLE (mesial temporal lobe epilepsy) beruht auf Untersuchungen von Hirngewebe, das chirurgisch von Patienten mit therapieresistenter und einseitiger MTLE gewonnen wurde: Eine histologische Untersuchung dieser Proben zeigte das charakteristische Muster des segmentalen Neuronenzellverlusts und einer begleitenden Astroglieose (Cendes *et al.*, 2014).

Die Erkrankung „Epilepsie“ ist allgemein gut behandelbar, mehr als 70% der behandelten Patienten erreichen eine langfristige Remission oder Anfallsfreiheit, in der Regel innerhalb von fünf Jahren nach der Diagnose (Boer *et al.*, 2008).

Leider kommt es trotz optimaler Behandlung mit anfallssupprimierenden Medikamenten (Antiepileptika) bei einigen Patienten weiterhin zu epileptischen Anfällen. Insbesondere die Temporallappenepilepsie zählt zu den pharmakoresistenten und damit schwer behandelbaren Epilepsien. Eine Möglichkeit der Behandlung ist ein chirurgisches Vorgehen mit einem sehr guten postoperativen Anfallsverlauf.

„Nach Resektionen im Temporallappen sind 44–80% der Patienten für die nächsten fünf Jahre und 41–49% für die nächsten zehn Jahre anfallsfrei.“ Bei diesen Resektionen wurden „vorwiegend eine anteriore Temporallappenteilresektion, aber auch eine selektive Amygdala-Hippokampektomie“ durchgeführt (Schmitt *et al.*, 2020).

Bei der Mehrheit der Patienten verbesserten sich die epileptischen Anfälle nach einer anterioren temporalen Lobektomie, die eine Resektion des Hippokampus, der Amygdala und des angrenzenden temporalen Neokortex umfasst (Engel, 1992). Dabei wird postuliert, dass die Mechanismen, die der Entwicklung und der Therapieresistenz der MTLE zugrunde liegen, innerhalb des resezierten Gewebes liegen müssen. In einer Langzeitstudie nach temporaler Lobektomie bei einseitiger MTLE waren etwa 65% der Patienten anfallsfrei oder hatten nur Auren (Ergebnis nach Engel Klasse I), und weitere 15% waren in ihrer Anfallshäufigkeit signifikant verbessert (Ergebnis der Klasse II). Die restlichen Patienten hatten seltene epileptische Anfälle (Foldvary *et al.*, 2000; Tisi *et al.*, 2011).

2.5. Beschreibung der untersuchten Fähigkeiten (Pfadintegration, Rotationsgedächtnis und Gleichgewicht)

2.5.1. Räumliche Informationen und deren Verarbeitung – Pfadintegration

Unter dem Begriff „Pfadintegration“ versteht man die Integration von vestibulären, propriozeptiven und visuellen (nur *optic-flow*) Bewegungs- und Beschleunigungssignalen über die Zeit, um die aktuelle Ortsposition und eine Orientierung im Raum in Bezug auf einen Ausgangspunkt zu erhalten. Es werden also interozeptive Informationen verarbeitet. Die Bewegungsinformationen werden somit in Entfernungsinformationen umgewandelt, um die räumliche Orientierung während der Selbstbewegung im Dunkeln aufrechtzuerhalten. Dabei ist eine Reihe von Prozessen beteiligt, die sowohl temporale als auch extratemporale Strukturen betreffen.

Die Fähigkeit zur Pfadintegration lässt sich mithilfe des Dreiecksvervollständigungstests untersuchen (Dordevic *et al.*, 2018; Xie *et al.*, 2017). Es handelt sich um einen komplexen

Test, bei dem unterschiedliche dreieckige Wege auf dem Boden eines Raumes markiert und aktiv abgelaufen bzw. im Rollstuhl sitzend abgefahren werden.

Man testete dabei junge und ältere Erwachsene und stellte zunächst keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen fest, wenn sie mit verbundenen Augen zu Fuß entlang der Wegabschnitte geführt wurden, wenn also sowohl kinästhetische als auch vestibuläre Informationen mit einbezogen wurden. Unter Kinästhesie versteht man die Tiefensensibilität der Muskeln und Gelenke bei einer Bewegung. Beim Bewegungsempfinden hingegen handelt es sich um eine vestibuläre Funktion.

Danach entzog man den Teilnehmern die kinästhetisch-sensomotorische Information, indem man sie mit dem Rollstuhl entlang der Wege schob, sodass sie sich vollständig auf den vestibulären Input verlassen mussten.

Standen ausschließlich die vestibulären Informationen zur Verfügung, erzielten die älteren Probanden schlechtere Leistungen als die jüngeren. Es lässt sich daher vermuten, dass im Alter vestibuläre Leistungen bzw. die Verarbeitung vestibulärer Informationen im Hippokampus reduziert sind (Xie *et al.*, 2017).

Sowohl kognitive als auch sensorische und motorische Mechanismen der Aktualisierung eines zurückgelegten Weges sind essentiell, da sie auf diese Weise die Raumposition bezogen auf den Ausgangspunkt aktualisieren und durch neu eintreffende Informationen, die kontinuierlich verarbeitet werden, eine fortlaufende Schätzung der aktuellen Position ermöglichen. Da die Pfadintegration auf der Wahrnehmung von Geschwindigkeit, Zeit und Beschleunigung basiert, ist sie anfällig für Akkumulationsfehler. So eignet sie sich sehr gut für die Navigation in kleineren Räumen, da die Integrationsfehler exponentiell zur zurückgelegten Strecke zunehmen (Loomis *et al.*, 2001).

In einer anderen Studie untersuchte man die Orientierungsfähigkeit von 18 akuten Schlaganfallpatienten im Dunkeln und verglich die Ergebnisse mit gesunden Kontrollprobanden. Vier von den 18 getesteten Patienten wiesen eine Schädigung der temporoparietalen Verbindung auf. Diese Schädigung führte zu folgenden Defiziten in der räumlichen und zeitlichen Orientierung: zum einen wurde bei diesen vier Patienten eine beeinträchtigte räumliche Orientierungsleistung für linksgerichtete (kontraläsionale) im Vergleich zu rechtsgerichteten (ipsiläsionale) Rotationen gezeigt. Zum anderen unterschätzten sie die zurückgelegte Distanz und die Bewegungsdauer für Links- im Vergleich zu Rechtsdrehungen. Jedoch zeigten alle 18 getesteten Läsionspatienten eine normale Eigenbewegungswahrnehmung.

Es lässt sich schlussfolgern, dass die Kortexregionen, die die vestibuläre Bewegung ("bewege ich mich?") und die vestibulär-räumliche Wahrnehmung ("wo bin ich?") vermitteln, unterschiedlich sind. Die Defizite in der zeitlichen und räumlichen Orientierung können mit Läsionen der temporoparietalen Verbindung funktionell verknüpft werden. Dies impliziert, dass die temporoparietale Verbindung als kortikaler temporaler Integrator fungieren kann, der Schätzungen der Eigenbewegungsgeschwindigkeit über die Zeit kombiniert, um eine Schätzung der zurückgelegten Distanz abzuleiten. Man kann daraus schlussfolgern, dass zeitliche Anomalien zu einer räumlichen Desorientierung führen könnten und umgekehrt (Kaski *et al.*, 2016).

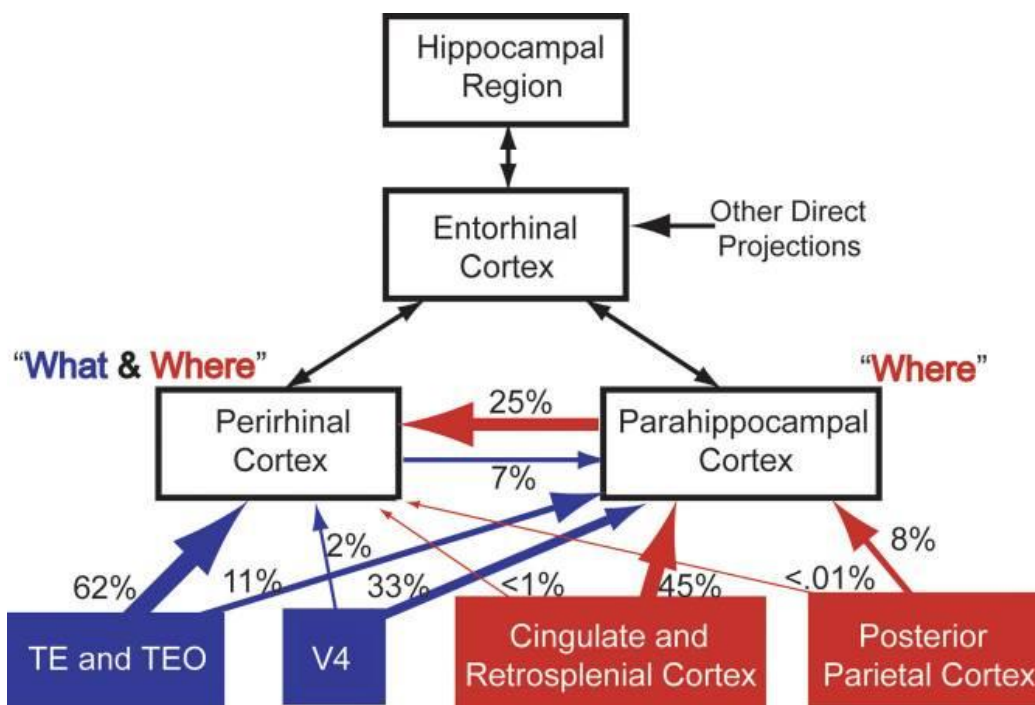


Abbildung 9: Kortikale Inputs in den medialen Temporallappen. Die Abbildung zeigt ein schematisches Diagramm, das den prozentualen Anteil des kortikalen Inputs aus unimodalen und polymodalen Bereichen in die perirhinale und parahippokampale Kortexes im medialen Temporallappen zeigt (die schwarzen Kästchen). Als unimodal werden Rezeptoren oder nervale Strukturen bezeichnet, die Informationen lediglich einer Sinnesmodalitäten erhalten bzw. auf diese mit einer Reizantwort reagieren. Polymodale Strukturen beziehen ihre Informationen aus mehreren Modalitäten. Abkürzungen: TEO (zytoarchitektonisches Areal TEO im posterioren inferioren temporalen Kortex); TE (zytoarchitektonisches Areal TE im anterioren temporalen Kortex) V4: Teil des visuellen Kortex im Okzipitallappen (Buffalo *et al.*, 2006).

Die in Abbildung 9 dargestellten Prozentsätze des kortikalen Inputs stammen von (Suzuki and Amaral, 1994). Aufgrund des hohen Inputs (45% vom zingulären und retrosplenialen Kortex und 8% vom posterioren parietalen Kortex) von „wo“-Informationen auf den parahippokampalen Kortex und den hohen Input vom TE und TEO mit 62% auf den perirhina-

len Kortex mit „was“-Informationen könnte der parahippokampale Kortex für das räumliche Gedächtnis wichtiger sein (rote Linien und Kästen, vgl. Abbildung 9), während der perirhinale Kortex überwiegend für das Objektgedächtnis zuständig sein könnte (blaue Linien und Kästen). Darüber hinaus deuten diese Daten darauf hin, dass der perirhinale Kortex sowohl am räumlichen Gedächtnis als auch am Objektgedächtnis beteiligt ist, da er eine große Menge an räumlicher Information über den parahippokampalen Kortex erhält. Die Dicke der Linien stellt ungefähr die relativen Prozentsätze des kortikalen Inputs dar (Buffalo *et al.*, 2006).

Im Rahmen der Pfadintegration ist ein sogenannter Referenzvektor oder Heimfindevektor (*Homing-Vektor*) erforderlich, der die Laufrichtung und die Entfernung zum Zielort repräsentiert. Hierfür werden folgende Informationen verwendet, um den Referenzvektor zu jedem Zeitpunkt zu aktualisieren: ein Start-Referenzpunkt, die Verfolgung der Eigenbewegungen, die Verarbeitung dieser Eigenbewegungseingaben zur Ableitung von Informationen über die zurückgelegte Entfernung und Richtung und schließlich eine Gedächtnis-komponente, die die Strecke und Entfernung bzw. die Richtung des Startpunktes relativ zur aktuellen Position (entspricht dem Referenzvektor) speichert (Worsley, 2001).

Es wurden bereits einige unterschiedliche Modelle der Pfadintegration beschrieben:

Das erste Modell geht davon aus, dass die Pfadintegration ein kontinuierlicher Prozess ist, so dass zu jedem Zeitpunkt ein Referenzvektor verfügbar ist und kein Speicher für die Ausgangsrouten erforderlich ist. Dies könnte neuronal durch die kontinuierliche Berechnung eines motorischen Programms erreicht werden (Benhamou *et al.*, 1990).

Das zweite Modell basiert auf der Annahme, dass der Heimfindevektor zu unterschiedlichen Zeitpunkten, wie z.B. dem Rückkehrpunkt, abgeleitet wird und dass die Pfadintegration von der Beibehaltung der Ausgangsrouten, die im Gedächtnis gespeichert wird, abhängt (Golledge, 1999).

2.5.2. Rotationsgedächtnis

Frühere Studien haben gezeigt, dass vestibuläre und kinetische Hinweise für die Aktualisierung von Rotationen wichtiger sind als für Translationen. Unter einer Translation versteht man eine geradlinige Bewegung, bei der alle Punkte des bewegten Körpers oder Person parallel um gleich lange Strecken verschoben werden. Bei einer Rotation hingegen bewegen sich alle Punkte eines Körpers oder einer Person kreisförmig um eine gemeinsame Achse.

Simulierte Drehungen, die nur visuell dargestellt wurden, ergaben eine reduzierte räumliche Orientierungsfähigkeit im Vergleich zu physikalischen Rotationen bei gleichem visuellem Input. Man schlug vor, dass es ratsam ist, bei Aufgaben, die die räumliche Orientierung betreffen, virtuelle Umgebungen mit realen Rotationen und Translationen zu kreieren. Allerdings garantiert das bloße Hinzufügen physischer Bewegungen nicht unbedingt eine bessere räumliche Orientierungsleistung, wie (Kearns *et al.*, 2002) gezeigt haben: Die Reaktionsvariabilität nahm zwar ab, aber die Teilnehmer waren immer noch unempfindlich gegenüber Drehwinkeln (Péruch *et al.*, 1999). Insgesamt gibt es bisher nur wenige Studien, die sich mit dem Rotationsgedächtnis beschäftigen haben.

2.5.3. Gleichgewicht / Gleichgewichtskontrolle

Für das Aufrechterhalten des Gleichgewichts wird neben den vestibulären und visuellen Inputs zusätzlich das somatosensorische sowie das propriozeptive System beansprucht. Somatosensorisch bedeutet "die Körperwahrnehmung betreffend". Damit ist die Wahrnehmung gemeint, die durch die propriozeptiven und taktilen Empfindungen der Haut, der Organe, der Muskeln und der Gelenke vermittelt wird (Abbildung 10).

Dabei wird die Propriozeption auch Tiefenwahrnehmung genannt und gewährleistet die Empfindung von Lage, Haltung und Bewegungen des Körpers im Raum. Hierfür werden Informationen über die Aktivität von Muskeln, Sehnen und Gelenken von sogenannten Propriozeptoren an das Gehirn übermittelt. Zu den Propriozeptoren gehören Muskelspindeln, sensible Rezeptoren wie die Knochenhaut, Bänder und Gelenkkapsel sowie Sehnen-spindeln, die allesamt auf Druck und Verformung reagieren (Dieterich and Brandt, 2018; Keller *et al.*, 2002; Peterka, 2018).

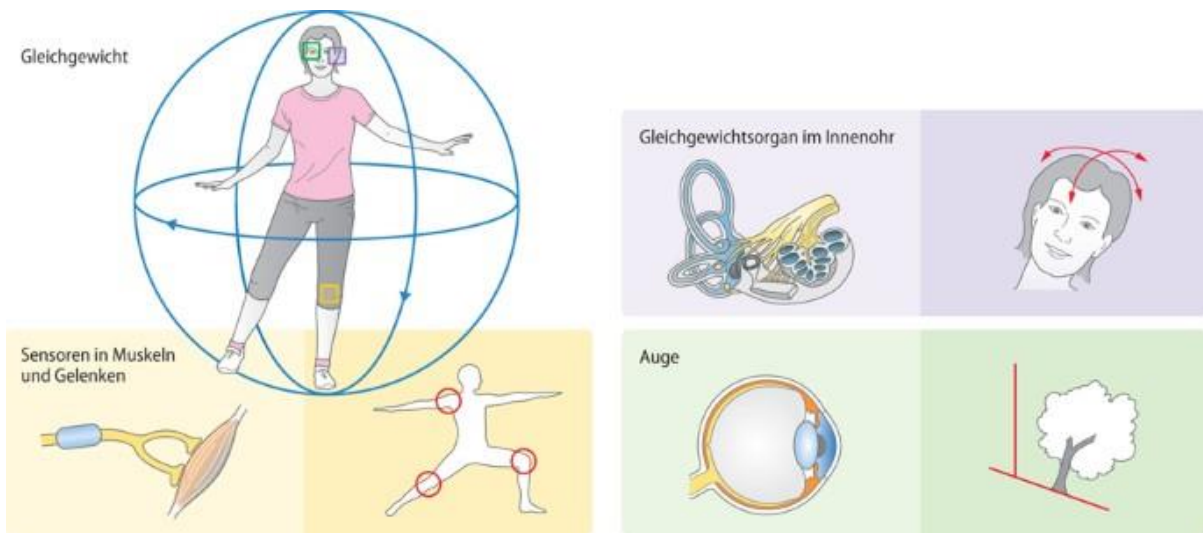


Abbildung 10: Übersicht über die Komponenten, die für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts beitragen (Moser and Zenner, 2019).

3. Methoden

3.1. Bewertung durch die Ethikkommission

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität genehmigt (Genehmigungsnummer: 156/14). Alle Probanden erteilten eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung gemäß der Erklärung von Helsinki.

3.2. Beschreibung der Probanden

Für die Studie wurden 20 Patienten im Alter von 23 bis 75 Jahren mit der gesicherten Diagnose „Temporallappenepilepsie“ rekrutiert. Die Diagnose wurde von einem Neurologen mit zertifizierter epileptologischer Expertise (FCS) gestellt.

Zuvor wurden durch die Bereitstellung von Patientendaten aus der Sektion „Epileptologie“ der Neurologischen Universitätsklinik der Otto-von-Guericke-Universität in Magdeburg geeignete Patienten ausgewählt: zur Diagnosesicherung wurde bei allen Patienten mittels eines Video-EEG-Monitorings (d.h. Anfallssemiologie sowie iktales und interiktales EEG) und bildgebenden Verfahren (epilepsiespezifisches MRT) und ggf. Zusatzuntersuchungen, wie das PET (Positronenemissionstomographie) durchgeführt, um eine plausible Hypothese bzgl. der sogenannten epileptogenen Zone stellen zu können. Die epileptogene Zone ist das Areal, dessen hypothetische Entfernung zur Anfallsfreiheit führen würde. Der Nachweis einer epileptogenen Zone im Temporallappen bildet somit ein sehr genaues Kriterium für die Diagnosestellung „Temporallappenepilepsie“.

Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein eines klinischen oder bildmorphologisch nachweisbaren Kleinhirnsyndroms, wie es typischerweise bei Patienten mit medikamentös induzierter vestibulärer Dysfunktion auftritt. Keiner der ausgewählten Patienten hatte klinische Anzeichen eines Kleinhirnsyndroms oder einer vestibulären Störung, zudem durfte keine Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung bestehen, da bei jedem Probanden eine kraniale MRT-Untersuchung durchgeführt wurde. Daher stellte eines der Ausschlusskriterien eine bereits implantierte Behandlung mittels der tiefen Hirnstimulation (DBS) dar (Tabelle 1).

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Vorliegen von einfach- und komplex-fokalen Anfällen, vereinbar mit der Diagnose „Temporallappenepilepsie“	tiefe Hirnstimulation (DBS)
gesicherte Diagnose „Temporallappenepilepsie“ von einem Neurologen	Kleinhirnsyndrom
Alter zwischen 23 und 75 Jahren	
MRT-Fähigkeit	

Tabelle 1: Tabellarische Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Probanden

Schließlich wurden die Ergebnisse der in die Studie eingeschlossenen TLE-Patienten mit gesunden Kontrollteilnehmern paarweise alters- und geschlechtsspezifisch verglichen (Tabelle 2). Acht der Patienten hatten sich einer anterioren Temporallappenteilresektion (aTLTR) unterzogen. Eine Hippokampusklerose lag bei elf TLE-Patienten vor, bei den anderen neun konnte keine Sklerose nachgewiesen werden.

	TLE-Patienten	Kontrollprobanden
Alter	46.7 ± 15.1	47.4 ± 15.0
Weibliches Geschlecht	7	7
Lateralisierung	14 links, 3 rechts, 3 bilateral	
Anzahl der Operierten	8	
Sklerose des Hippokampus	11	

Tabelle 2: Charakteristika der teilnehmenden Probanden

Es gab keine signifikanten Unterschiede in Alter ($46,7 \pm 15,1$ vs. $47,4 \pm 15,0$). Zu jeder TLE-Patientin wurde weiterhin eine weibliche Kontrollprobandin ausgewählt, zu jedem TLE-Patienten ein männlicher Kontrollproband (*pairwise matching*). Insgesamt wurden in beiden Gruppen jeweils sieben Frauen und 13 Männer untersucht. Es wurden von allen TLE-Patienten anfallssupprimierende Medikamente zum Zeitpunkt der Messung eingenommen: von vier Patienten wurde ein anfallssupprimierendes Medikament eingenommen, von sieben Patienten zwei Medikamente, von sechs Patienten drei, von zwei Patienten vier und von einem Patienten wurden fünf anfallssupprimierende Medikamente einge-

nommen. Die Krankheitsdauer reichte von fünf bis 51 Jahren. Die Zeit, die seit dem letzten epileptischen Anfall vergangen war, lag zwischen einer Woche und 24 Jahren vor der jeweiligen Messung. Die Lateralisierung lag bei 14 Patienten auf der linken Seite, bei drei auf der rechten Seite und bei den anderen drei Patienten war eine bilaterale Lateralisierung zu verzeichnen (Tabelle 3).

Patient (P)	Zeit nach dem letzten epileptischen Anfall	Krankheitsdauer (in Jahren)	Lateralisierung	Anzahl der anfallssupprimierender Medikation (Antiepileptika), die zum Zeitpunkt der Studie eingenommen wurden	Operation (anteriore Temporal-lappenteilresektion)	Sklerose des medialen Temporal-lappens
P1	1 Woche	11	Links	3	Nein	Ja
P2	3 Jahre	33	Links	3	Nein	Nein
P3	2 Jahre	8	Links	3	Nein	Nein
P4	24 Jahre	22	Links	5	Ja, aTLTR unter Aussparung der hippocampalen Strukturen	Nein
P5	4 Jahre	20	Rechts	2	Ja, aTLTR	Hippokampus aufgrund der aTLTR nicht mehr vorhanden
P6	4 Jahre	9	Links	2	Ja, aTLTR	Hippokampus aufgrund der aTLTR nicht mehr vorhanden
P7	2 Jahre	5	Beide Seiten betreffend	2	Nein	Nein
P8	1 Jahr	24	Beide Seiten betreffend	1	Nein	Nein
P9	1 Monat	11	Links	2	Nein	Nein
P10	5 Jahre	34	Links	3	Ja, aTLTR	Hippokampus aufgrund der aTLTR nicht mehr vorhanden
P11	1 Monat	24	Links	3	Ja, aTLTR	Hippokampus

						aufgrund der aTLTR nicht mehr vorhanden
P12	2 Wochen	27	Links	2	Nein	Ja
P13	2 Jahre	5	Links	3	Nein	Nein
P14	5 Jahre	7	Links	1	Ja, aTLTR mit Amygdalohippokampektomie	Hippokampus aufgrund der aTLTR nicht mehr vorhanden
P15	1 Jahr	17	Links	4	Nein	Ja
P16	1 Jahr	50	Links	1	Nein	Nein
P17	1 Jahr	25	Rechts	1	Nein	Nein
P18	5 Jahre	11	Links	2	Ja, aTLTR	Hippokampus aufgrund der aTLTR nicht mehr vorhanden
P19	5 Jahre	51	Rechts	4	Ja, aTLTR	Hippokampus aufgrund der aTLTR nicht mehr vorhanden
P20	1 Jahr	6	Rechts	2	Nein	Ja

Tabelle 3: Klinische Charakteristika der Temporallappenepilepsie-Patienten; aTLTR = anteriore Temporallappenteilresektion

3.3. Studiendesign

Die hier vorgestellte Studie wurde als Querschnittsstudie mit dem Faktor Gruppe (Kontrolle, Epilepsie) geplant und organisiert. Alle Messungen fanden von Januar bis Dezember 2018 im Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in Magdeburg statt und wurden bei jedem Probanden jeweils in der gleichen Reihenfolge durchgeführt.

3.4. Beschreibung der durchgeführten Messungen

3.4.1. Räumliche Orientierung

Zur Beurteilung der nichtvisuellen räumlichen Orientierung wurden die beiden folgenden beiden Tests verwendet:

3.4.1.1. Entfernungsschätzung - *distance estimation*

Der Teilnehmer befand sich am Startpunkt x und sollte sich jeweils Punkte merken, die in 2,0 m, 2,5 m und 3,0 m Entfernung in der gleichen horizontalen Linie wie der Startpunkt lagen. Seine / ihre Aufgabe bestand nun darin, mit geschlossenen Augen zu den jeweiligen Punkten zu laufen und dort stehenzubleiben, wo seiner / ihrer Meinung nach dieser Punkt liegt. Nach jeder Messung kehrten die Probanden mit offenen Augen zum Startpunkt zurück und prägten sich jeweils den nächsten Zielpunkt ein.

Die Ergebnisvariablen waren hier der Abstandsfehler bei jeder Messung, gemessen wurde demnach die Abweichung in Grad und in cm.

3,0 m 2,5 m 2,0 m Startpunkt x

3.4.1.2. Dreiecksvervollständigungstest (TCT = *triangle completion test*)

Bei dieser Aufgabe handelt es sich um einen komplexeren Test: Sechs Wege, die jeweils ein Dreieck bildeten, werden auf dem Boden eines Raumes markiert, drei in der linken und drei in der rechten Richtung, was drei Paare von Wegen mit einem Drehwinkel von 60, 90 und 120° ergab. Der Test bestand aus zwei Bedingungen: Aktives Laufen und passives im Rollstuhl gefahren werden. Unter beiden Bedingungen trugen die Teilnehmer Augenbinden um einen visuellen Input zu verhindern. Im Aktivlaufzustand hielt der Teilnehmer mit beiden Händen eine Holzstange vor seinen Körper. Mithilfe dieser Stange wurde er oder sie vom Versuchsleiter entlang der zwei Seiten des Dreiecks zum Zielpunkt geführt und musste dabei selbst laufen. Die passive Bedingung beinhaltete den Transport im Rollstuhl auf den gleichen Strecken unter Verwendung eines Standardrollstuhls mit angebrachten Fußpolstern. Jeder Teilnehmer sollte nur einmal auf jedem der Wege laufen (aktiv) und geschoben werden (passiv), was insgesamt zwölf Prüfungen pro Teilnehmer ergab (drei nach links plus drei nach rechts, mal zwei Bedingungen).

Abbildung 11 zeigt den Ablauf des TCT: Nachdem der Teilnehmer zwei Seiten jedes Dreiecks abgelaufen hatte bzw. im Rollstuhl gefahren wurde, bestand seine oder ihre Aufgabe darin, zum Ausgangspunkt zurückzugehen und dabei den kürzest-möglichen Rückweg zu nehmen, um dorthin zu gelangen. Der Teilnehmer wurde also angewiesen, nicht die gleichen Wege, auf denen er oder sie zum Zielpunkt befördert wurde, zurückzugehen, sondern stattdessen den kürzesten Rückweg zu nehmen. Dieser Weg sollte die dritte Seite

des jeweiligen Dreiecks darstellen. Der Teilnehmer wurde gebeten, an dem Punkt stehen-zubleiben, bei dem er oder sie den Startpunkt vermutete. Dieser Haltepunkt des Teilnehmers wurde mit Klebepunkten auf dem Boden markiert und nach Beendigung des gesamten Tests wurde der Abstand von diesem Haltepunkt zum Startpunkt gemessen. Der Abstandsfehler in cm stellt die erste Ergebnisvariable dar.

Die zweite Messgröße war der Winkelfehler, gemessen in Grad, also die Winkelabweichung von der optimalen Richtung, die direkt zum Startpunkt geführt hätte.

Nach jeder Antwort des Probanden, also das Stehenbleiben am vermuteten Startpunkt, wurde er oder sie vom Versuchsleiter wieder zurück zum Ausgangspunkt gebracht, von dem der nächste Durchlauf startete.

Während der gesamten Dauer des Tests befanden sich die Teilnehmer in einem ruhigen Raum und hatten verbundene Augen. Demnach konnten sie keine visuellen oder akustischen Hinweise verwenden, die ihnen bei der räumlichen Orientierung geholfen hätten. Man kann davon ausgehen, dass sie ausschließlich somatosensorische und vestibuläre Informationen im Aktivlaufzustand erhielten, im Passivrollstuhlzustand nur vestibuläre.

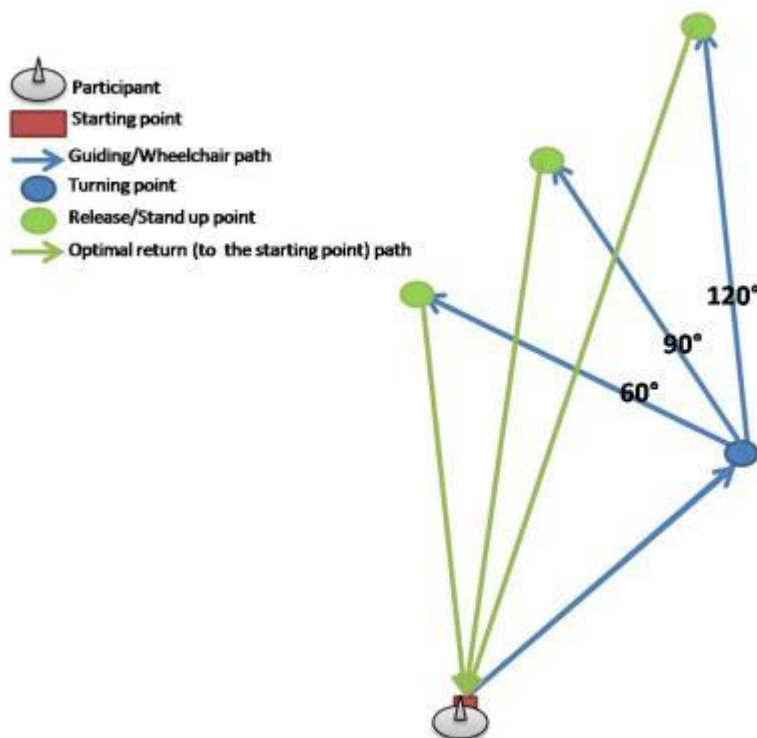


Abbildung 11: Ein Beispiel für den Dreiecksvervollständigungstest (Dordevic et al., 2018).

3.4.2. RM – Rotationsgedächtnis

Ein Proband sitzt auf einem Stuhl (Interakustik, Dänemark), der sich mittels Elektromotors um die horizontale Erdachse dreht, also Links- und Rechtsdrehungen ausführt. Die Augen sind verbunden und die Ohren mit einem Kapselgehörschutz geschlossen. Nachdem eine oder mehrere Drehungen in eine oder beide Richtungen von der Software ausgeführt wurden, wird der Teilnehmer aufgefordert, in die Ausgangsposition zurückzukehren, indem er oder sie den Prüfer anweist, den Stuhl so weit manuell zu drehen, bis die Ausgangsposition seiner oder ihrer Meinung nach erreicht ist.

Die folgenden Rotationen wurden von der Software ausgeführt:

- Eine Umdrehung - 60 Grad nach links
- Eine Umdrehung - 60 Grad nach rechts
- Zwei Drehungen - 30 Grad nach links, 60 Grad nach rechts
- Zwei Drehungen - 30 Grad nach rechts, 60 Grad nach links und 30 Grad nach rechts
- Vier Umdrehungen (zweimal wiederholt) - 60 Grad nach links
- Acht Umdrehungen (zweimal wiederholt) - 60 Grad nach links

Nach jeder Messung bzw. Antwort des Teilnehmers wurde der Stuhl automatisch wieder in die Ausgangsposition gedreht.

Die Ergebnisvariable stellt auch hier die Abweichung der Endposition in Bezug auf den Startpunkt dar, gemessen in Grad.

3.4.3. Klinischer Gleichgewichtstest (CBT)

Dieses Testverfahren wurde entwickelt, um diverse Komponenten der Fähigkeit zur Gleichgewichtsaufrechterhaltung sowohl im Stehen als auch im Gehen, zu untersuchen und zu bewerten. Viele der Testbedingungen stimmen mit ähnlichen umfassenden klinischen Gleichgewichtstests (Mancini und Horak, 2010) überein, die in anderen Kliniken verwendet werden. Die Zuverlässigkeit des Tests (bestimmt mit dem ICC-Koeffizienten) beträgt $0,98 \pm 0,04$ (SEM = 0,003), seine Gültigkeit ist noch zu bewerten.

Die Bedingungen können in Stand- und Gangbedingungen unterteilt werden (Abbildung 12), die beide weitere Unterkategorien mit offenen und geschlossenen Augen enthalten.

Zu den Standbedingungen gehören:

- einfach - zwei- und einbeinige Haltung sowohl auf stabilen (Boden) als auch auf instabilen Oberflächen (*Softpad*), jeweils mit offenen und geschlossenen Augen.

Die Gangbedingungen teilen sich wie folgt auf:

- einfach – vorwärts und rückwärts gehen und sich in einem 30 cm breiten und 4 m langen Polygon mit offenen Augen drehen, gefolgt vom gleichen Test auf einer 5 cm breiten Linie sowie auf einem 10 cm breiten Balken.
- einfach – vorwärts gehen auf 5 cm Linie mit geschlossenen Augen.



Abbildung 12: Beispiele von Testübungen zur Ermittlung der Gleichgewichtsfunktionen sowohl im Stehen als auch im Laufen (Dordevic *et al.*, 2017).

Insgesamt gibt es bei diesem Test 30 Bewertungselemente, von denen 14 das Stehen und 16 das Gehen bewerten; acht aller Messungen werden mit geschlossenen Augen durchgeführt. Die maximale Anzahl der Punkte, die bei dem Test gesammelt werden konnten, betrug 90 Punkte, wobei jede Bedingung das Minimum von Null und das Maximum von drei Punkten beitrug, ähnlich wie bei anderen umfassenden CBT-Batterien (Abbildung 13) (Horak *et al.*, 2009).

No.	Condition	Task	Points (min = 0, max = 3)				
			0	1	2	3	
1.	Static – stable surface (floor)	Stand with feet together – open eyes					
2.		Stand with feet together – closed eyes					
3.		One leg stance – left – open eyes					
4.		One leg stance – right – open eyes					
5.		One leg stance – left – closed eyes					
6.		One leg stance – right – closed eyes					
7.	Static – unstable surface (pad)	Stand normally (hip width stance) – open eyes					
8.		Stand with feet together – open eyes					
9.		Stand normally (hip width stance) – closed eyes					
10.		Stand with feet together – closed eyes					
11.		One leg stance – left – open eyes					
12.		One leg stance – right – open eyes					
13.		One leg stance – left – closed eyes					
14.		One leg stance – right – closed eyes					
15.		Dynamic	Walk inside the zone (4 m × 30 cm)	Forward			
16.				Turn (90°)			
17.				Backward			
18.			Walk on the line (4 m × 5 cm)	Forward			
19.				Turn (90°)			
20.				Backward			
21.	Walk on the line with feet one after the other (4 m × 5 cm)			Forward			
22.			Turn (90°)				
23.			Backward				
24.			Walk on the beam (4 m × 10 cm)	Forward			
25.	Turn (90°)						
26.	Backward						
27.	Walk on the beam sideways (4 m × 10 cm)			Rightward			
28.			Turn (90°)				
29.			Leftward				
30.			Walk on the line with closed eyes(4 m × 5 cm)	Forward			

Abbildung 13: Der Auswertungsbogen des klinischen Gleichgewichtstests: CBT (Dordevic *et al.*, 2020).

Die Bewertung basierte auf der subjektiven Einschätzung eines ausgebildeten Untersuchers, der die Haltungsschwankung während jeder der Bedingungen benotete. Um mögliche Unterschiede in der subjektiven Bewertung zwischen unterschiedlichen Untersuchern zu vermeiden, wurden alle Teilnehmer vom gleichen Untersucher getestet. In jeder der Stehzustände wurden die Teilnehmer angewiesen, die gewünschte Position für 15 Sekunden beizubehalten, während in den Gehzuständen keine Zeit erforderlich war und die Teilnehmer gebeten wurden, in ihrem eigenen Tempo zu gehen.

3.4.4. Bewertung des allgemeinen kognitiven Funktionsstatus

Zur Bestimmung des allgemeinen kognitiven Status der Patienten wurde neben der klinischen Routineuntersuchung durch einen zertifizierten Neurologen die standardisierte neuropsychologische Testbatterie CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) durchgeführt. Die CERAD-Testbatterie umfasst Beurteilungen von Sprache, vi-

suell-konstruktiven Fähigkeiten, Verarbeitungsgeschwindigkeit, exekutiven Funktionen, verbalem und nonverbalem Kurz- und Langzeitgedächtnis (episodisches Gedächtnis) (Mancini and Horak, 2010).

3.4.5. MRT – Kernspintomographie

MRT-Bilder wurden auf einem 3 Tesla Siemens MAGNETOM Verio Scanner (Syngo MR B17) mit einer 32-Kanal-Kopfspule aufgenommen. Hochauflösende T1-gewichtete MPRAGE-Sequenzen wurden mit einem 3D-Magnetisierungsprotokoll aufgenommen (224 sagittale Schichten, Voxelgröße: 1 mm × 1 mm × 1 mm, TR: 2.500 ms, TE: 3,47 ms, TI: 1.100 ms und Klappwinkel: 7°).

