

Universitätsklinikum Ulm Klinik für Neurologie

Prof. Dr. med. Albert C. Ludolph

**Kognitives Langzeit – Outcome bei
transienter globaler Amnesie**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin (Dr.med.)
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von

Silke Weber

geb. in Oberkirch

2007

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debantin

1. Berichterstatter: PD Dr. Ingo Uttner

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Grön

Tag der Promotion 18.07.2008

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Gedächtnis	1
1.2 Transiente globale Amnesie	5
1.3 Symptome und Diagnose	6
1.4 Pathophysiologie und Ätiologie	7
1.5 Langzeitverlauf und Fragestellung	9
2 Methoden	11
2.1 Studienteilnehmer	11
2.1.1 Patienten	11
2.1.2 Kontrollpersonen	12
2.2 Messinstrumente	13
2.2.1 Primärgedächtnis	13
2.2.1.1 Zahlenspanne	13
2.2.1.2 Blockspanne	14
2.2.2 Episodisches Gedächtnis	14
2.2.2.1 Münchner Verbaler Gedächtnistest	14
2.2.2.2 Logisches Gedächtnis	15
2.2.2.3 Rey Osterrieth Complex Figure	15
2.2.2.4 Visuelle Paarererkennung	16
2.2.2.5 Autobiografisches Gedächtnisinterview	16
2.2.3 Semantisches Gedächtnis	16
2.2.3.1 Famous Faces Test	17
2.2.3.2 Kieler Altgedächtnistest und Weltwissenstest	17
2.2.4 Fragebogen zur Erfassung der Gedächtnisleistung im Alltag	17
2.2.5 Aufmerksamkeit	18
2.2.5.1 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung	18
2.2.6 Exekutive Funktionen und kristalline Intelligenz	19

2.2.6.1 Controlled Word Association Test	19
2.2.6.2 Wortproduktionstest	19
2.2.6.3 Wortschatztest	20
2.3 Untersuchungsablauf	20
2.4 Datenauswertung	21
3 Ergebnisse	22
3.1 Demographische Eigenschaften von Patienten und Kontrollpersonen	22
3.2 Vergleich der Testleistungen zwischen Patienten und Kontrollpersonen	22
3.2.1 Primärgedächtnis	22
3.2.2 Episodischen Gedächtnisses	23
3.2.3 Semantischen Gedächtnisses	25
3.2.4 Fragebogens zur Erfassung von Gedächtnisleistung im Alltag (FEGA)	25
3.2.5 Aufmerksamkeit (TAP)	26
3.2.6 Exekutiven Funktionen und kristallinen Intelligenz	26
3.3 Ergebnisse aus dem Vergleich Patienten mit TGA < 1000Tage und Patienten mit TGA > 1000 Tage	27
4 Diskussion	29
4.1 TGA: Persistierende Defizite?	29
4.2 TGA: Dynamischer Verlauf?	32
4.3 Morphologisches Korrelat	34
4.4. Ätiologische Überlegungen	36
5 Zusammenfassung	40
6 Literaturverzeichnis	42

Abkürzungsverzeichnis

AGI	Autobiografisches Gedächtnisinterview
DWI	diffusionsgewichtete Magnetresonanztomografie
EEG	Elektroenzephalographie
COWAT	Controlled Word Association Test
FEGA	Fragebogen zur Erfassung der Gedächtnisleistung im Alltag
MRT	Magnetresonanztomografie
MVGT	Münchener Verbaler Gedächtnistest
PAS	Pure Amnestic Seizures
SD	Standardabweichung
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TGA	transiente globale Amnesie
TIA	transitorisch ischämische Attacke

1 Einleitung

1.1 Gedächtnis

„Hätte man, wie man meint, beim ersten Mal nichts verstanden, so würden das zweite und dritte Mal nicht anders sein als das erste, und es gäbe keinen Grund, beim zehnten Mal mehr zu verstehen. Was beim ersten Mal fehlen dürfte, ist weniger das Verstehen als das Gedächtnis.“

(Marcel Proust 1981, S. 105)