Unter Voxel-basierter Morphometrie (VBM) versteht man eine Technik, mit der Hirnstrukturen aus der tomographischen Bildgebung, auch Schnittbildverfahren genannt, durch Größe, Intensität, Form- und Texturparameter quantitativ beschrieben werden. Somit können regionale Volumen- und Gewebeveränderungen der grauen Substanz analysiert werden (Ashburner and Friston, 2000).

Die Vorverarbeitung umfasste die Segmentierung der grauen Substanz, die Erstellung einer Vorlage über DARTEL, die räumliche Normierung auf den standardisierten Raum des Montreal Neurological Institute (MNI) und die Glättung mit einer Gaußschen Funktion von 8 mm voller Breite bei halbem Maximum (FWHM).

Für eine genauere Untersuchung der einzelnen Anteile des Temporallappens wurde zudem eine ROI-Analyse (*regions of interest*) durchgeführt, bei dieser der zu untersuchende Bereich vom Benutzer interaktiv markiert wurde, hierbei ist eine rein manuelle, als auch semiautomatische oder vollautomatische Auswahl möglich. Die in den markierten Regionen auftretenden Pixel bzw. Voxel werden dabei als Stichproben betrachtet, zu ihrer Selektion werden oft komplexe Maße angewendet. Anhand von Zählraten, die zeitlich oder örtlich entlang einer Strecke aufgenommen wurden, werden Messkurven erstellt und diese statistisch ausgewertet. Die innerhalb einer ROI untersuchten Parameter können z.B. die Anzahl pro Zeiteinheit (=Zählrate) oder der Verlauf der Zählrate über die Zeit sein. Die ROIs wurden mithilfe der „Matlab Anatomy Toolbox v1.5“ erstellt und ausgewertet.

Das Verfahren führt aufgrund der Analysetechnik zu einer hohen Selektionsgenauigkeit (Ranzenberger and Snyder, 2020).

3.5. Ergebnisgrößen und Datenanalyse

Die Ergebnisvariable für die neuroanatomische Analyse war der strukturelle Unterschied in der Gehirn-Neuroanatomie, welcher unter Verwendung der VBM ermittelt werden konnte. Um den Unterschied der Volumenänderungen in der grauen Substanz zwischen den Gruppen zu analysieren, wurde ein unabhängiger t-Test mit dem Faktor Gruppe (Epilepsie, Kontrolle) durchgeführt. Da der Ganzhirn-Vergleich zwischen den Gruppen durchgeführt wurde, wurde die Mehrfachvergleichskorrektur auch in Form einer Family-Wise-Fehlerkorrektur (FWE) durchgeführt, bei der die Ergebnisse bei $p < 0,05$ als signifikant angesehen wurden, sofern nicht anders angegeben (nicht korrigiert $p < 0,001$).

Der p -Wert (=Signifikanzwert) ist ein Evidenzmaß für die Glaubhaftigkeit der Nullhypothese, die besagt, dass ein bestimmter Zusammenhang nicht besteht. Da der p -Wert eine Wahrscheinlichkeit ist, kann er Werte von null bis eins annehmen. Ist der p -Wert „klein“ (kleiner als ein vorgegebenes Signifikanzniveau; im Allgemeinen $< 0,05$), so ist die Nullhypothese nicht bestätigt. Stattdessen kann man davon ausgehen, dass die Alternativhypothese gilt und damit ein bestimmter Zusammenhang besteht (Hedderich and Sachs, 2018).

Der p -Wert spiegelt dementsprechend die bedingte Wahrscheinlichkeit wider, das beobachtete Ergebnis oder ein größeres Ergebnis zu erzielen. Je kleiner der p -Wert ist, desto höher ist die Signifikanz für die Beobachtung bzw. Behauptung (Pernet, 2015; Hedderich and Sachs, 2018).

Die Daten wurden mit MatLab (Mathworks, USA) und VBM8-Toolbox innerhalb von SPM12 (UCL, Großbritannien) analysiert. Die Ergebnisse der VBM-Analysen werden mit der xjView-Toolbox1 visualisiert.

Die Analyse der Verhaltensdaten wurde mit SPSS v.21 (IBM, United States) durchgeführt, wobei die Gruppe (Epilepsie, Kontrolle) als Zwischensubjektfaktor diente. Ein unabhängiger t-Test wurde durchgeführt, nachdem die Annahmen über Normalität und Homogenität der Varianz überprüft wurden. Wenn die Annahmen nicht erfüllt wurden, wurde das nicht-parametrische Äquivalent (Mann-Whitney U-Test) angewendet.

In den Tabellen und Abbildungen sind die jeweiligen Mittelwerte mit 95% Konfidenzintervallen der Differenz dargestellt. Zusätzlich werden die Effektgrößen (Cohen's d) berechnet und aufgelistet.

4. Ergebnisse

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Temporallappenepilepsie-Patienten erzielten in allen Tests im Vergleich zu den Kontrollpersonen signifikant schlechtere Ergebnisse. In Tabelle 4 sind die Ergebnisse der Verhaltenstests Dreiecksvervollständigungstest (TCT), Rotationsgedächtnis (RM) und klinischer Gleichgewichtstest (CBT) zusammengefasst.

Der p-Wert lag bei sieben von 14 Messungen bei $p < 0,001$, diese Resultate weisen demnach die höchste Signifikanz auf. Bei drei Messungen stellte sich $p < 0,01$ dar, bei zwei Messungen war $p < 0,05$. Diese Daten deuten auf eine insgesamt hohe Signifikanz hin. Einzig bei der Bedingung „Rotationsgedächtnis mit 4 Umdrehungen“ stellte sich der Wert mit $p = 0,072$ erhöht dar, was auf eine niedrigere Signifikanz hindeutet.

Test	Bedingung(en)		Mittelwert +- Standardabweichung der Kontrollprobanden	Mittelwert +- Standardabweichung der Patienten	p-Wert	Effektstärke (d)
Dreiecksvervollständigungstest (TCT)	Winkel	Alle Bedingungen	36,5 ± 30,9 °	69,2 ± 23,1°	***0,001	1,20
		Gehen	32,5 ± 33,1°	75,2 ± 34,4°	***0,001	1,27
		Im Rollstuhl	40,4 ± 30,4°	63,1 ± 23,2°	*0,013	0,84
	Entfernung	Alle Bedingungen	164,9 ± 78,0 cm	263,1 ± 63,5 cm	***0,001	1,40
		Gehen	147,2 ± 86,1 cm	270,4 ± 92,7cm	***0,001	1,38
		Im Rollstuhl	182,6 ± 75,8 cm	255,7 ± 53,1 cm	**0,001	1,12
Rotationsgedächtnis (RM)	Alle Bedingungen		22,2 ± 10,5°	45,8 ± 16,1°	***0,001	1,73
	Eine (Um-) Drehung		14,6 ± 8,1°	37,7 ± 23,3°	***0,001	1,32

	Zwei Drehungen	22,0 ± 14,4°	55,0 ± 39,0°	**0,002	1,12
	Vier Drehungen	32,2 ± 21,3°	46,3 ± 24,6°	0,072	0,61
	Acht Drehungen	20,1 ± 16,0°	44,1 ± 33,6°	**0,009	0,91
Klinischer Gleichgewichtstest (CBT)	Alle Bedingungen	66,0 ± 8,1	57,0 ± 8,7	**0,002	1,07
	Geöffnete Augen	53,0 ± 7,4	46,7 ± 7,6	*0,014	0,84
	Geschlossene Augen	13,0 ± 1,7	10,3 ± 2,1	***0,001	1,44

Tabelle 4: Ergebnisse aller Tests und Bedingungen; SD - Standardabweichung, * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$)

4.2. Räumliche Information - Ergebnisse des Entfernungsschätzungstest (*distance estimation*) und des Dreiecksvervollständigungstest (TCT)

Abbildung 14 veranschaulicht die Ergebnisse des TCT: die TLE-Patienten erzielten in allen Unterbedingungen des Tests signifikant schlechtere Ergebnisse als die Kontrollprobanden, bezogen auf die beiden Ergebnisvariablen Winkelabweichung in Grad und Entfernung vom vermuteten Startpunkt zum ursprünglichen korrekten Startpunkt gemessen in Zentimetern (siehe Tabelle 4).

Sie zeigten demnach bei diesem Test eine verminderte Fähigkeit zur Rückkehr zum Startpunkt bzw. zur räumlichen Informationsverarbeitung, was sich durch eine höhere Winkelabweichung vom korrekten Weg zum ursprünglichen Startpunkt sowie durch eine größere Entfernung vom vermuteten Startpunkt, an dem sie stehenblieben, zum richtigen Startpunkt, äußerte. Die Effektstärken waren bei allen Vergleichen groß bis sehr groß (Tabelle 4).

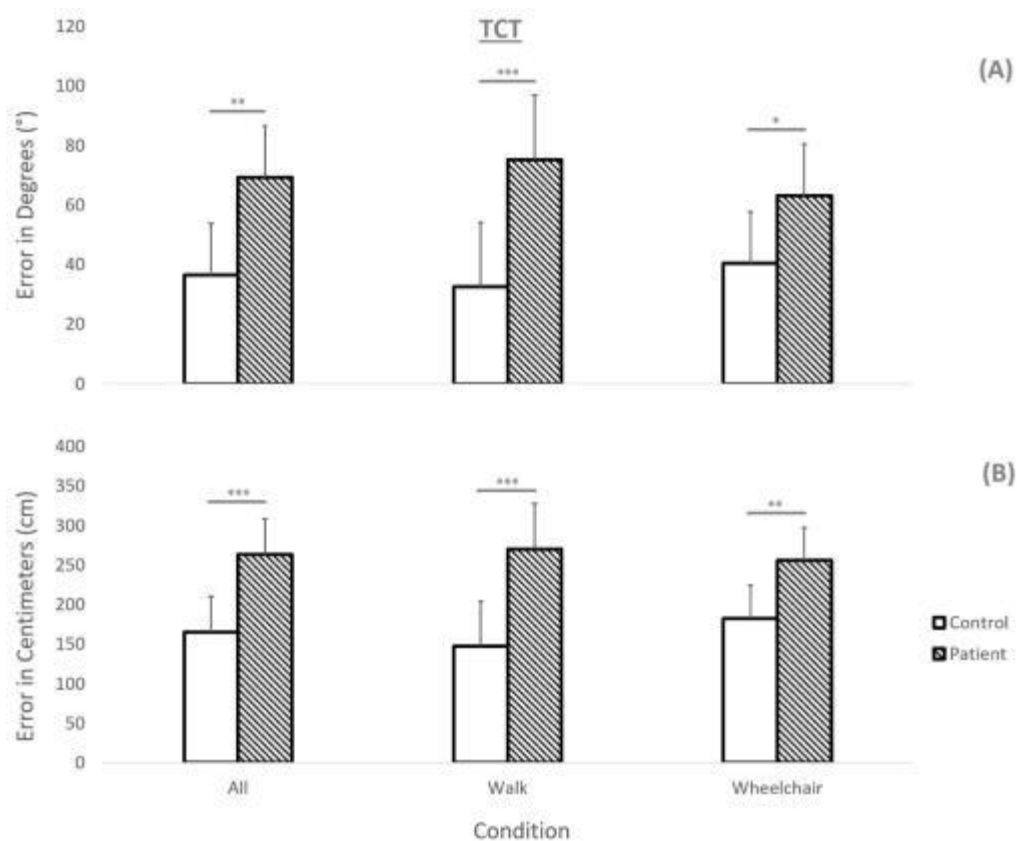


Abbildung 14: Fehler in Grad (A) und Zentimetern (B) beim Dreiecksvervollständigungstest (*triangle completion test* = TCT) unter allen Bedingungen sowohl für Patienten als auch für Kontrollen; * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

Die Kontrollprobanden hingegen erzielten in allen Unterbedingungen signifikant bessere Ergebnisse als die TLE-Patienten. Die Differenz der Winkelabweichung betrug gemittelt 32,7 Grad. Die Standardabweichung war bei der Kontrolle um 7,8 Grad größer.

Bei der Messung der Entfernung und der Angabe der Ergebnisvariable in cm schnitten die Kontrollprobanden ebenfalls besser ab: in allen Bedingungen zusammen betrug die Differenz der Mittelwerte 98,2 cm im Vergleich zu den TLE-Patienten. Auch hier war die Standardabweichung bei den Kontrollen um 14,5cm größer. Unterteilt man die Ergebnisse weiter in die Unterbedingungen aktiv im Gehen und passiv im Rollstuhl, war die Differenz zwischen den beiden untersuchten Gruppen erneut im Gehen höher. Es konnte eine Abweichung mit einem Mittelwert von 270,4cm bei den Patienten vs.147,2cm bei den Kontrollen gemessen werden. Daraus resultiert eine Differenz von 123 cm, die Standardabweichung war bei den Patienten um 6,6 cm größer. Bei der passiven Bedingung im Rollstuhl konnte eine Differenz der Mittelwerte von 73,1 cm detektiert werden, die Standardabweichung war hier bei den Kontrollprobanden um 22,7 cm höher.

4.3. Ergebnisse des Rotationsgedächtnistests

Wie in Abbildung 15 zu erkennen ist, erbrachten die TLE-Patienten auf dem Drehstuhl ebenfalls signifikant schlechtere Leistungen als die Kontrollpersonen. Ihre Fähigkeit, Drehbewegungen auf der Grundlage von Signalen aus dem vestibulären System zu erkennen und sich unmittelbar danach an diese Bewegungen zu erinnern, war unter allen Konditionen vermindert, sowohl bei einem einfachen Durchgang mit nur einer Rotation als auch bei den komplexeren Aufgabenstellungen mit mehreren aufeinanderfolgenden Umdrehungen, die zudem die Erinnerung an die vorhergehenden Rotationen erforderten. Die Effektstärken bei diesem Test waren gleichermaßen groß bis sehr groß (Tabelle 4). Auch die Standardabweichungen waren bei den Patienten in allen Bedingungen größer als bei den Kontrollprobanden. Die Ergebnisvariable stellte hierbei die Abweichung vom ursprünglichen Startpunkt in Grad dar. In allen Bedingungen betrug die Differenz der gemittelten Abweichung zwischen den beiden Probandengruppen $18,6 \text{ Grad} \pm 5,6 \text{ Grad}$ Standardabweichung.

Bei einer Umdrehung betrug die Differenz $23,1 \text{ Grad} \pm 15,2 \text{ Grad SD}$, bei zwei Umdrehungen $33 \text{ Grad} \pm 24,6 \text{ Grad SD}$. Bei vier Umdrehungen konnte eine Differenz von $14,1 \text{ Grad} \pm 3,3 \text{ Grad SD}$ verzeichnet werden. Schließlich lag die Differenz bei acht Umdrehungen bei $24 \text{ Grad} \pm 17,6 \text{ Grad SD}$. Es lässt sich demnach zusammenfassen, dass die größte Differenz bei zwei Drehungen festgestellt werden konnte, gefolgt von acht und einer Umdrehung. Bei vier Umdrehungen zeigte sich die geringste Abweichung von den TLE-Patienten zu den Kontrollprobanden. Die Standardabweichungen konnten in der gleichen Abstufung gemessen werden.

Unterteilt man die TLE-Patienten weitergehend in die operierte und nicht-operierte Gruppe, erzielten die Operierten bei allen Bedingungen, sowie einer, vier und acht Umdrehungen bessere Ergebnisse als die nicht-operierten. Allein bei der Testung von zwei Umdrehungen konnte eine geringere gemittelte Abweichung bei den Nicht-operierten gemessen werden.

Die größte Abweichung mit $23,0 \text{ Grad}$ konnte bei einer Umdrehung gemessen werden, gefolgt von acht Umdrehungen mit $20,8 \text{ Grad}$, bei allen Bedingungen zusammen mit $8,0 \text{ Grad}$. Schließlich lieferte die Bedingung mit vier Umdrehungen, genauso wie beim Vergleich der TLE-Patienten mit den gesunden Kontrollen, die geringste Differenz mit $1,1 \text{ Grad}$.

Die Unterschiede in diesen beiden Vergleichsgruppen waren jedoch nicht signifikant.

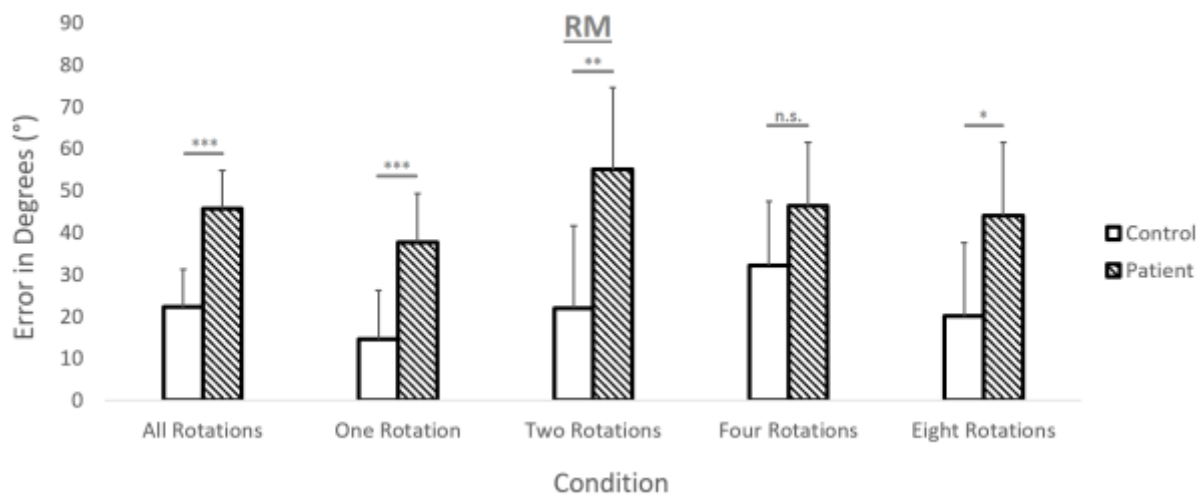


Abbildung 15: Fehler angegeben in Grad beim Rotationsgedächtnistest (RM) unter allen Bedingungen für Patienten und Kontrollen; * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

4.4. Subgruppenanalyse: Kognitives (CERAD) Defizit vs. kein Defizit

Eine Forschungsarbeit um Liu et. Al beschrieb, dass „kognitive Defizite nach einer anterioren Temporallappenteilresektion (aTLTR) häufig“ sind und „von der Lokalisation der Resektion abhängen“. Die Resektion des linken Temporallappens geht mit Defiziten beim verbalen Gedächtnis (44%) und bei der Namensgebung (34%) einher. Nach einer Resektion des rechten Temporallappens traten ebenfalls verbale Gedächtnisstörungen auf (20%) (Liu *et al.*, 2017).

Mögliche Gründe für die beschriebene kognitive Einschränkung auch vor der Operation sind hauptsächlich die regelmäßige Medikamenteneinnahme von z.B. anfallssupprimierenden Medikamenten sowie die Einschränkungen, die mit der Erkrankung selbst einhergehen. Bei TLE-Patienten können allerdings auch noch nach der aTLTR im Langzeitverlauf zusätzliche Defizite auftreten.

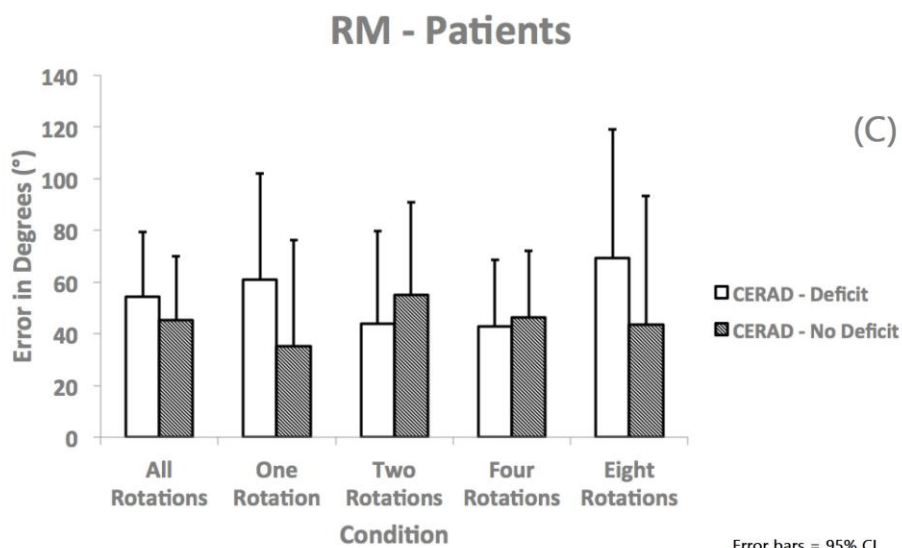
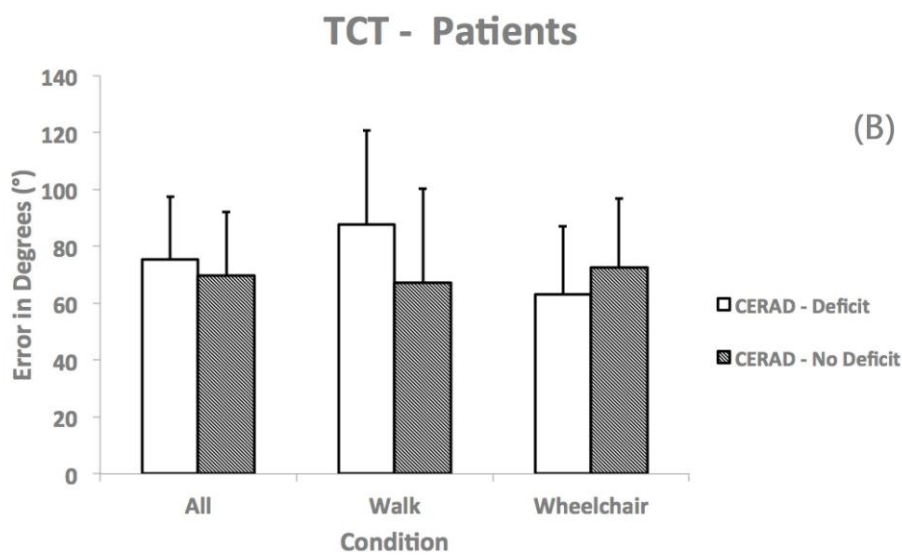
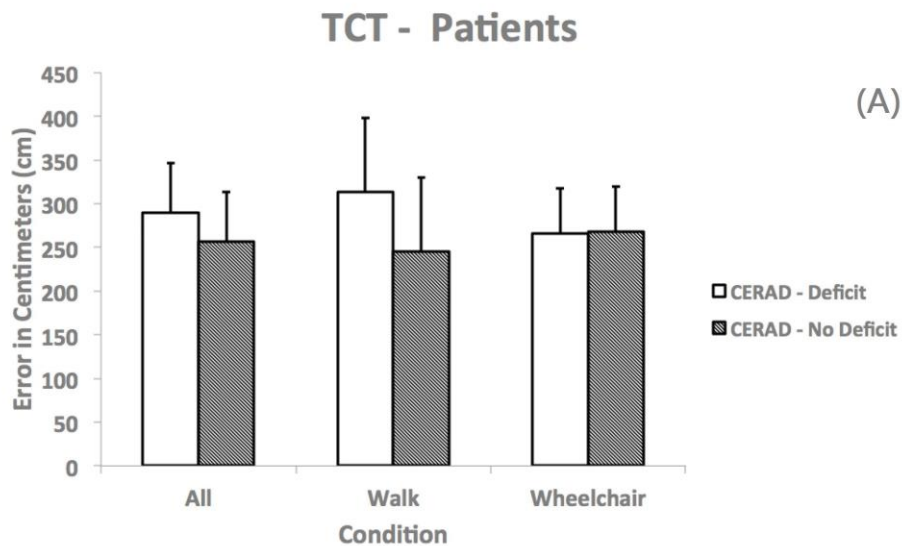
Um zu prüfen, ob die beobachteten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Patienten vs. Kontrollen) mit den vestibulo-MTL-Funktionen zusammenhängen oder stattdessen als Folge der allgemeinen kognitiven Beeinträchtigungen der Patienten entstanden sind, wurden die Patienten in zwei Untergruppen unterteilt:

- (i) kognitiv beeinträchtigt (CERAD - deficit) und
- (ii) kognitiv nicht beeinträchtigt (CERAD - no deficit).

Die Unterteilung erfolgte anhand einer klinischen neuropsychologischen Testung, der CERAD-Testbatterie, die bei den TLE-Patienten durchgeführt wurde.

Unter beeinträchtigter Kognition versteht man Defizite in „der Erlernung von Fähigkeiten, der Lösung von Problemen, dem Erinnern und dem angemessenen Nutzen von gespeicherten Informationen“ (Morley *et al.*, 2015).

Es wurde demnach die Leistung dieser beiden Untergruppen bei allen Verhaltenstests (TCT, RM und CBT) verglichen. Patienten ohne kognitive Defizite ($n = 7$; $39,4 \pm 16,6$ Jahre) waren jünger als Patienten mit kognitiven Defiziten ($n = 10$; $50,2 \pm 11,7$ Jahre). Wie in Abbildung 16 dargestellt, wurden bei TCT und RM keine signifikanten Unterschiede zwischen kognitiv beeinträchtigten und kognitiv nicht beeinträchtigten Patienten festgestellt. Beim CBT konnten jedoch signifikante Unterschiede (Abbildung 17) zwischen den beiden Probandengruppen erfasst werden.



Error bars = 95% CI

Abbildung 16: Abweichungen im TCT (A und B) und im RM (C) unter allen Bedingungen für zwei Patientengruppen (gruppiert nach CERAD-Score). TCT - Dreieckvervollständigungstest, RM - Rotationsgedächtnistest.

4.5. Gleichgewicht - Ergebnisse des CBT

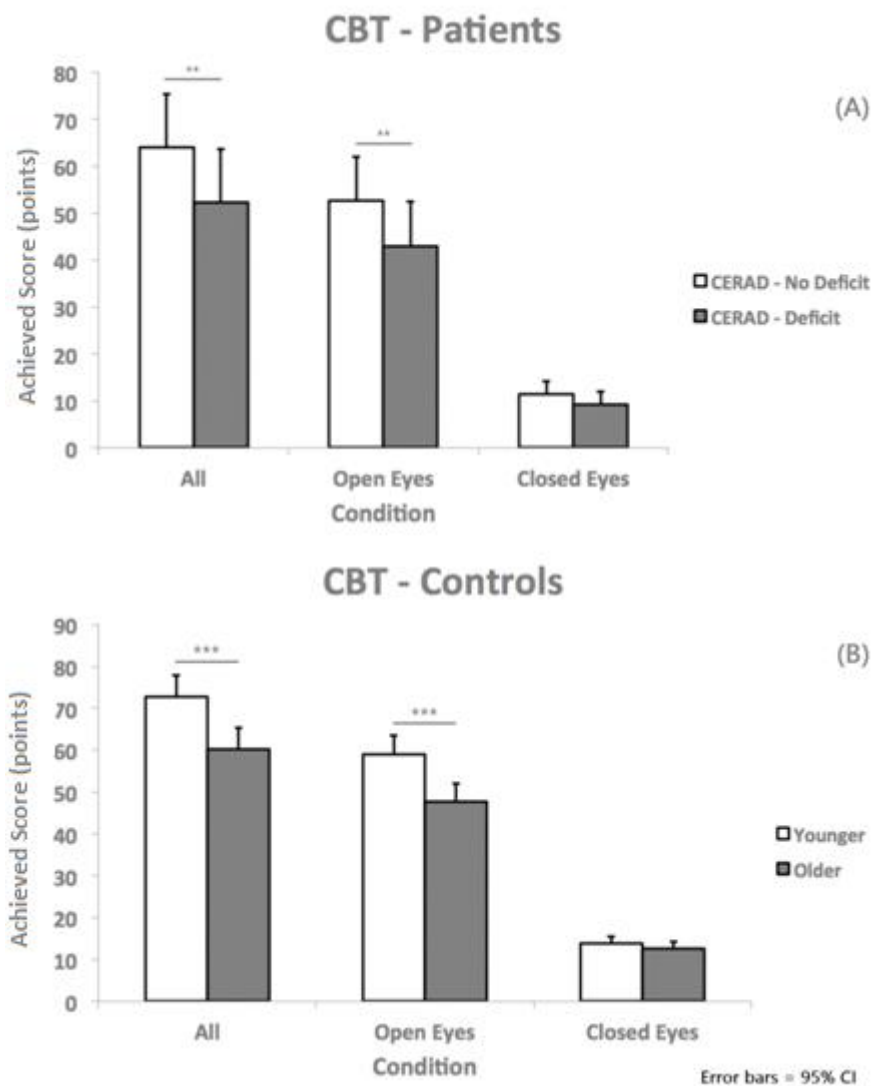


Abbildung 17: CBT-Score unter allen Bedingungen für zwei Gruppen von Patienten (gruppiert nach CERAD-Score) und Kontrollen (gruppiert nach Alter); ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$; CBT - klinischer Gleichgewichtstest.

Abbildung 17 zeigt den Unterschied zwischen den zwei untersuchten Gruppen beim CBT (*clinical balance test*). Dabei lässt sich die zu erreichende Gesamt-Punktzahl von den Konditionen mit offenen und geschlossenen Augen unterscheiden. Die Epilepsiepatienten erzielten im Vergleich zu den Kontrollen insgesamt signifikant niedrigere Punktzahlen, in den Tests mit geschlossenen und letztlich in den Tests mit offenen Augen, wobei die Effektstärken bei jedem der Vergleiche groß bis sehr groß waren (Tabelle 4).

In der Bedingung mit geöffneten Augen erzielten die TLE-Patienten im Mittel mit 46,7 Punkten 6,3 Punkte weniger als die Kontrollprobanden. Die Differenz der Standardabweichung war mit 0,2 Punkten sehr gering.

In den Tests mit geschlossenen Augen konnten von den TLE-Patienten 10,3 Punkte erzielt werden, wohingegen die Kontrollprobanden mit 13,0 Punkten 2,7 Punkte mehr erreichten. Die Differenz der Standardabweichungen lag hier bei 0,4 Punkten. Die p-Werte lagen bei dieser Bedingung bei 0,001 und deuten gemeinsam auf die höchste Signifikanz hin. Auch die Effektstärke ist mit 1,44 am höchsten von den drei Untersuchungsbedingungen.

Wenn man beide Bedingungen zusammen betrachtet, konnten von den TLE-Patienten insgesamt gemittelt 57,0 Punkte erzielt werden, von den gesunden Probanden wurden 66,0 Punkte erzielt, die Differenz der Standardabweichungen lag bei 0,6 Punkten.

Weitergehend wurde überprüft, ob die Leistungsunterschiede zwischen den beiden kognitiven Untergruppen beim CBT eher durch ihr Alter, als durch ihre kognitiven Fähigkeiten bedingt waren. Man untersuchte hierfür, ob das Alter auch in der Kontrollgruppe die CBT-Leistung beeinflusste: Dazu wurde ein Median-Split durchgeführt, um die Kontrollgruppe in zwei Untergruppen zu unterteilen:

- (i) Jüngere ($34,6 \pm 7,7$ Jahre) und
- (ii) Ältere ($60,4 \pm 7,8$ Jahre).

Wie aus Abbildung 17 hervorgeht, gab es eine signifikante Korrelation des Alters mit dem CBT-Score der Kontrollteilnehmer ($r = -0,782$, $p < 0,05$) und der Patienten ohne kognitive Defizite ($r = -0,776$, $p < 0,05$), aber nicht mit dem CBT-Score von Patienten mit kognitiven Defiziten ($r = -0,009$, $p = 0,98$). Es lässt sich festhalten, dass diese Daten auch aufgrund der hohen Signifikanz mit $p < 0,05$ auf eine starke Assoziation des Alters mit dem CBT-Score hindeuten, wobei ein höheres Alter zu einem niedrigeren Score führt und umgekehrt.

TLE-Patienten mit kognitivem Defizit erzielten schlechtere Ergebnisse im CBT als solche ohne kognitives Defizit. Man geht davon aus, dass die Kognition mit den Gleichgewichtsfunktionen zusammenhängt. Für die Erläuterung wird auf den Diskussionsteil verwiesen.

4.6. Subgruppenanalyse der Patienten hinsichtlich der anterioren Temporallappen- teilresektion

Die TLE-Patienten wurden weiterhin unterteilt in eine Gruppe von nicht-operierten und operierten Probanden. Es wurde bei insgesamt acht der 19 untersuchten TLE-Patienten eine komplette anteriore Temporallappenteilresektion (aTLTR) durchgeführt. Ein Patient erhielt eine Hippokampus-sparende aTLTR.

Die Ergebnisse des Vergleichs zwischen diesen beiden Gruppen sind in Tabelle 5 aufgeführt. Wie gezeigt, gab es bei keinem der Verhaltenstests signifikante Unterschiede, da der p-Wert in allen Testungen oberhalb des Signifikanzniveaus lag.

Test	Bedingungen		Mittelwert +- Standardabweichung der Operierten	Mittelwert +- Standardabweichung der Nicht-Operierten	p-Wert	Effektstärke (d)
Dreiecksvervollständigungstest (TCT)	Winkel	Alle Bedingungen	69,5 ± 22,9 °	68,9 ± 24,7 °	0,952	0,04
		Gehen	77,1 ± 35,6 °	73,0 ± 34,9 °	0,800	0,16
		Im Rollstuhl	61,9 ± 21,4 °	64,5 ± 26,5 °	0,811	0,15
	Entfernung	Alle Bedingungen	261,8 ± 64,2 cm	264,6 ± 66,5 cm	0,923	0,06
		Gehen	272,3 ± 94,0 cm	268,0 ± 96,7 cm	0,922	0,06
		Im Rollstuhl	251,2 ± 50,3 cm	261,2 ± 58,9 cm	0,687	0,26
Rotationsgedächtnis (RM)	Alle Bedingungen		45,8 ± 15,2 °	53,8 ± 29,6 °	0,442	0,48
	Eine (Um-) Drehung		34,5 ± 22,9 °	57,5 ± 51,4 °	0,200	0,82
	Zwei Drehungen		61,8 ± 42,5 °	49,2 ± 33,5 °	0,477	0,47
	Vier Drehungen		44,5 ± 21,4 °	45,6 ± 29,5 °	0,930	0,06
	Acht Drehungen		42,3 ± 38,8 °	63,1 ± 55,6 °	0,338	0,61
Klinischer Gleichgewichtstest (CBT)	Alle Bedingungen		53,8 ± 14,6 Punkte	56,7 ± 8,3 Punkte	0,610	0,34
	Geöffnete Augen		44,2 ± 11,6 Punkte	46,6 ± 7,8 Punkte	0,608	0,34
	Geschlossene Augen		9,6 ± 3,4 Punkte	10,1 ± 1,9 Punkte	0,713	0,24

Tabelle 5: Ergebnisse aller Tests und Bedingungen für die beiden Untergruppen (OP vs. Keine-OP); SD - Standardabweichung, * - p < 0,05, ** - p < 0,01, *** - p < 0,001

Weitere Subgruppenanalysen bezüglich der Händigkeit (d.h. rechts vs. links) und des Vorliegens einer Hippokampussklerose (d.h. Sklerose vs. keine Sklerose) erreichten keine Signifikanz, allerdings war die Anzahl der Patienten in den Vergleichsgruppen sehr gering war (<5).

4.7. Ergebnisse der MRT - Untersuchungen

Laut der Hypothese hätte man analog zu den beschriebenen kognitiven Defiziten ein kleineres Volumen der grauen Substanz in temporalen Hirnregionen bei den TLE-Patienten (mit Hippokampussklerose) als bei den Kontrollprobanden erwartet, da diese mit einer Hirnatrophie, einem Neuronenverlust der Pyramidenzellen, sowie mit einem bindegewebigen Umbau einhergeht. (Bonilha *et al.*, 2009; Blümcke *et al.*, 2002)

Auch bei TLE-Patienten ohne Hippokampussklerose (HS) wird diskutiert, dass ein kleineres Volumen der grauen Substanz zu erwarten sei, da der TLE ein Untergang bzw. Degeneration von Neuronen der grauen Substanz zugrunde liegt, der sich in einer pathologischen, unregulierten elektrische Entladung zeigt, was zu einem epileptischen Anfall führt. (Kohlschütter, 2015)

Zudem konnte bei TLE-Patienten ohne HS ebenfalls ein neuronaler Verlust des inferioren temporalen Gyrus und eine Volumenminderung im lateralen Temporallappen, im Operculum und im Frontallappen detektiert werden. (Scanlon *et al.*, 2013)

Es konnte bereits in früheren Studien ein direkter Zusammenhang festgestellt werden zwischen kognitiven Beeinträchtigungen und dem Hirnvolumen bei TLE-Patienten.

Mit Hilfe der VBM-Analyse des gesamten Gehirns konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede in den Volumina der grauen Substanz zwischen TLE-Patienten und Kontrollteilnehmern festgestellt werden. Auch die ROI-Analyse (*regions of interest*) der Hippokampus- und Parahippokampusbereiche ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen (TLE-Patienten und Kontrollprobanden).

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse und Untersuchungen

In dieser Studie wurden die Fähigkeiten von TLE-Patienten zur Pfadintegration, zum Rotationsgedächtnis und zum Gleichgewicht sowie strukturelle Unterschiede zwischen TLE-Patienten und Kontrollprobanden untersucht. Analog zur vermuteten Beeinträchtigung der vestibulo-MTL-Achse wurde ebenfalls eine Verschlechterung von allen drei Fähigkeiten bei der TLE erwartet. In der Tat erzielten die getesteten Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden in allen folgenden Tests signifikant schlechtere Ergebnisse: im Dreiecksvervollständigungstest, im Rotationsgedächtnistest und im klinischen Gleichgewichtstest.

Bezugnehmend auf die Unterschiede in den Volumina der temporalen Hirnregionen wurde ein kleineres Volumen der grauen Substanz bei den TLE-Patienten als bei den Kontrollprobanden angenommen.