Definition von Gedächtnis

Gedächtnis ist die Fähigkeit eines Organismus, Informationen aufzunehmen, zu behalten und auf spezifische Schlüsselreize wiederzugeben (Baddeley und Hitch 1995, Thoene und von Cramon 1999). Ohne Gedächtnis wäre der Mensch kein Mensch. Er könnte nicht sprechen, da er sich den Zusammenhang zwischen Worten und Dingen nicht merken könnte. Er könnte nicht gehen, weil sein Gehirn die richtigen Bewegungsabläufe nicht auslösen könnte. Er besäße keine Persönlichkeit, weil er keine individuellen Reaktionsmuster abgespeichert hätte. Er würde nicht aus Erfahrung klug werden, da er nichts behielte.

Markowitsch (2002, S.46) fasst zusammen: *„Gedächtnis ermöglicht uns, in der Welt beständig zu leben“.*

Der Begriff „Gedächtnis“ erweckt den Eindruck, dass es sich hierbei um ein eindimensionales System handelt. Doch ein „Gedächtnis“ als solches gibt es nicht. Es gibt zahlreiche Aufgaben, für die ein „Gedächtnis“ benötigt wird. Die Komponenten, Aufgaben und Funktionen des Gedächtnisses lassen sich unter drei Aspekten betrachten: Lokalisierung des Gedächtnisses, Gedächtnis als zeitabhängiger Prozess und Inhalte des Gedächtnisses.

Lokalisierung des Gedächtnisses

Die Gedächtnisforschung beschäftigt sich seit langem damit, entsprechende Funktionen bestimmten Hirnarealen bzw. Strukturen zuzuordnen. Neueren Erkenntnissen der Hirnforschung zufolge lassen sich derartige Zuordnungen nur bedingt treffen, vielmehr scheint es so, dass ein komplexes Netzwerk von über das gesamte Gehirn verteilten Nervenzellen das funktionelle Korrelat bildet. Neuronale Netzwerke sind informationsverarbeitende Systeme, die aus einer großen Zahl von einfachen Schalteinheiten zusammengesetzt sind. In ihnen werden Informationen durch Aktivierung und/oder Hemmung von Neuronen verarbeitet (Spitzer 2002).

Gedächtnis als zeitabhängiger Prozess

Die klassische Unterteilung des Gedächtnisses gründet sich auf die zeitliche Abfolge der eingehenden und zu verarbeitenden Informationen (Atkinson u. Shiffrin 1968).

Das Kurzzeitgedächtnis speichert Informationen für die Dauer von 20 Sekunden bis zu einer Minute, wobei es auf 7 ± 2 Informationseinheiten (chunks) begrenzt ist. Die Informationen sind zeitlich geordnet, Vergessen erfolgt durch Überschreiben und kann durch Wiederholen vermieden werden. Die Verarbeitung der Informationen geht mit einer vermehrten Aktivität im Frontallappen einher.

Das Kurzzeitgedächtnis kann in drei Untersysteme geordnet werden (Baddeley u. Hitch 1974). Der räumlich-visuelle Notizblock dient zur kurzfristigen Speicherung von visuellen Eindrücken. In der artikulatorischen Schleife werden verbale Informationen gespeichert, welche durch ein inneres Wiederholen relativ lang verfügbar bleiben können. Die zentrale Exekutive verwaltet beide Systeme und verknüpft Informationen aus räumlich-visuellem und artikulatorischem System zum Langzeitgedächtnis.

Die im Kurzzeitgedächtnis gespeicherten Informationen gehen nach kurzer Zeit wieder verloren, wenn sie nicht unter dem Einfluss von Faktoren, die in

irgendeiner Form situativ von Bedeutung sind, in das Langzeitgedächtnis überführt werden. Im Langzeitgedächtnis können große Mengen an Informationen aufgenommen und gespeichert werden, wobei deren Inhalte eine hohe zeitliche Stabilität aufweisen. Informationen, die schon sehr lange im Gedächtnis präsent sind, werden als Altgedächtnis bezeichnet (Schuri 2000).