Es ließen sich jedoch keine Gruppenunterschiede in den Volumina der relevanten Hirnregionen seitens der VBM und der ROI finden.

Es stellt sich die Frage, ob die beobachteten Defizite im Dreiecksvervollständigungstest, im Entfernungsschätzungstest und im Rotationsgedächtnistest ausschließlich durch eine Dysfunktion des medialen Temporallappens bedingt, also nicht zwangsläufig auf eine Störung der vorgeschlagenen vestibulo-MTL-Achse zurückzuführen sind. Mehrere frühere Studien an TLE-Patienten zeigten Defizite bei „klassischen“ Aufgaben der hippocampalen Formation wie dem räumlichen und dem assoziativen Gedächtnis.

Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie deuten jedoch darauf hin, dass die beobachteten Defizite der TLE-Patienten neben dem hippocampalen auch das vestibuläre System betreffen:

Erstens erzielten die TLE-Patienten bei allen Navigationstests, bei denen die visuelle Komponente ausgeschaltet und somit die Verwendung des vestibulären Systems erforderlich war, schlechtere Ergebnisse.

Zweitens schnitten die TLE-Patienten im klinischen Gleichgewichtstest (CBT), einem speziellen Test für Gleichgewichtsfunktionen, der keinerlei Hippokampus-bezogene Fähigkeiten beinhaltet, schlechter ab als die Kontrollprobanden.

Drittens wurde bei allen operierten TLE-Patienten das gleiche bzw. ein sehr ähnliches funktionelles Defizit gefunden wie bei den nicht-operierten Patienten. Hierbei wurde bei den operierten TLE-Patienten nur der normal funktionierende Hippokampus kontralateral zum resezierten epileptischen MTL untersucht.

Viertens schnitten Patienten mit einem allgemeinen kognitiven Defizit bei TCT und RM genauso gut ab wie Patienten ohne solches Defizit. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass Raumorientierungsdefizite unabhängig von den übrigen kognitiven Defiziten sind und die Einschränkungen in den klinischen Tests auf eine MTL-Dysfunktion bei der Erkrankung der Temporallappenepilepsie zurückzuführen sind.

Zusammenfassend lässt sich durch die hier aufgeführten aktuellen Daten vermuten, dass bei Patienten mit einer Temporallappenepilepsie die vestibulären Defizite unabhängig von der Funktionsstörung im MTL sind. Daraus lässt sich schließen, dass ein Training des vestibulären Systems zu einer Verbesserung der Pfadintegration führen kann, was auf eine Verbindung zwischen den beiden Systemen (vestibuläres System und MTL) hindeutet.

5.2. Räumliche Information – TCT

Bezugnehmend auf die Raumorientierung, die mithilfe des Dreiecksvervollständigungstests untersucht wurde, ließ sich feststellen, dass TLE-Patienten in allen Unterbedingungen des Tests signifikant schlechtere Ergebnisse als die gesunden Kontrollprobanden erzielten.

Sie wiesen demnach eine verminderte Fähigkeit zur Rückkehr zum Startpunkt auf, welche sich äußerte durch eine höhere Winkelabweichung vom korrekten Weg zum ursprünglichen Startpunkt sowie durch eine größere Entfernung vom vermuteten Startpunkt, an dem sie stehenblieben, zum richtigen Startpunkt.

Bei der Auswertung der Ergebnisse konnte festgestellt werden, dass die Probanden, die im Rollstuhl zu den jeweiligen Endpunkten gefahren wurden, deutlich bessere Ergebnisse erzielten als bei der Bedingung im Gehen. Dies lässt vermuten, dass der vestibuläre Input für die Orientierungsfähigkeit eine größere Bedeutung hat als der somatosensorische, der bei der Bedingung der Passivbewegung im Rollstuhl ausgeschaltet wurde.

Die Ergebnisse bestätigen die Hypothese, dass die vestibulären Funktionen bei TLE-Patienten ebenfalls vermindert sind, da eine direkte Verbindung zwischen dem MTL und den Funktionen des topographischen Gedächtnisses, die mit dem Hippokampus verknüpft

sind, besteht. Die Kontrollprobanden hingegen erzielten in allen Unterbedingungen signifikant bessere Ergebnisse als die TLE-Patienten.

Nicht-operierte TLE-Patienten erzielten dabei geringfügig bessere Ergebnisse bei den Bedingungen im Gehen als operierte TLE-Patienten, wohingegen man bei den Bedingungen im Rollstuhl schlechtere Resultate fand.

Folgende Studien beschreiben Resultate, die mit unseren Ergebnissen übereinstimmen:

In wissenschaftlichen Untersuchungen konnte dem Hippokampus und dem MEC ebenfalls die Funktion der Kodierung der räumlichen Informationen zugeordnet werden. Das Forscherteam um Previc fand heraus, dass eine signifikante Beziehung zwischen der vestibulären Funktion und dem topographischen Gedächtnis vorliegt. Ausgehend von dieser Grundlage wurde die Theorie aufgestellt, dass der vestibuläre Verlust zu einer topographischen Gedächtnisstörung bei älteren Menschen führen kann (Previc *et al.*, 2014).

Bereits in einer früheren Studie testete man kognitive Fähigkeiten von TLE -Patienten, die entweder eine unilaterale Hippokampussklerose oder anteriore Temporallappenresektion aufwiesen. Sie erzielten bei allen Aufgaben, die das räumliche Gedächtnis testeten, nämlich Navigation, Objektlokalisierung und Kartenzzeichnung, im Vergleich zu den Vergleichsgruppen (entweder idiopathische generalisierte Epilepsie oder Kontrollen) signifikant schlechtere Ergebnisse (Glikmann-Johnston *et al.*, 2008).

Die aus der hier durchgeführten Studie resultierenden Ergebnisse der Defizite bei TLE-Patienten, die bei jeder der getesteten vestibulär-abhängigen Aufgaben (TCT, RM, CBT) beobachtet wurden, können auf eine mögliche Störung der Integrität der vestibulären MTL-Achse bei TLE, sowohl auf funktioneller als auch auf struktureller Ebene, hindeuten.

Da in der hier untersuchten Patientenkohorte keine bekannten vestibulären Störungen wie z.B. eine Vestibulopathie vorlagen (es lag weder eine Schwindelsymptomatik vor, noch war die Diagnose einer vestibulären Schädigung bekannt), kann deren schlechtere Leistung im Vergleich zu gesunden Kontrollen auf eine fehlerhafte Verarbeitung vestibulärer Inputs durch räumliche Orientierungszentren im Hippokampus und den umliegenden Regionen zurückgeführt werden. Die Ergebnisse früherer Studien an TLE-Patienten, die sich einer temporalen Lobektomie unterzogen haben, stimmen mit den hier gezeigten Ergebnissen überein (Worsley, 2001; Philbeck *et al.*, 2004).

In der Forschungsarbeit um Spiers et al. wurden 17 Patienten mit rechtsseitiger Temporallappenteilresektion (RTLTR) und 13 Patienten mit linksseitiger Temporallappenteilresektion (LTLTR) mit 16 gesunden, gleichaltrigen Kontrollpersonen verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere die RTLTR-Gruppe in Bezug auf Navigation, Erkennung von Bildern und Objekten und Kartenzeichen im Vergleich zu den Kontrollpersonen beeinträchtigt war. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das topographische Gedächtnis überwiegend durch Strukturen im rechten medialen Temporallappen vermittelt wird, während die kontextabhängigen Aspekte des episodischen Gedächtnisses stärker vom linken medialen Temporallappen abhängen (Spiers *et al.*, 2001).

Passend dazu zeigten die Ergebnisse einer anderen Forschungsarbeit, dass die Pfadintegration bei TLE-Patienten beeinträchtigt ist, vor allem bei Patienten mit rechter Temporallobektomie, und legen nahe, dass Strukturen im rechten Temporallappen eine Rolle für die Pfadintegration und für das räumliche Gedächtnis spielen (Worsley, 2001).

Entgegen der in dieser Arbeit formulierten Hypothese kam eine Studie zu dem Schluss, dass sich die neuronalen Schaltkreise, die für die Berechnung eines Homing-Vektors (=Referenzvektor) im Rahmen der Pfadintegration erforderlich sind, außerhalb des Hippokampus befinden (McNaughton *et al.*, 2006).

Es konnte jedoch keine Studie gefunden werden, in der der gleiche Test (*triangle completion test*) an TLE-Patienten durchgeführt wurde, daher lassen sich die erzielten Ergebnisse nur eingeschränkt mit den aufgeführten Forschungsarbeiten vergleichen.

Zusammenfassend lässt sich vermuten, dass die signifikant schlechteren Ergebnisse der TLE-Patienten in Bezug auf das räumliche Vorstellungsvermögen multifaktoriell bedingt sind: Einerseits könnten bei TLE-Patienten die vestibulären Funktionen grundlegend vermindert sein, andererseits kann man von einer fehlerhaften Verarbeitung dieser vestibulären Inputs auf der MTL-Achse durch Orientierungszentren im Hippokampus und den umliegenden Regionen ausgehen.

Die schlechtere räumliche Orientierung könnte nicht nur auf die Epilepsie selbst zurückzuführen sein: TLE-Patienten könnten aufgrund der Einnahme von anfallssupprimierender Medikation insgesamt weniger aktiv sein und somit ihre Orientierung im Raum weniger trainiert haben. Unterschiede in der täglichen Aktivität zwischen TLE-Patienten und Kontrollprobanden oder etwa das Vorliegen von Verletzungen wurden im Rahmen der hier vorgestellten Studie nicht untersucht.

Bezugnehmend auf die mutmaßliche größere Bedeutung des rechten Temporallappens auf das topographische Gedächtnis konnten kaum Leistungsunterschiede zwischen TLE-Patienten mit einer Temporallappenteilresektion im Vergleich zu Nicht-Operierten TLE-Patienten gefunden werden.

Die Ergebnisse deuten demnach eher auf eine funktionelle als auf eine strukturelle Störung der MTL-Achse bei TLE-Patienten hin, was letztendlich zu den signifikant schlechteren Funktionen des topographischen Gedächtnisses führt.

5.3. Rotationsgedächtnis

Die hier vorgestellte Studie ist die erste, welche über Defizite in Rotationsgedächtnisfähigkeiten von TLE-Patienten berichtet. Es lässt sich vermuten, dass die Temporallappenepilepsie selbst zu diesem funktionellen Defizit führt, oder dass temporale Strukturen aufgrund der epileptogenen Läsion verändert sind. Es ist auch denkbar, dass die Funktionseinschränkung auf eingenommene Medikamente zurückzuführen ist.

Die beobachteten Defizite könnten weiterhin darauf hinweisen, dass relevante temporale Strukturen ihre Fähigkeiten verloren haben, vestibuläre Inputs zu verarbeiten und zu speichern, was wiederum zu Beeinträchtigungen der vestibulo-MTL-Funktion bzw. zu Funktionseinschränkungen der vestibulo-MTL-Achse führen könnte. Unterstützt wird diese Annahme durch die nicht signifikanten Unterschiede zwischen Operierten und Nicht-operierten TLE-Patienten im Rotationsgedächtnistest:

Nach der Resektion des läsionierten Temporallappens ist die gemittelte Abweichung in Grad nur geringfügig kleiner als bei den Patienten mit noch vorhandenem Temporallappen mit epileptogener Läsion.

Da bei mehreren Umdrehungen die Merkfähigkeit bzw. Gedächtnisfunktion eine bedeutende Rolle spielt - es ist ein Abgleich mit bereits gemerkten Rotationen erforderlich - konnte die rein vestibuläre Funktion anhand der Bedingung mit einer bzw. zwei Umdrehungen am besten getestet werden. Bei diesen Konditionen wurden, wie vermutet, schlechtere Ergebnisse im Vergleich zu den mehrmaligen Umdrehungen festgestellt.

Die kognitiven Funktionen aller Probanden wurden mithilfe der CERAD-Testung untersucht, diese eventuellen Beeinträchtigungen müssten für die Bedingungen mit vier und acht Umdrehungen ebenfalls herangezogen werden.

Die größten Unterschiede zwischen kognitiv beeinträchtigten TLE-Patienten und nicht kognitiv-beeinträchtigten TLE-Patienten konnte in der Bedingung mit acht Umdrehungen festgestellt werden, was unsere Hypothese bestätigt, da hierbei die Merkfähigkeit ebenfalls getestet wird. Jedoch hätte man erwartet, dass sich beim Test der vier Umdrehungen ebenfalls schlechtere Ergebnisse zeigen als bei den Konditionen mit einer und zwei Umdrehungen.

Der Rotationsgedächtnistest wurde in einigen Studien an verschiedenen Patientengruppen und gesunden Teilnehmern erfolgreich angewendet:

Patienten mit einseitiger Ménière-Krankheit wurden dem kalorischen und dem rotatorischen Stuhltest unterzogen, mit der Erkenntnis, dass beide Tests den vestibulo-okulären Reflex auf unterschiedliche Weise untersuchen. Dabei wurden im kalorischen Test erst bei einer schwerwiegenden vestibulären Dysfunktion schlechtere Ergebnisse verzeichnet. Eine solch schwerwiegende Funktionsstörung würde einem abnormen Ergebnis von mindestens drei aufeinanderfolgenden Frequenzen im Drehstuhltest entsprechen. Eine Gleichgewichtsstörung zeigt sich demnach früher im Drehstuhl (Palomar-Asenjo *et al.*, 2006).

Eine weitere Studie untersuchte, ob das Alter oder das Geschlecht des Patienten für ein bilateral fehlendes zervikales oder okuläres vestibuläres evoziertes myogenes Potential (cVEMP oder oVEMP) prädikativ war. VEMPS sind durch einen Reflex des vestibulären Systems auf Vibrations- oder akustische Reize der Gleichgewichtsorgane hervorgerufene Potentialunterschiede, die an Muskeln abgeleitet werden können. Sie dienen vor allem der selektiven und seitenspezifischen Funktionsbestimmung des Sacculus eines der Gleichgewichtsorgane.

Die Patienten wurden zuvor dem kalorischen und rotatorischen Drehstuhltest unterzogen und sollten in den Tests normale Ergebnisse aufweisen. Es wurde herausgefunden, dass VEMPS als Reaktion auf Luftleitungsreize bilateral bei vielen älteren Patienten fehlten, die über Schwindel klagen und ansonsten normale Ergebnisse in vestibulären und auditorischen Tests erzielten (Piker *et al.*, 2015).

Trotz des umfangreichen Wissens über die vestibuläre-MTL-Verflechtung besteht ein erheblicher Mangel an Informationen über die Fähigkeiten des Rotationsgedächtnisses beim Menschen, so dass ein direkter Vergleich der hier aufgeführten Ergebnisse mit früheren Studienresultaten nicht möglich ist.

5.4. CBT – Gleichgewicht

Die Studienergebnisse dieser Arbeit sprechen für die Korrelation zwischen dem MTL und den Gleichgewichtsfähigkeiten, wobei TLE-Patienten in allen Testbedingungen des klinischen Gleichgewichtstests im Vergleich zu gesunden Kontrollen deutlich schlechtere Ergebnisse erzielten.

Die größten Unterschiede in der erzielten Punktzahl zwischen TLE-Patienten und Kontrollprobanden konnte man beim Gesamtscore über allen Bedingungen sehen.

Es wurden insgesamt deutlich mehr Punkte bei der Bedingung mit geöffneten Augen erreicht, was zunächst an den 22 Testelementen, die mit geöffneten Augen durchgeführt wurden, im Gegensatz zu den acht „Übungen“ mit geschlossenen Augen, liegt.

Bei den Untertests mit geöffneten Augen werden sowohl visuelle als auch vestibuläre Inputs verarbeitet, um das Gleichgewichtsvermögen zu gewährleisten.

Man könnte vermuten, dass die visuellen Inputs dazu führen, dass die MTL-Dysfunktion bei TLE-Patienten teilweise ausgeglichen wird, wie bereits im Jahre 2003 beschrieben wurde, dass „bei einer Schwäche eines Systems die Gleichgewichtsfunktion mit einem anderen System ausgeglichen und somit (teilweise) aufrechterhalten werden kann: So kann beispielsweise eine Person mit visuellen Einschränkungen (z.B. im Dunkeln) vermehrte sensorische Informationen durch die Benutzung einer Gehilfe oder eines Stockes empfangen“ (Dickstein *et al.*, 2003).

Jedoch hätte man dann erwartet, dass die TLE-Patienten in diesem Untertest ähnlichere Ergebnisse erzielten wie die Kontrollprobanden. Tatsächlich sind die Ergebnisse nicht so signifikant und effektstark wie bei der Bedingung mit geschlossenen Augen, man kann jedoch einen deutlichen Unterschied in den erzielten Punkten erkennen.

Bei den Tests mit geschlossenen Augen wurde das visuelle System ausgeschaltet, sodass ausschließlich das vestibuläre System getestet wurde. Die Signifikanz sowie die Effektstärke waren bei dieser Bedingung am größten. Die Ergebnisse bestätigen die Hypothese, dass die rein vestibulären Funktionen bei TLE-Patienten mehr Defizite aufweisen als die kombiniert visuell-vestibulären.

Auch in früheren Studien konnte man bereits einen starken Einfluss des Alters auf das Gleichgewichtsvermögen aufzeigen (Vereck *et al.*, 2008). Um diesen Zusammenhang zu überprüfen, wurde die Kontrollgruppe in zwei Untergruppen (Jüngere und Ältere) aufge-

spalten. Wie erwartet konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen gefunden werden.

Es lässt sich zusammenfassen, dass TLE-Patienten wie erwartet insgesamt deutlich schlechtere Gleichgewichtsfunktionen aufweisen als die Kontrollprobanden. TLE-Patienten mit kognitiven Defiziten erzielten noch schlechtere Ergebnisse im CBT, was für einen Einfluss der kognitiven Einschränkung auf die Gleichgewichtsfunktion spricht.

Bei nicht-operierten TLE-Patienten konnte man minimal bessere Gleichgewichtsfunktionen feststellen als bei den operierten. Es könnte sein, dass die vestibulo-MTL-Achse bei den nicht-operierten Patienten, bei denen beide Temporallappen noch vorhanden sind, besser funktioniert. Insgesamt sind die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen jedoch nicht signifikant.

Es gibt bisher nur sehr wenige Studien über die Gleichgewichtsfähigkeiten von TLE-Patienten, in denen wiederum kein klinisch validierter Test zur Gleichgewichtsbeurteilung verwendet wurde.

Sie berichteten alle über Gleichgewichtsstörungen, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen. In diesen Studien waren die Gruppen mit Epilepsie heterogen und die Ätiologie der Epilepsien waren verschieden (Gandelman-Marton *et al.*, 2006; Petty *et al.*, 2010; van Mil *et al.*, 2010).

Darüber hinaus haben mehrere Studien darauf hingewiesen, dass anfallssupprimierende Medikamente bei der Gleichgewichtsstörung eine Rolle spielen könnten. Die Auswirkung kann dabei medikamenten- und dosisabhängig sein. (Sirven *et al.*, 2007; Fife *et al.*, 2006) Da die hier getesteten Patienten überwiegend eine oder gar mehrere unterschiedliche anfallssupprimierende Medikamente regelmäßig einnahmen, könnten diese ebenfalls zu einer Verschlechterung der Gleichgewichtsfunktionen führen. Es ist demnach nicht klar, ob die beobachtete Gleichgewichtsstörung auf das Alter, die kognitiven Defizite, die anfallssupprimierende Medikation oder tatsächlich auf die epileptogene Läsion oder die funktionellen Defizite im Temporallappen zurückzuführen sind.

Hüfner *et al.* stellte die Vermutung auf, dass die vestibulären und visuellen Prozesse im menschlichen Hippokampus räumlich voneinander getrennt sind (Hüfner *et al.*, 2011a). Bei reduziertem vestibulärem oder visuellem Input wird dieses hippokampale Navigationsnetzwerk neu organisiert, was dazu führt, dass ein fehlender Input von den beiden Systemen teilweise ersetzt werden kann (Hüfner *et al.*, 2011b).

Um dieses Wissen für den klinischen Alltag zu nutzen, wurden die Auswirkungen eines einmonatigen Slackline-Trainings mit geschlossenen Augen auf die Gleichgewichtsfähig-

keiten der Probanden getestet. In der Tat verbesserten sich durch das gezielte Training die klinisch relevanten Gleichgewichtsfähigkeiten unter Bedingungen mit geschlossenen Augen. Auch fanden sich die Probanden nach dem Training besser bei vestibulär-abhängigen räumlichen Orientierungsaufgaben zurecht. Es lässt sich zusammenfassen, dass das Slackline-Training einen positiven Effekt auf die Funktionen des vestibulären Systems hat (Dordevic *et al.*, 2017).

In einer anderen Studie, die an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg durchgeführt wurde, konnte eine bessere Leistung im Gleichgewichtstest bei Balletttänzern beobachtet werden, die ihr vestibuläres System häufig benutzten (Dordevic *et al.*, 2020).

5.5. MRT

Mithilfe der VBM-Analyse des gesamten Gehirns konnten in der durchgeführten Studie keine signifikanten Unterschiede in den Volumina der grauen Substanz zwischen nicht-operierten TLE-Patienten und gesunden Kontrollprobanden festgestellt werden. Da sich die Hippokampussklerose nachgewiesenermaßen in Form von Hirnatrophie und eines Neuronenuntergangs darstellt, hätte man eine Volumenminderung der grauen Substanz in den entsprechenden Hirnregionen (hippokampale und parahippokampale Bereiche) bei den TLE-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden erwartet.

Auch die ROI-Analyse der Hippokampus- und Parahippokampusbereiche ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (nicht operierte TLE-Patienten und gesunde Kontrollprobanden).

Natürlich müssen auch andere Erklärungen für diese Nullergebnisse hinsichtlich der beobachtbaren anatomischen Veränderungen in Betracht gezogen werden.

Zum einen war die Stichprobe mit 20 Probanden pro Gruppe sehr klein, was zu einer geringen Aussagekraft führt. In einer anderen Studie mit einer deutlich größeren Stichprobe konnten volumetrische Unterschiede zwischen TLE-Patienten und Kontrollprobanden festgestellt werden (Keller *et al.*, 2002).

Zudem erzielten die Patienten, die sich einer anterioren Temporallappenteilresektion unterzogen hatten, keine wesentlich schlechteren Ergebnisse in den durchgeführten Tests. Diese Tatsachen sprechen mehr für eine funktionelle als eine strukturelle Verbindung bei diesen Patienten.

Keller und Roberts fassten 18 VBM-Studien zusammen und fanden 26 Hirnregionen, die bei TLE-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden ein reduziertes Volumen aufwiesen. Es gab eine stark asymmetrische Verteilung von Temporallappenanomalien, die bevorzugt ipsilateral zum Anfallsherd beobachtet wurden, insbesondere des Hippokampus (82,35% aller Studien), des Gyrus parahippokampus (47,06%) und des entorhinalen (23,52%) Kortex. Auch weitere Gehirnregionen wie der mesiale und extramesiale Temporallappen, subkortikale und extratemporale Lappenregionen der Kortikalis wiesen Veränderungen auf (Keller and Roberts, 2008).

Eine Studie um Lee et. al stellte bei Patienten mit unilateraler Temporallappenepilepsie eine signifikante Reduktion zum einen des Gesamtvolumens des Temporallappens und zum anderen des Volumens der grauen Substanz fest. Das Volumen der grauen Substanz korrelierte dabei negativ mit der Dauer der Epilepsie, was darauf hindeutet, dass neokortikale Veränderungen eine Folge von Anfällen sein können (Lee *et al.*, 1998).

In folgender Studie wurden 58 TLE-Patienten und 62 gesunde Kontrollpersonen untersucht: Die TLE-Patienten wiesen eine signifikante Verringerung des Volumens des Großhirns auf, wobei das Volumen der weißen Substanz (-9,8 %) im Vergleich zur grauen Substanz (-3,0 %) deutlicher war. Die Verringerung des Volumens war in den Frontal-, Temporal- und Parietal-, nicht aber in den Okzipitallappen zu beobachten. Es konnte ebenfalls ein direkter Zusammenhang zwischen der Volumenverminderung und den kognitiven Funktionseinschränkungen festgestellt werden (Hermann *et al.*, 2003).

Es gibt also übereinstimmende Hinweise darauf, dass die primäre epileptische Zone zwar innerhalb des Hippokampus enthalten sein kann, dass aber außerhalb dieser Region erhebliche anatomische Anomalien bestehen, die eine Vielzahl von kortikalen, subkortikalen und zerebellären Regionen und deren direkte und indirekte Konnektivität betreffen (Bell *et al.*, 2011).

Auch bei der ROI-Analyse konnten keine signifikanten volumetrische Unterschiede detektiert werden. Das Verfahren führt aufgrund des Untersuchungsverfahrens einerseits zu einer hohen Selektionsgenauigkeit, das Ergebnis ist jedoch stark abhängig von der erfolgreichen Wahl der Stichprobe innerhalb eines zu segmentierenden Bereichs und ist somit fehleranfällig (Kuwako *et al.*, 2013; Ranzenberger and Snyder, 2020).

MRT-Aufnahmen einer anderen Studie zeigten zum einen, dass das Volumen des entorhinalen Kortex bei TLE-Patienten verringert ist. Die festgestellte Veränderung des medialen Temporallappens war dabei nicht nur auf den Hippokampus und die Amygdala beschränkt, sondern betraf auch die entorhinale und perirhinale Rinde. Das Muster der Atrophie wurde durch einen Zellverlust erklärt, der auf eine Unterbrechung der entorhinalen-hippokampalen Verbindungen zurückzuführen ist (Bernasconi *et al.*, 2003).

In einer weiteren Studie stellte man Volumenunterschiede des Gehirns zwischen Patienten mit rechter TLE (RTLE) und linker TLE (LTLE) mit unilateraler Hippokampusatrophie dar. So war die topologische Organisation des gesamten volumetrischen Netzwerks des Gehirns bei TLE verändert, mit einer resultierenden Störung der koordinierten Muster der kortikalen und subkortikalen Morphologie (Yasuda *et al.*, 2015).

Vergangene Untersuchungen haben gezeigt, dass diese volumetrischen Unterschiede stark vom Ausmaß der Hippokampussklerose abhängen: So konnte man bei Patienten mit Hippokampussklerose eine „diffuse Schädigung des gesamten Gehirns“ feststellen, die sich nicht nur auf die Temporalregion, sondern auch auf die Amygdala- und Parahippokampusregion, die Thalamus- und Striatuskern und das Kleinhirn ausbreiten (Moran *et al.*, 2001; Jutila *et al.*, 2001; Dreifuss *et al.*, 2001; Hagemann *et al.*, 2002; Coste *et al.*, 2002).

Bei Patienten ohne Hippokampussklerose fand man entweder keine Volumen- oder Konzentrationsreduktion (Mueller *et al.*, 2006), oder diese beschränkten sich auf den entorhinalen Kortex und auf die Amygdala (Bower *et al.*, 2003).

In MRT-Untersuchungen des Gehirns fand man heraus, dass die MTLE in bis zu 70% der Fälle mit der Hippokampussklerose assoziiert ist (Sen and Sankaran, 2019).

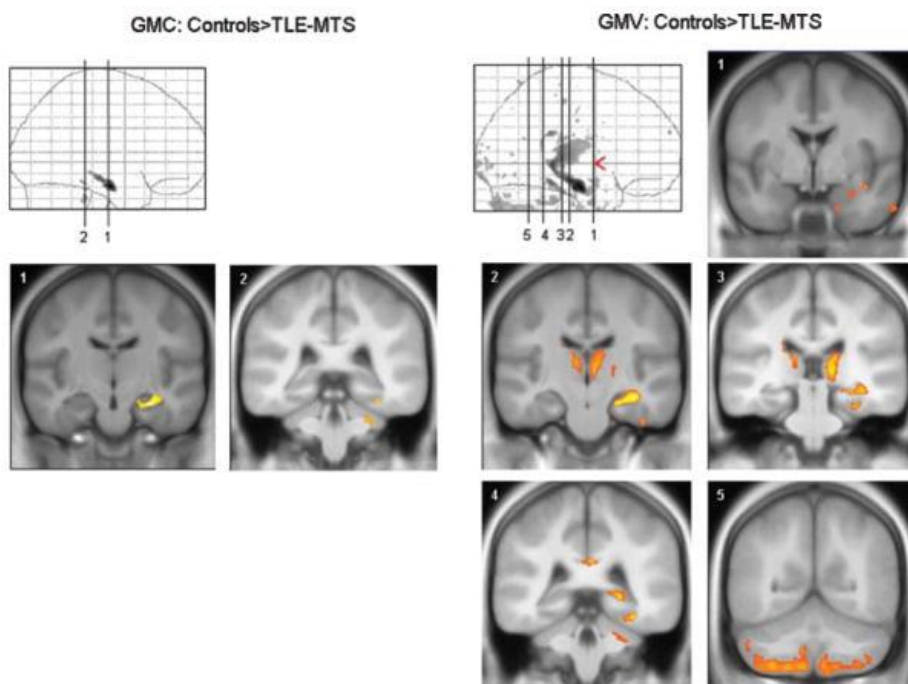


Abbildung 18: Anomalien der Grauen Substanz (GM) bei TLE mit Hippokampussklerose: Linke Seite: Verminderung der GV-Konzentration (GMC) im Vergleich zu Kontrollen. GV-Reduktionen sind auf den Hippokampus, den Parahippocampus -Gyrus und das Kleinhirn beschränkt. Rechte Seite: Verminderung der GV-Volumina (GMV) im Vergleich zu Kontrollen. Verluste an GV-Volumen sind weiter verbreitet und betreffen auch extrahippokampale und extralimbische Regionen (Mueller *et al.*, 2006).

Weitergehend untersuchte man eine eventuelle Lateralisation der genannten Gedächtnisfunktionen: Bei keiner der räumlichen Messgrößen unterschieden sich Patienten mit rechter TLE von Patienten mit linker TLE. Auch die Läsions- und Volumetrie-befunde deuteten darauf hin, dass diese Gedächtnisfunktionen systematisch mit der Integrität sowohl des rechten als auch des linken mesialen Temporallappens zusammenhängt. Somit gibt es wahrscheinlich keine stark lateralisierte Seite (Glikmann-Johnston *et al.*, 2008).

Eine andere Forschungsarbeit visualisierte und quantifizierte mittels Diffusionstensor-Bildgebung (DTI) die medialen Temporallappennetzwerke. Die Ergebnisse deuten auf einen Ausfall der räumlichen Verbindungsanordnung zwischen dem Parahippocampus-Gyrus, dem entorhinalen Kortex und dem Hippokampus bei der TLE hin, die Temporallappennetzwerke waren somit verändert. Ob diese Veränderungen die Ursache oder die Folge einer epileptischen Aktivität ist, ist jedoch nicht bekannt (Kuhn *et al.*, 2018).

Es lässt sich zusammenfassen, dass in früheren Studien Anomalien der grauen Substanz sowohl bei TLE-Patienten mit Hippokampussklerose als auch bei solchen ohne Hippokampussklerose beobachtet werden konnten.

5.6. Limitationen und Ausblick

Natürlich müssen alternative Erklärungen für die fehlenden signifikanten volumetrischen Unterschiede in den MRT-Aufnahmen zwischen TLE-Patienten und Kontrollprobanden in Betracht gezogen werden: Erstens war die Stichprobengröße relativ klein und bestand aus nur elf Probanden pro Gruppe, was zu einer eingeschränkten Signifikanz der Studie führen könnte.

Frühere Studien, zum Teil mit einer viel größeren Stichprobe, waren in der Lage, volumetrische Unterschiede zwischen TLE-Patienten und Kontrollen zu erkennen, was Hinweise auf eine Schädigung des neuronalen Netzwerkes der Hippokampus- und parahippokampalen Bereiche liefert (Labate *et al.*, 2008; Santana *et al.*, 2014; Riederer *et al.*, 2008).

Die Limitation der ROI-Analyse ist die interindividuelle Variabilität angesichts der komplexen dreidimensionalen Neuroanatomie des Gehirns sowie der vom Untersucher festgelegten ROI.

Da das manuelle Aufzeichnen von ROI auf aufeinanderfolgenden Hirnschnitten zeitaufwendig ist, erlaubt es weder den Vergleich vieler Hirnregionen bei denselben Patienten noch die Verwendung großer Probandengruppen (Kubicki *et al.*, 2002).

Die CERAD-Testung ist ausschließlich für Personen, die älter als 50 Jahre alt sind, normiert, jedoch waren unsere Probanden auch jünger. Daher lässt sich die reine Punktzahl, die bei der CERAD-Testung vergeben wird, nicht oder nur unzureichend auswerten bzw. vergleichen. Allerdings wurden bei der neuropsychologischen Testung verschiedene kognitive Funktionen untersucht, die für alle Altersgruppen gut beschrieben und verglichen werden können (z.B. unauffällige Leistungen im Bereich der Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses).

Ein weiterer limitierender Faktor in der vorgestellten Studie ist die Ungleichheit der Stichprobe. Bei nur vier der nicht operierten Patienten wurde eine Hippokampussklerose diagnostiziert. Aufgrund dieser geringen Untersuchungszahl lässt sich keine Aussage zu den

Fähigkeiten dieser Patienten im Vergleich zu Probanden mit intaktem Hippokampus treffen.

In zukünftigen Studien könnten unsere Ergebnisse an einer größeren und homogeneren Stichprobe bestätigt werden, da insgesamt noch Daten fehlen, die die Interaktion zwischen vestibulärem System und Hippokampus am Menschen sowie die räumliche Verarbeitung im Hippokampus beim Menschen untersuchen.

In einer Studie, die im Jahr 2000 mit Londoner Taxifahrern durchgeführt wurde, stellte man bei diesen einen vergrößerten posterioren Hippokampus fest. Dabei war die Größe des Hippokampus direkt proportional zu der Anzahl von Jahren, welche die Teilnehmer bereits als Taxifahrer arbeiteten. Man kann also davon ausgehen, dass der Erwerb spezieller Fähigkeiten, das Lernen und die Erfahrung plastische Veränderungen im menschlichen Hippokampus hervorrufen können (Maguire *et al.*, 2000).

In der Studie um Dordevic im Jahre 2020 konnte eine signifikante Zunahme des Volumens der grauen Substanz bilateral im sensorisch-motorischen Kortex nach einem einmonatig absolvierten intensiven Balancetraining festgestellt werden. Das Training beinhaltete zwölf Trainingseinheiten (drei Trainings pro Woche mit einer Trainingsdauer von jeweils einer Stunde; max. zwei aufeinanderfolgende trainingsfreie Tage) auf einer 3 m langen Slackline (Slackline-Gestell "Power-wave 2.0"). Die Kontrollgruppe hingegen wurde angewiesen, in diesem Zeitraum vollständig auf jede Art von ähnlicher Aktivität zu verzichten (Dordevic *et al.*, 2020).

Diese Erkenntnisse könnte man klinisch nutzen und ein spezielles Training für TLE-Patienten entwickeln, mit dem man die neuronalen Netzwerke im Hippokampus durch Training stimuliert (bzw. entsprechende strukturelle Veränderungen in hippokampalen und parahippokampalen Bereichen hervorruft) und so die Fähigkeit der vestibulo-MTL-Funktion allgemein verbessern könnte. Das Training könnte analog zum Beruf der Taxifahrer das Merken, Abgehen oder Abfahren und Wiedergeben von bestimmten Strecken beinhalten und könnte in regelmäßigen Abständen virtuell sogar in der Häuslichkeit der TLE-Patienten erfolgen.

6. Zusammenfassung

Es lässt sich zusammenfassen, dass die hier vorgestellte Studie einige Hinweise liefert für die Verbindung und die Interaktionen zwischen dem vestibulären System und den Hirnregionen, die für die Verarbeitung und Speicherung vestibulärer Signale im Hippokampus und den umliegenden MTL-Regionen verantwortlich sind.

Für ein einfacheres Verständnis dieser Zusammenhänge wurde das Konzept der „vestibulo-MTL-Achse“ vorgeschlagen. Basierend auf diesem Konzept sollen Veränderungen in der einen Struktur Störungen in der anderen mit sich bringen.

Mithilfe der hierzu ausgewählten und getesteten Patienten mit der gesicherten Diagnose der Temporallappenepilepsie bestätigte sich die Hypothese: Die Patienten erzielten bei allen vestibulär-abhängigen Aufgaben (Rotationsgedächtnis, Pfadintegration und Gleichgewicht) signifikant schlechtere Ergebnisse als die gesunden Kontrollprobanden. Es lässt sich vermuten, dass die Temporallappenepilepsie selbst zu diesem funktionellen Defizit führt, oder dass temporale Strukturen aufgrund der epileptogenen Läsion verändert sind. Dies könnte weiterhin darauf hinweisen, dass relevante temporale Strukturen ihre Fähigkeiten verloren haben, vestibuläre Inputs zu verarbeiten und zu speichern. Eine weitergehende Hypothese war, dass aus dem funktionellen Defizit im Temporallappen oder dem Vorhandensein der epileptogenen Läsion ein volumetrischer bzw. morphologischer Unterschied zwischen TLE-Patienten und gesunden Kontrollprobanden resultiert und sich dieser Unterschied in den MRT-Aufnahmen zeigt. Jedoch ließen sich keine signifikanten volumetrischen Unterschiede im Gehirn zwischen den beiden Gruppen (TLE-Patienten versus Kontrollprobanden) feststellen, was möglicherweise auf eine kleine und heterogene Stichprobe zurückzuführen ist. Da jedoch trotz fehlender struktureller Veränderungen im VBM signifikante funktionelle Defizite bei TLE-Patienten auftraten, könnte man von einer Dissoziation zwischen strukturellen und funktionellen Veränderungen ausgehen.