Bei der Gedächtniskonsolidierung, dem Überführen von rational greifbaren Gedächtnisinhalten vom Kurzzeitgedächtnis in das Langzeitgedächtnis, spielen der Hippocampus und die weiteren Bestandteile des Papez–Neuronenkreises (Hippocampus – Fornix - Corpora mamillaria – Thalamus - Gyrus hippocampalis - Hippocampus) eine herausragende Rolle (Lepage et al. 1998, Trepel 1999). Der Hippocampus hat zudem eine entscheidende Funktion beim Abruf der eingespeicherten Informationen. Ein zweites System, welches vor allem emotionale Informationen verarbeitet, ist der basolaterale limbische Kreislauf. In einem Dreiecksverhältnis stehen Corpus amygdaloideum, thalamischer mediodorsaler Nucleulus und die Area subcallosa miteinander in Verbindung (Livingston u. Escobar 1971).

Unterteilung des Gedächtnisses nach Inhalten

Das Langzeitgedächtnis setzt sich aus mehreren Systemen zusammen und speichert eine Vielzahl unterschiedlicher Inhalte. Das Modell von Squire (1987) geht von einer inhaltsbasierten Unterteilung zusätzlich zur Zeitdimension aus und unterscheidet zwischen deklarativem und nicht deklarativem Langzeitgedächtnis. Das deklarative Gedächtnis, auch Wissensgedächtnis, speichert Tatsachen und Ereignisse, die bewusst wiedergegeben werden können. Oft werden gleichzeitig auftretende Reize assoziiert, so dass von einem bestimmten Ereignis die genauen Umstände und Einzelheiten im Gedächtnis behalten werden können.

Weitgehend unbewusst bzw. nicht deklarativ ist dagegen das prozedurale Gedächtnis, auch Verhaltensgedächtnis, welches Fertigkeiten, Erwartungen, Verhaltensweisen sowie die Ergebnisse von Konditionierungsvorgängen und Assoziationen (Priming) prozessiert (Abbildung 1).

Während für das nicht deklarative Gedächtnis eher Basalganglien, Kleinhirn sowie spezielle motorische und sensorische Systeme eine Rolle spielen, sind für das deklarative Gedächtnis der Neocortex, medialer Schläfenlappen und das Zwischenhirn (Diencephalon) relevant.

Die Inhalte des deklarativen Gedächtnisses können bewusst abgerufen und erklärt werden. Tulving (1972) unterteilt das bewusste Gedächtnis in semantisches und episodisches Gedächtnis. Das semantische Gedächtnis enthält das Weltwissen, von der Person unabhängige allgemeine Fakten, Bilder und Töne (Markowitsch 1999, Tulving 1999). Erinnerungen und Ereignisse, die zur Grundlage der persönlichen bewussten Autobiografie, d.h. der individuellen raumzeitlichen Geschichte gehören, werden im episodischen Gedächtnis gespeichert (Abbildung 1).

<u>Taxonomie nach Squire (1987)</u>		
deklarativ (explizit)	versus	non-deklarativ (implizit)
Fakten Ereignisse		prozedurales Lernen Priming
<u>Taxonomie nach Tulving (1972)</u>		
semantisches Gedächtnis	Kenntnisse über die Welt, die Schule, das Leben und damit auch unser Sprachsystem (Faktenwissen, Kenntnissystem).	
Episodisches Gedächtnis	Einzelereignisse, die deswegen autobiografische Charakter haben und die nach Raum und Zeit bestimmbar sind (autobiografisches Gedächtnis, Gedächtnis für Ereignisse).	

Abb.1: Unterteilung des Gedächtnisses nach Inhalten

Areale des Schläfenlappens wie der Hippocampus, Parahippocampus, Amygdala, posteriores Cingulum, Insula und präfrontaler Cortex sind relevant für das episodische Gedächtnis. So konnte Nyberg et al. (1996) zeigen, dass bei dem Abruf aus dem episodischen Gedächtnis ein erhöhter Blutfluss in den oben genannten Strukturen vorhanden war.