7. Literaturverzeichnis

- Alarcón, G. and Valentín, A. (2010), "Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis", in Panayiotopoulos, C.P. (Ed.), *Atlas of Epilepsies*, Springer London, London, pp. 1171–1175.
- Allen, K., Potvin, O., Thibaudeau, G., Doré, F.Y. and Goulet, S. (2007), "Processing idiothetic cues to remember visited locations: hippocampal and vestibular contributions to radial-arm maze performance", *Hippocampus*, Vol. 17 No. 8, pp. 642–653.
- Angelaki, D.E. and Cullen, K.E. (2008), "Vestibular system: the many facets of a multimodal sense", *Annual review of neuroscience*, Vol. 31, pp. 125–150.
- Ashburner, J. and Friston, K.J. (2000), "Voxel-based morphometry--the methods", *NeuroImage*, Vol. 11 No. 6 Pt 1, pp. 805–821.
- Baek, J.H., Zheng, Y., Darlington, C.L. and Smith, P.F. (2010), "Evidence that spatial memory deficits following bilateral vestibular deafferentation in rats are probably permanent", *Neurobiology of learning and memory*, Vol. 94 No. 3, pp. 402–413.
- Barmack, N.H. (2003), "Central vestibular system: vestibular nuclei and posterior cerebellum", *Brain research bulletin*, Vol. 60 No. 5-6, pp. 511–541.
- Bell, B., Lin, J.J., Seidenberg, M. and Hermann, B. (2011), "The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy", *Nature reviews. Neurology*, Vol. 7 No. 3, pp. 154–164.
- Bellmund, J.L., Deuker, L., Navarro Schröder, T. and Doeller, C.F. (2016), "Grid-cell representations in mental simulation", *eLife*, Vol. 5.
- Benhamou, S., Sauvé, J.-P. and Bovet, P. (1990), "Spatial memory in large scale movements: Efficiency and limitation of the egocentric coding process", *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 145 No. 1, pp. 1–12.
- Bernasconi, N., Bernasconi, A., Caramanos, Z., Antel, S.B., Andermann, F. and Arnold, D.L. (2003), "Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region", *Brain a journal of neurology*, Vol. 126 No. Pt 2, pp. 462–469.
- Besnard, S., Machado, M.L., Vignaux, G., Boulouard, M., Coquerel, A., Bouet, V., Freret, T., Denise, P. and Lelong-Boulouard, V. (2012), "Influence of vestibular input on spatial and nonspatial memory and on hippocampal NMDA receptors", *Hippocampus*, Vol. 22 No. 4, pp. 814–826.
- Bland, B.H. and Oddie, S.D. (2001), "Theta band oscillation and synchrony in the hippocampal formation and associated structures: the case for its role in sensorimotor integration", *Behavioural brain research*, Vol. 127 No. 1-2, pp. 119–136.
- Blümcke, I., Coras, R., Miyata, H. and Ozkara, C. (2012), "Defining clinico-neuropathological subtypes of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis", *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, Vol. 22 No. 3, pp. 402–411.
- Blümcke, I., Thom, M. and Wiestler, O.D. (2002), "Ammon's horn sclerosis: a maldevelopmental disorder associated with temporal lobe epilepsy", *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, Vol. 12 No. 2, pp. 199–211.
- Boer, H.M. de, Mula, M. and Sander, J.W. (2008), "The global burden and stigma of epilepsy", *Epilepsy & behavior E&B*, Vol. 12 No. 4, pp. 540–546.
- Bonilha, L., Halford, J.J., Rorden, C., Roberts, D.R., Rumboldt, Z. and Eckert, M.A. (2009), "Automated MRI analysis for identification of hippocampal atrophy in temporal lobe epilepsy", *Epilepsia*, Vol. 50 No. 2, pp. 228–233.
- Bower, S.P.C., Vogrin, S.J., Morris, K., Cox, I., Murphy, M., Kilpatrick, C.J. and Cook, M.J. (2003), "Amygdala volumetry in "imaging-negative" temporal lobe epilepsy", *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, Vol. 74 No. 9, pp. 1245–1249.
- Brandt, T., Schautzer, F., Hamilton, D.A., Brüning, R., Markowitsch, H.J., Kalla, R., Darlington, C., Smith, P. and Strupp, M. (2005), "Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans", *Brain a journal of neurology*, Vol. 128 No. Pt 11, pp. 2732–2741.
- Buffalo, E.A., Bellgowan, P.S.F. and Martin, A. (2006), "Distinct roles for medial temporal lobe structures in memory for objects and their locations", *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, Vol. 13 No. 5, pp. 638–643.
- Burgess, N., Maguire, E.A. and O'Keefe, J. (2002), "The Human Hippocampus and Spatial and Episodic Memory", *Neuron*, Vol. 35 No. 4, pp. 625–641.

- Burwell, R.D. (2000), "The parahippocampal region: corticocortical connectivity", *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 911, pp. 25–42.
- Carleton, S.C. and Carpenter, M.B. (1984), "Distribution of primary vestibular fibers in the brainstem and cerebellum of the monkey", *Brain Research*, Vol. 294 No. 2, pp. 281–298.
- Cavazos, J.E. and Cross, D.J. (2006), "The role of synaptic reorganization in mesial temporal lobe epilepsy", *Epilepsy & behavior E&B*, Vol. 8 No. 3, pp. 483–493.
- Cendes, F., Sakamoto, A.C., Spreafico, R., Bingaman, W. and Becker, A.J. (2014), "Epilepsies associated with hippocampal sclerosis", *Acta neuropathologica*, Vol. 128 No. 1, pp. 21–37.
- Coste, S., Ryvlin, P., Hermier, M., Ostrowsky, K., Adeleine, P., Froment, J.C. and Mauguière, F. (2002), "Temporopolar changes in temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI-based study", *Neurology*, Vol. 59 No. 6, pp. 855–861.
- Dannenberg, H., Pabst, M., Braganza, O., Schoch, S., Niediek, J., Bayraktar, M., Mormann, F. and Beck, H. (2015), "Synergy of direct and indirect cholinergic septo-hippocampal pathways coordinates firing in hippocampal networks", *The Journal of Neuroscience*, Vol. 35 No. 22, pp. 8394–8410.
- Deshmukh, S.S. and Knierim, J.J. (2011), "Representation of non-spatial and spatial information in the lateral entorhinal cortex", *Frontiers in behavioral neuroscience*, Vol. 5, p. 69.
- Dickstein, R., Peterka, R.J. and Horak, F.B. (2003), "Effects of light fingertip touch on postural responses in subjects with diabetic neuropathy", *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, Vol. 74 No. 5, pp. 620–626.
- Dieterich, M. and Brandt, T. (2015), "The bilateral central vestibular system: its pathways, functions, and disorders", *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 1343, pp. 10–26.
- Dieterich, M. and Brandt, T. (2018), "The parietal lobe and the vestibular system", *Handbook of clinical neurology*, Vol. 151, pp. 119–140.
- Doeller, C.F., Barry, C. and Burgess, N. (2010), "Evidence for grid cells in a human memory network", *Nature*, Vol. 463 No. 7281, pp. 657–661.
- Dordevic, M., Hökelmann, A., Müller, P., Rehfeld, K. and Müller, N.G. (2017), "Improvements in Orientation and Balancing Abilities in Response to One Month of Intensive Slackline-Training. A Randomized Controlled Feasibility Study", *Frontiers in human neuroscience*, Vol. 11, p. 55.
- Dordevic, M., Schrader, R., Taubert, M., Müller, P., Hökelmann, A. and Müller, N.G. (2018), "Vestibulo-Hippocampal Function Is Enhanced and Brain Structure Altered in Professional Ballet Dancers", *Frontiers in integrative neuroscience*, Vol. 12, p. 50.
- Dordevic, M., Taubert, M., Müller, P., Riemer, M., Kaufmann, J., Hökelmann, A. and Müller, N.G. (2020), "Which Effects on Neuroanatomy and Path-Integration Survive? Results of a Randomized Controlled Study on Intensive Balance Training", *Brain sciences*, Vol. 10 No. 4.
- Dreifuss, S., Vingerhoets, F.J., Lazeyras, F., Andino, S.G., Spinelli, L., Delavelle, J. and Seeck, M. (2001), "Volumetric measurements of subcortical nuclei in patients with temporal lobe epilepsy", *Neurology*, Vol. 57 No. 9, pp. 1636–1641.
- Duan, Y., Lin, Y., Rosen, D., Du, J., He, L. and Wang, Y. (2020), "Identifying Morphological Patterns of Hippocampal Atrophy in Patients With Mesial Temporal Lobe Epilepsy and Alzheimer Disease", *Frontiers in Neurology*, Vol. 11, p. 21.
- Edinger, L. (1900), *The anatomy of the central nervous system of man and of vertebrates in general*, The FA Davis company.
- Eichenbaum, H. and Cohen, N.J. (2014), "Can we reconcile the declarative memory and spatial navigation views on hippocampal function?", *Neuron*, Vol. 83 No. 4, pp. 764–770.
- Engel, J. (1992), "Update on surgical treatment of the epilepsies", *Clinical and experimental neurology*, Vol. 29, pp. 32–48.
- Fife, T.D., Blum, D. and Fisher, R.S. (2006), "Measuring the effects of antiepileptic medications on balance in older people", *Epilepsy research*, Vol. 70 No. 2-3, pp. 103–109.
- Fogwe, L.A., Reddy, V. and Mesfin, F.B. (2022), *StatPearls: Neuroanatomy, Hippocampus*, Treasure Island (FL).
- Foldvary, N., Nashold, B., Mascha, E., Thompson, E.A., Lee, N., McNamara, J.O., Lewis, D.V., Luther, J.S., Friedman, A.H. and Radtke, R.A. (2000), "Seizure outcome after temporal lobectomy for temporal lobe epilepsy: a Kaplan-Meier survival analysis", *Neurology*, Vol. 54 No. 3, pp. 630–634.

- Fregosi, M., Contestabile, A., Hamadjida, A. and Rouiller, E.M. (2017), "Corticobulbar projections from distinct motor cortical areas to the reticular formation in macaque monkeys", *The European journal of neuroscience*, Vol. 45 No. 11, pp. 1379–1395.
- Fukushima, K. (1997), "Corticovestibular interactions: anatomy, electrophysiology, and functional considerations", *Experimental brain research*, Vol. 117 No. 1, pp. 1–16.
- Gandelman-Marton, R., Arlazoroff, A. and Dvir, Z. (2006), "Balance performance in adult epilepsy patients", *Seizure*, Vol. 15 No. 8, pp. 582–589.
- Glikmann-Johnston, Y., Saling, M.M., Chen, J., Cooper, K.A., Beare, R.J. and Reutens, D.C. (2008), "Structural and functional correlates of unilateral mesial temporal lobe spatial memory impairment", *Brain a journal of neurology*, Vol. 131 No. Pt 11, pp. 3006–3018.
- Golledge, R.G. (1999), *Wayfinding behavior: Cognitive mapping and other spatial processes*, Johns Hopkins University Press, Baltimore.
- Graham, K.S. and Gaffan, D. (2005), "The role of the medial temporal lobe in memory and perception: evidence from rats, nonhuman primates and humans", *The Quarterly journal of experimental psychology. B, Comparative and physiological psychology*, Vol. 58 No. 3-4, pp. 193–201.
- Grüsser, O.J., Pause, M. and Schreier, U. (1990a), "Localization and responses of neurones in the parieto-insular vestibular cortex of awake monkeys (*Macaca fascicularis*)", *The Journal of physiology*, Vol. 430, pp. 537–557.
- Grüsser, O.J., Pause, M. and Schreier, U. (1990b), "Vestibular neurones in the parieto-insular cortex of monkeys (*Macaca fascicularis*): visual and neck receptor responses", *The Journal of physiology*, Vol. 430, pp. 559–583.
- Guldin, W.O., Akbarian, S. and Grüsser, O.J. (1992), "Cortico-cortical connections and cytoarchitectonics of the primate vestibular cortex: a study in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*)", *The Journal of comparative neurology*, Vol. 326 No. 3, pp. 375–401.
- Gupta, K., Keller, L.A. and Hasselmo, M.E. (2012), "Reduced spiking in entorhinal cortex during the delay period of a cued spatial response task", *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, Vol. 19 No. 6, pp. 219–230.
- Hagemann, G., Lemieux, L., Free, S.L., Krakow, K., Everitt, A.D., Kendall, B.E., Stevens, J.M. and Shorvon, S.D. (2002), "Cerebellar volumes in newly diagnosed and chronic epilepsy", *Journal of neurology*, Vol. 249 No. 12, pp. 1651–1658.
- Hedderich, J. and Sachs, L. (2018), *Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R*, 16., überarbeitete und erweiterte Auflage, Springer Spektrum, Berlin, Germany.
- Henkel, A., Noachtar, S., Pfänder, M. and Lüders, H.O. (2002), "The localizing value of the abdominal aura and its evolution: a study in focal epilepsies", *Neurology*, Vol. 58 No. 2, pp. 271–276.
- Hermann, B., Seidenberg, M., Bell, B., Rutecki, P., Sheth, R.D., Wendt, G., O'Leary, D. and Magnotta, V. (2003), "Extratemporal quantitative MR volumetrics and neuropsychological status in temporal lobe epilepsy", *Journal of the International Neuropsychological Society JINS*, Vol. 9 No. 3, pp. 353–362.
- Hitier, M., Besnard, S. and Smith, P.F. (2014), "Vestibular pathways involved in cognition", *Frontiers in integrative neuroscience*, Vol. 8, p. 59.
- Horak, F.B. (2006), "Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls?", *Age and ageing*, 35 Suppl 2, ii7-ii11.
- Horak, F.B., Wrisley, D.M. and Frank, J. (2009), "The Balance Evaluation Systems Test (BESTest) to differentiate balance deficits", *Physical therapy*, Vol. 89 No. 5, pp. 484–498.
- Hüfner, K., Binetti, C., Hamilton, D.A., Stephan, T., Flanagan, V.L., Linn, J., Labudda, K., Markowitsch, H., Glasauer, S., Jahn, K., Strupp, M. and Brandt, T. (2011a), "Structural and functional plasticity of the hippocampal formation in professional dancers and slackliners", *Hippocampus*, Vol. 21 No. 8, pp. 855–865.
- Hüfner, K., Hamilton, D.A., Kalla, R., Stephan, T., Glasauer, S., Ma, J., Brüning, R., Markowitsch, H.J., Labudda, K., Schichor, C., Strupp, M. and Brandt, T. (2007), "Spatial memory and hippocampal volume in humans with unilateral vestibular deafferentation", *Hippocampus*, Vol. 17 No. 6, pp. 471–485.

- Hüfner, K., Strupp, M., Smith, P., Brandt, T. and Jahn, K. (2011b), "Spatial separation of visual and vestibular processing in the human hippocampal formation", *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 1233, pp. 177–186.
- Jardim, A.P., Neves, R.S.d.C., Caboclo, L.O.S.F., Lancellotti, C.L.P., Marinho, M.M., Centeno, R.S., Cavalheiro, E.A., Scorza, C.A. and Yacubian, E.M.T. (2012), "Temporal lobe epilepsy with mesial temporal sclerosis: hippocampal neuronal loss as a predictor of surgical outcome", *Arquivos de neuro-psiquiatria*, Vol. 70 No. 5, pp. 319–324.
- Ji, C., Zhu, L., Chen, C., Wang, S., Zheng, L. and Li, H. (2018), "Volumetric Changes in Hippocampal Subregions and Memory Performance in Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis", *Neuroscience bulletin*, Vol. 34 No. 2, pp. 389–396.
- Jutila, L., Ylinen, A., Partanen, K., Alafuzoff, I., Mervaala, E., Partanen, J., Vapalahti, M., Vainio, P. and Pitkänen, A. (2001), "MR volumetry of the entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices in drug-refractory temporal lobe epilepsy", *AJNR. American journal of neuroradiology*, Vol. 22 No. 8, pp. 1490–1501.
- Kandel, E. (2014), "A place and a grid in the sun", *Cell*, Vol. 159 No. 6, pp. 1239–1242.
- Kaski, D., Quadir, S., Nigmatullina, Y., Malhotra, P.A., Bronstein, A.M. and Seemungal, B.M. (2016), "Temporoparietal encoding of space and time during vestibular-guided orientation", *Brain a journal of neurology*, Vol. 139 No. Pt 2, pp. 392–403.
- Kearns, M.J., Warren, W.H., Duchon, A.P. and Tarr, M.J. (2002), "Path integration from optic flow and body senses in a homing task", *Perception*, Vol. 31 No. 3, pp. 349–374.
- Keller, S.S. and Roberts, N. (2008), "Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: an introduction and review of the literature", *Epilepsia*, Vol. 49 No. 5, pp. 741–757.
- Keller, S.S., Wiesmann, U.C., Mackay, C.E., Denby, C.E., Webb, J. and Roberts, N. (2002), "Voxel based morphometry of grey matter abnormalities in patients with medically intractable temporal lobe epilepsy: effects of side of seizure onset and epilepsy duration", *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, Vol. 73 No. 6, pp. 648–655.
- Kerr, K.M., Agster, K.L., Furtak, S.C. and Burwell, R.D. (2007), "Functional neuroanatomy of the parahippocampal region: the lateral and medial entorhinal areas", *Hippocampus*, Vol. 17 No. 9, pp. 697–708.
- Kiernan, J.A. (2012), "Anatomy of the temporal lobe", *Epilepsy research and treatment*, Vol. 2012, p. 176157.
- Kitamura, T., Pignatelli, M., Suh, J., Kohara, K., Yoshiki, A., Abe, K. and Tonegawa, S. (2014), "Island cells control temporal association memory", *Science (New York, N.Y.)*, Vol. 343 No. 6173, pp. 896–901.
- Knierim, J.J. (2006), "Neural representations of location outside the hippocampus", *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, Vol. 13 No. 4, pp. 405–415.
- Kohlschütter, A. (2015), "Neurodegenerative Krankheiten der grauen Hirnsubstanz", in Hoffmann, G.F., Lentze, M.J., Spranger, J. and Zepp, F. (Eds.), *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 1–13.
- Kropff, E., Carmichael, J.E., Moser, M.-B. and Moser, E.I. (2015), "Speed cells in the medial entorhinal cortex", *Nature*, Vol. 523 No. 7561, pp. 419–424.
- Kubicki, M., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., Hirayasu, Y., Kasai, K., Kikinis, R., Jolesz, F.A. and McCarley, R.W. (2002), "Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia", *NeuroImage*, Vol. 17 No. 4, pp. 1711–1719.
- Kuhn, T., Gullett, J.M., Boutzoukas, A.E., Bohsali, A., Mareci, T.H., FitzGerald, D.B., Carney, P.R. and Bauer, R.M. (2018), "Temporal lobe epilepsy affects spatial organization of entorhinal cortex connectivity", *Epilepsy & behavior E&B*, Vol. 88, pp. 87–95.
- Kuwako, T., Mizumura, S., Murakami, R., Yoshida, T., Shiiba, M., Sato, H., Fukushima, Y., Teramoto, A. and Kumita, S.-I. (2013), "Voxel-based analysis of (201)TI SPECT for grading and diagnostic accuracy of gliomas: comparison with ROI analysis", *Annals of nuclear medicine*, Vol. 27 No. 6, pp. 493–501.
- Labate, A., Cerasa, A., Gambardella, A., Aguglia, U. and Quattrone, A. (2008), "Hippocampal and thalamic atrophy in mild temporal lobe epilepsy: a VBM study", *Neurology*, Vol. 71 No. 14, pp. 1094–1101.

- Lee, J.W., Andermann, F., Dubeau, F., Bernasconi, A., MacDonald, D., Evans, A. and Reutens, D.C. (1998), "Morphometric analysis of the temporal lobe in temporal lobe epilepsy", *Epilepsia*, Vol. 39 No. 7, pp. 727–736.
- Lehmann, T.N., Gabriel, S., Kovacs, R., Eilers, A., Kivi, A., Schulze, K., Lanksch, W.R., Meencke, H.J. and Heinemann, U. (2000), "Alterations of neuronal connectivity in area CA1 of hippocampal slices from temporal lobe epilepsy patients and from pilocarpine-treated epileptic rats", *Epilepsia*, 41 Suppl 6, S190-4.
- Leonardi, M. and Ustun, T.B. (2002), "The global burden of epilepsy", *Epilepsia*, 43 Suppl 6, pp. 21–25.
- Leung, L.S. and Law, C.S.H. (2020), "Phasic modulation of hippocampal synaptic plasticity by theta rhythm", *Behavioral neuroscience*.
- Lin, J.J., Mula, M. and Hermann, B.P. (2012), "Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan", *The Lancet*, Vol. 380 No. 9848, pp. 1180–1192.
- Lisman, J.E. and Jensen, O. (2013), "The θ - γ neural code", *Neuron*, Vol. 77 No. 6, pp. 1002–1016.
- Liu, G., Slater, N. and Perkins, A. (2017), "Epilepsy: Treatment Options", *American family physician*, Vol. 96 No. 2, pp. 87–96.
- Loomis, J.M., Klatzky, R.L. and Golledge, R.G. (2001), "Navigating without vision: basic and applied research", *Optometry and vision science official publication of the American Academy of Optometry*, Vol. 78 No. 5, pp. 282–289.
- Maguire, E.A., Gadian, D.G., Johnsrude, I.S., Good, C.D., Ashburner, J., Frackowiak, R.S. and Frith, C.D. (2000), "Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 97 No. 8, pp. 4398–4403.
- Mancini, M. and Horak, F.B. (2010), "The relevance of clinical balance assessment tools to differentiate balance deficits", *European journal of physical and rehabilitation medicine*, Vol. 46 No. 2, pp. 239–248.
- McNaughton, B.L., Battaglia, F.P., Jensen, O., Moser, E.I. and Moser, M.-B. (2006), "Path integration and the neural basis of the 'cognitive map'", *Nature reviews. Neuroscience*, Vol. 7 No. 8, pp. 663–678.
- Meldrum, B.S. and Bruton, C.J. (1992), "Greenfield's neuropathology".
- Meng, H., May, P.J., Dickman, J.D. and Angelaki, D.E. (2007), "Vestibular signals in primate thalamus: properties and origins", *The Journal of Neuroscience*, Vol. 27 No. 50, pp. 13590–13602.
- Meyer, A.-C., Dua, T., Ma, J., Saxena, S. and Birbeck, G. (2010), "Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review", *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 88 No. 4, pp. 260–266.
- Moran, N.F., Lemieux, L., Kitchen, N.D., Fish, D.R. and Shorvon, S.D. (2001), "Extrahippocampal temporal lobe atrophy in temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis", *Brain a journal of neurology*, Vol. 124 No. Pt 1, pp. 167–175.
- Morley, J.E., Morris, J.C., Berg-Weger, M., Borson, S., Carpenter, B.D., Del Campo, N., Dubois, B., Fargo, K., Fitten, L.J., Flaherty, J.H., Ganguli, M., Grossberg, G.T., Malmstrom, T.K., Petersen, R.D., Rodriguez, C., Saykin, A.J., Scheltens, P., Tangalos, E.G., Verghese, J., Wilcock, G., Winblad, B., Woo, J. and Vellas, B. (2015), "Brain health: the importance of recognizing cognitive impairment: an IAGG consensus conference", *Journal of the American Medical Directors Association*, Vol. 16 No. 9, pp. 731–739.
- Moser, T. and Zenner, H.-P. (2019), "Der Gleichgewichtssinn und die Bewegungs- und Lageempfindung des Menschen", in Brandes, R., Lang, F. and Schmidt, R.F. (Eds.), *Physiologie des Menschen, Springer-Lehrbuch*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 712–720.
- Mueller, S.G., Laxer, K.D., Cashdollar, N., Buckley, S., Paul, C. and Weiner, M.W. (2006), "Voxel-based optimized morphometry (VBM) of gray and white matter in temporal lobe epilepsy (TLE) with and without mesial temporal sclerosis", *Epilepsia*, Vol. 47 No. 5, pp. 900–907.
- Murphy, G.G. (2013), "Spatial Learning and Memory-What's TLE Got To Do With It?", *Epilepsy currents*, Vol. 13 No. 1, pp. 26–29.
- Naber, P.A., Lopes da Silva, F.H. and Witter, M.P. (2001), "Reciprocal connections between the entorhinal cortex and hippocampal fields CA1 and the subiculum are in register with the projections from CA1 to the subiculum", *Hippocampus*, Vol. 11 No. 2, pp. 99–104.

- Nakajima, S., Franck, J.E., Bilkey, D. and Schwartzkroin, P.A. (1991), "Local circuit synaptic interactions between CA1 pyramidal cells and interneurons in the kainate-lesioned hyperexcitable hippocampus", *Hippocampus*, Vol. 1 No. 1, pp. 67–78.
- Nathan, P.W., Smith, M. and Deacon, P. (1996), "Vestibulospinal, reticulospinal and descending propriospinal nerve fibres in man", *Brain a journal of neurology*, 119 (Pt 6), pp. 1809–1833.
- Neunuebel, J.P. and Knierim, J.J. (2012), "Spatial firing correlates of physiologically distinct cell types of the rat dentate gyrus", *The Journal of Neuroscience*, Vol. 32 No. 11, pp. 3848–3858.
- Palacios-Filardo, J. and Mellor, J.R. (2019), "Neuromodulation of hippocampal long-term synaptic plasticity", *Current opinion in neurobiology*, Vol. 54, pp. 37–43.
- Palomar-Asenjo, V., Boleas-Aguirre, M.S., Sánchez-Ferrándiz, N. and Perez Fernandez, N. (2006), "Caloric and rotatory chair test results in patients with Ménière's disease", *Otology & neurotology official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, Vol. 27 No. 7, pp. 945–950.
- Panayiotopoulos, C.P. (Ed.) (2010), *Atlas of Epilepsies*, Springer London, London.
- Pandya, S.K. (2018), "Henry Molaison's operation for epilepsy: a case study in medical ethics", *Indian journal of medical ethics*, Vol. 3 No. 1, pp. 48–51.
- Pascual, M.R.Q. (2007), "Temporal lobe epilepsy: clinical semiology and neurophysiological studies", *Seminars in ultrasound, CT, and MR*, Vol. 28 No. 6, pp. 416–423.
- Pernet, C. (2015), "Null hypothesis significance testing: a short tutorial", *F1000Research*, Vol. 4, p. 621.
- Péruch, P., Borel, L., Gaunet, F., Thinus-Blanc, G., Magnan, J. and Lacour, M. (1999), "Spatial performance of unilateral vestibular defective patients in nonvisual versus visual navigation", *Journal of vestibular research equilibrium & orientation*, Vol. 9 No. 1, pp. 37–47.
- Peterka, R.J. (2018), "Sensory integration for human balance control", *Handbook of clinical neurology*, Vol. 159, pp. 27–42.
- Petty, S.J., Hill, K.D., Haber, N.E., Paton, L.M., Lawrence, K.M., Berkovic, S.F., Seibel, M.J., O'Brien, T.J. and Wark, J.D. (2010), "Balance impairment in chronic antiepileptic drug users: a twin and sibling study", *Epilepsia*, Vol. 51 No. 2, pp. 280–288.
- Peyrache, A., Lacroix, M.M., Petersen, P.C. and Buzsáki, G. (2015), "Internally organized mechanisms of the head direction sense", *Nature neuroscience*, Vol. 18 No. 4, pp. 569–575.
- Philbeck, J.W., Behrmann, M., Levy, L., Potolicchio, S.J. and Caputy, A.J. (2004), "Path integration deficits during linear locomotion after human medial temporal lobectomy", *Journal of cognitive neuroscience*, Vol. 16 No. 4, pp. 510–520.
- Piker, E.G., Baloh, R.W., Witsell, D.L., Garrison, D.B. and Lee, W.T. (2015), "Assessment of the Clinical Utility of Cervical and Ocular Vestibular Evoked Myogenic Potential Testing in Elderly Patients", *Otology & neurotology official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, Vol. 36 No. 7, pp. 1238–1244.
- Previc, F.H., Krueger, W.W., Ross, R.A., Roman, M.A. and Siegel, G. (2014), "The relationship between vestibular function and topographical memory in older adults", *Frontiers in integrative neuroscience*, Vol. 8, p. 46.
- Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., Hall, W.C., LaMantia, A.-S., McNamara, J.O. and Williams, S.M. (2004), "Neuroscience", *Sunderland, MA: Sinauer Associates*, Vol. 773.
- Ranzenberger, L.R. and Snyder, T. (2020), "Diffusion Tensor Imaging", in *StatPearls*, Treasure Island (FL).
- Riederer, F., Lanzenberger, R., Kaya, M., Prayer, D., Serles, W. and Baumgartner, C. (2008), "Network atrophy in temporal lobe epilepsy: a voxel-based morphometry study", *Neurology*, Vol. 71 No. 6, pp. 419–425.
- Russell, N.A., Horii, A., Smith, P.F., Darlington, C.L. and Bilkey, D.K. (2006), "Lesions of the vestibular system disrupt hippocampal theta rhythm in the rat", *Journal of neurophysiology*, Vol. 96 No. 1, pp. 4–14.
- Sanders, H., Rennó-Costa, C., Idiart, M. and Lisman, J. (2015), "Grid Cells and Place Cells: An Integrated View of their Navigational and Memory Function", *Trends in neurosciences*, Vol. 38 No. 12, pp. 763–775.

- Santana, M.T.C.G., Jackowski, A.P., Britto, F.D.S., Sandim, G.B., Caboclo, L.O.S.F., Centeno, R.S., Carrete, H. and Yacubian, E.M.T. (2014), "Gender and hemispheric differences in temporal lobe epilepsy: a VBM study", *Seizure*, Vol. 23 No. 4, pp. 274–279.
- Sargolini, F., Fyhn, M., Hafting, T., McNaughton, B.L., Witter, M.P., Moser, M.-B. and Moser, E.I. (2006), "Conjunctive representation of position, direction, and velocity in entorhinal cortex", *Science (New York, N.Y.)*, Vol. 312 No. 5774, pp. 758–762.
- Scanlon, C., Mueller, S.G., Cheong, I., Hartig, M., Weiner, M.W. and Laxer, K.D. (2013), "Grey and white matter abnormalities in temporal lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis", *Journal of neurology*, Vol. 260 No. 9, pp. 2320–2329.
- Schiller, D., Eichenbaum, H., Buffalo, E.A., Davachi, L., Foster, D.J., Leutgeb, S. and Ranganath, C. (2015), "Memory and Space: Towards an Understanding of the Cognitive Map", *The Journal of Neuroscience*, Vol. 35 No. 41, pp. 13904–13911.
- Schmitt, F.C., Stefan, H. and Holtkamp, M. (Eds.) (2020), *Epileptische Anfälle und Epilepsien im Erwachsenenalter: Diagnostik und Therapie*, Springer, Berlin, Heidelberg.
- Sen, A. and Sankaran, S. (2019), "Detection of partial loss of hippocampal striation at 1.5 Tesla magnetic resonance imaging", *Insights into imaging*, Vol. 10 No. 1, p. 103.
- Sidhu, M.K., Stretton, J., Winston, G.P., Symms, M., Thompson, P.J., Koepp, M.J. and Duncan, J.S. (2015), "Memory fMRI predicts verbal memory decline after anterior temporal lobe resection", *Neurology*, Vol. 84 No. 15, pp. 1512–1519.
- Sirven, J.I., Fife, T.D., Wingerchuk, D.M. and Drazkowski, J.F. (2007), "Second-generation antiepileptic drugs' impact on balance: a meta-analysis", *Mayo Clinic proceedings*, Vol. 82 No. 1, pp. 40–47.
- Smith, P.F. (1997), "Vestibular-hippocampal interactions", *Hippocampus*, Vol. 7 No. 5, pp. 465–471.
- Smith, P.F. (2012), "Dyscalculia and vestibular function", *Medical hypotheses*, Vol. 79 No. 4, pp. 493–496.
- Smith, P.F., Darlington, C.L. and Zheng, Y. (2010), "Move it or lose it--is stimulation of the vestibular system necessary for normal spatial memory?", *Hippocampus*, Vol. 20 No. 1, pp. 36–43.
- Smith, P.F., Horii, A., Russell, N., Bilkey, D.K., Zheng, Y., Liu, P., Kerr, D.S. and Darlington, C.L. (2005), "The effects of vestibular lesions on hippocampal function in rats", *Progress in neurobiology*, Vol. 75 No. 6, pp. 391–405.
- Spiers, H.J., Burgess, N., Maguire, E.A., Baxendale, S.A., Hartley, T., Thompson, P.J. and O'Keefe, J. (2001), "Unilateral temporal lobectomy patients show lateralized topographical and episodic memory deficits in a virtual town", *Brain a journal of neurology*, Vol. 124 No. Pt 12, pp. 2476–2489.
- Stackman, R.W., Clark, A.S. and Taube, J.S. (2002), "Hippocampal spatial representations require vestibular input", *Hippocampus*, Vol. 12 No. 3, pp. 291–303.
- Suzuki, W.A. and Amaral, D.G. (1994), "Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents", *The Journal of comparative neurology*, Vol. 350 No. 4, pp. 497–533.
- Taube, J.S. (2007), "The head direction signal: origins and sensory-motor integration", *Annual review of neuroscience*, Vol. 30, pp. 181–207.
- Taube, J.S., Muller, R.U. and Ranck, J.B. (1990), "Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. II. Effects of environmental manipulations", *The Journal of Neuroscience*, Vol. 10 No. 2, pp. 436–447.
- Thom, M. (2014), "Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review", *Neuropathology and Applied Neurobiology*, Vol. 40 No. 5, pp. 520–543.
- Tisi, J. de, Bell, G.S., Peacock, J.L., McEvoy, A.W., Harkness, W.F.J., Sander, J.W. and Duncan, J.S. (2011), "The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study", *Lancet (London, England)*, Vol. 378 No. 9800, pp. 1388–1395.
- Tsanov, M. and O'Mara, S.M. (2015), "Decoding signal processing in thalamo-hippocampal circuitry: implications for theories of memory and spatial processing", *Brain Research*, Vol. 1621, pp. 368–379.
- van Mil, S.G.M., La Parra, N.M. de, Reijs, R.P., van Hall, M.H.J.A. and Aldenkamp, A.P. (2010), "Psychomotor and motor functioning in children with cryptogenic localization related epilepsy", *NeuroRehabilitation*, Vol. 26 No. 4, pp. 291–297.

- Vereeck, L., Wuyts, F., Truijen, S. and van de Heyning, P. (2008), "Clinical assessment of balance: normative data, and gender and age effects", *International journal of audiology*, Vol. 47 No. 2, pp. 67–75.
- Vertes, R.P., Hoover, W.B. and Di Viana Prisco, G. (2004), "Theta rhythm of the hippocampus: subcortical control and functional significance", *Behavioral and cognitive neuroscience reviews*, Vol. 3 No. 3, pp. 173–200.
- Whelan, C.D., Altmann, A., Botía, J.A., Jahanshad, N., Hibar, D.P., Absil, J., Alhusaini, S., Alvim, M.K.M., Auvinen, P., Bartolini, E., Berge, F.P.G., Bernardes, T., Blackmon, K., Braga, B., Caligiuri, M.E., Calvo, A., Carr, S.J., Chen, J., Chen, S., Cherubini, A., David, P., Domin, M., Foley, S., França, W., Haaker, G., Isaev, D., Keller, S.S., Kotikalapudi, R., Kowalczyk, M.A., Kuzniecky, R., Langner, S., Lenge, M., Leyden, K.M., Liu, M., Loi, R.Q., Martin, P., Mascalchi, M., Morita, M.E., Pariente, J.C., Rodriguez-Cruces, R., Rummel, C., Saavalainen, T., Semmelroch, M.K., Severino, M., Thomas, R.H., Tondelli, M., Tortora, D., Vaudano, A.E., Vivash, L., Podewils, F. von, Wagner, J., Weber, B., Yao, Y., Yasuda, C.L., Zhang, G., Bargalló, N., Bender, B., Bernasconi, N., Bernasconi, A., Bernhardt, B.C., Blümcke, I., Carlson, C., Cavalleri, G.L., Cendes, F., Concha, L., Delanty, N., Depondt, C., Devinsky, O., Doherty, C.P., Focke, N.K., Gambardella, A., Guerrini, R., Hamandi, K., Jackson, G.D., Kälviäinen, R., Kochunov, P., Kwan, P., Labate, A., McDonald, C.R., Meletti, S., O'Brien, T.J., Ourselin, S., Richardson, M.P., Striano, P., Thesen, T., Wiest, R., Zhang, J., Vezzani, A., Ryten, M., Thompson, P.M. and Sisodiya, S.M. (2018), "Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study", *Brain a journal of neurology*, Vol. 141 No. 2, pp. 391–408.
- Wiebe, S., Blume, W.T., Girvin, J.P. and Eliasziw, M. (2001), "A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy", *The New England journal of medicine*, Vol. 345 No. 5, pp. 311–318.
- Wieser, H.-G. (2004), "ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis", *Epilepsia*, Vol. 45 No. 6, pp. 695–714.
- Winter, W. (2018), "Behavioral evidence suggestive of frontal lobe pathology in the amnesic H.M.", *Brain and cognition*, Vol. 123, pp. 136–141.
- Worsley, C. (2001), "Path integration following temporal lobectomy in humans", *Neuropsychologia*, Vol. 39 No. 5, pp. 452–464.
- Xie, Y., Bigelow, R.T., Frankenthaler, S.F., Studenski, S.A., Moffat, S.D. and Agrawal, Y. (2017), "Vestibular Loss in Older Adults Is Associated with Impaired Spatial Navigation: Data from the Triangle Completion Task", *Frontiers in Neurology*, Vol. 8, p. 173.
- Yasuda, C.L., Chen, Z., Beltramini, G.C., Coan, A.C., Morita, M.E., Kubota, B., Berge, F., Beaulieu, C., Cendes, F. and Gross, D.W. (2015), "Aberrant topological patterns of brain structural network in temporal lobe epilepsy", *Epilepsia*, Vol. 56 No. 12, pp. 1992–2002.
- Yoder, R.M. and Taube, J.S. (2014), "The vestibular contribution to the head direction signal and navigation", *Frontiers in integrative neuroscience*, Vol. 8, p. 32.
- Zheng, Y., Darlington, C.L. and Smith, P.F. (2004), "Bilateral labyrinthectomy causes long-term deficit in object recognition in rat", *Neuroreport*, Vol. 15 No. 12, pp. 1913–1916.
- Zheng, Y., Darlington, C.L. and Smith, P.F. (2006), "Impairment and recovery on a food foraging task following unilateral vestibular deafferentation in rats", *Hippocampus*, Vol. 16 No. 4, pp. 368–378.

8. Danksagungen

Die Danksagungen sind in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

10. Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.