Wenn durch Verletzungen oder Krankheiten bestimmte Hirnareale geschädigt werden, hat dies spezifische Gedächtnisstörungen zur Folge. Bei einer Amnesie sind der mediale Schläfenlappen, das basale Vorderhirn oder das mittlere Zwischenhirn betroffen. Das Kurzzeitgedächtnis ist in der Regel intakt, was dafür spricht, dass es relativ unabhängig von diesen Strukturen und dem Langzeitgedächtnis besteht. Bei der anterograden Amnesie können Fakten und Ereignisse nach der Störung nicht mehr abgespeichert werden. Es kann keine Verknüpfung von Inhalten vom Kurzzeitgedächtnis ins Langzeitgedächtnis geschaffen werden, was mit dem Verlust der Information nach einem bestimmten Zeitraum (mehreren Minuten) entspricht (Park et al. 2007, Josseume et al. 2007). Fakten und Ereignisse vor der Störung gehen bei der retrograden Amnesie verloren (Lehmann et al. 2007). Der Zeitraum kann sich auf ein bis zwei Jahre, aber auch auf Jahrzehnte belaufen. Die Ursachen für Amnesien sind noch nicht hinreichend geklärt, für eine anterograde Amnesie wird eine Konsolidierungsstörung vermutet, bei der retrograden Amnesie wird eine Störung des Abrufens in Betracht gezogen.

1.2 Die transiente globale Amnesie

Als prototypische amnestische Störung gilt das Krankheitsbild der transienten globalen Amnesie (TGA), welches vor allem von dem plötzlichen und zeitabhängigen Verlust der Fähigkeit, neue Informationen in das Langzeitgedächtnis einzuspeichern, charakterisiert wird (Fisher u. Adams 1958).

Patienten mit diesen Symptomen wurden systematisch beschrieben von Bender (1956). Es zeigt sich außerdem, dass gewisse Gedächtnisinhalte, die zeitlich vor

entsprechender Störung liegen, nicht mehr erinnerbar sind, wobei das Faktenwissen zum eigenen und öffentlichen Leben meist nicht betroffen ist.

1.3 Symptome und Diagnose

Patienten mit TGA fallen der Umgebung meist dadurch auf, dass sie ständig die gleichen Fragen stellen, ohne sich an die Antwort erinnern zu können (anterograde Amnesie), auch können sie sich nicht an Ereignisse der jüngeren Vergangenheit erinnern (retrograde Amnesie). Die Ausdehnung der retrograden Amnesie ist variabel; der Ausprägungsgrad nimmt für weiter zurückliegende Ereignisse ab. Sehr alte Erinnerungen sowie Faktenwissen über das eigene und öffentliche Leben bleiben intakt. Zu Ort und Zeit, jedoch nicht zur Person, sind die Patienten desorientiert, wobei aber die Patienten bewusstseinsklar sind.

Der körperlich neurologische Untersuchungsbefund ist unauffällig, begleitend können vegetative Symptome wie Kopfschmerzen und Übelkeit auftreten, einzelne Patienten klagen auch über ein leichtes Benommenheitsgefühl. Andere kognitive Leistungen wie beispielsweise Sprache und Denkvermögen bleiben in ihrer Funktion ungestört. Auch bleibt das Kurzzeitgedächtnis wie bei anderen Amnesien intakt, d.h. sprachliche und bildliche Eindrücke können für mehrere Minuten im Bewusstsein gehalten werden. Etwa die Hälfte der Fälle mit TGA treten spontan auf. In den übrigen Fällen geht man von bestimmten Auslösern aus, wie körperliche Anstrengung, Schmerz, Eintauchen in kaltes und warmes Wasser, Geschlechtsverkehr und emotionaler Stress (Pillman u. Broich 1998).

Die TGA klingt über Stunden allmählich ab, die Symptome bilden sich im allgemeinen in einem Zeitraum von einer bis 24 Stunden zurück. Für die Dauer der TGA bleibt eine dauerhafte Gedächtnislücke vorhanden.

Zur Diagnosestellung der TGA werden nach Caplan (1985) folgende Kriterien gefordert: Akut einsetzende Neugeächtnisstörung, Bezeugung der Symptomatik von einer dritten Person sowie die Rückbildung der Symptome innerhalb von 24 Stunden. Außerdem der Ausschluss eines vorausgehenden Traumas, einer

Epilepsie, neurologische Herdzeichen, Desorientiertheit zur Person, Bewusstseinsstrübung und zusätzliche kognitive Defizite.

Die TGA ist eine Erkrankung der zweiten Lebenshälfte, der Altersgipfel liegt in der sechsten Dekade (Fogelholm et al. 1975, Markowitsch 1983, Mazzuchi et al. 1980). Eine Geschlechtsdisposition besteht nicht. Die geschätzte Inzidenz für eine erste TGA beträgt circa fünf pro 100 000; für Personen über 50 Jahren wird eine Inzidenz von 10,4/100 00 im Jahr angegeben (Lauria et al 1997). Eine zweite TGA tritt in 18,63 % der Fälle auf Gandolfo et al. (1992). Hinge et al. (1986) beziffert dies auf 4,7 % jährlich. Gallassi et al. (1993) konstatierten, dass Gedächtnisdefizite, die im Alltag zunächst nicht auffallen, sich verstärken können, je öfter eine Attacke stattgefunden hat.

1.4 Pathophysiologie und Ätiologie

Die genaue Ätiologie und Pathophysiologie der transienten globalen Amnesie ist trotz vieler Hinweise noch nicht im Detail geklärt. Klinische und bildgebende Befunde verweisen auf eine Funktionsstörung des medialen Temporallappens, des Hippocampus und der benachbarten Strukturen, und legen eine zentrale Rolle dieser Struktur in der Pathophysiologie dieser Erkrankung nahe (Evans et al 1993, Kapur et al. 1996).

TGA als Epilepsieäquivalent?

Gedächtnisstörungen treten nicht nur bei der TGA, sondern auch bei epileptischen Anfällen auf. Die Pure Amnestic Seizures (PAS), Temporallappenepilepsien, die als vorherrschendes Symptom Gedächtnisstörungen zeigen, ist eine Differentialdiagnose zur TGA (Mauri-Llerda et al. 2001, Meador et al. 1985, Meo et al. 1995, Palmmini et al. 1992). Bei der TGA liegt das Erkrankungsalter im Allgemeinen zwischen fünfzig und sechzig Jahren, die Epilepsie kann in allen Lebensabschnitten auftreten. In der Regel finden sich bei der TGA keine Veränderungen im EEG sowie kein Anfallsäquivalent (Jaffe u. Bender 1966).

Anfälle bei Epilepsie dauern meist nur wenige Minuten; die Dauer bei TGA beläuft sich auf mehrere Stunden. Daher erscheint eine epileptische Ätiologie der TGA als unwahrscheinlich.

TGA und Migräne?

Aufgrund einer Reihe von Parallelen im klinischen Verlauf wurde seit längerem ein Zusammenhang zwischen TGA und Migräne vermutet. Hierzu gehören die Auslösung durch äußere Faktoren, nur vorübergehende, meist Stunden anhaltende reversible Symptome und ein gutartiger Verlauf. In der Literatur finden sich Hinweise auf eine Assoziation von Migräne und TGA (Ghidoni et al. 1988, Santos et al. 2000), dies ist allerdings nicht unwidersprochen geblieben (Schmidtke u. Ehmsen 1998).

TGA - Ein vaskulärer Prozeß?

Es wurde ein Zusammenhang zwischen transitorisch ischämischer Attacke (TIA) und TGA vermutet (Frederiks 1993). Die transitorisch ischämische Attacke weist eine enge Korrelation mit kardiovaskulären Risikofaktoren auf wie auch ein Vorhandensein von weiteren neurologischen Defiziten, die bei Patienten mit TGA nicht nachweisbar waren (Hodges u. Warlow 1990, Hodges u. Warlow 1990a, Pinol-Ripoll et al. 2005, Zorzon et al. 1995).

Eine Minderperfusion im Bereich des medialen Temporallappen wird zum jetzigen Zeitpunkt als wahrscheinlichste Ursache für eine TGA diskutiert (Ay et al. 1998, Felix et al. 2005, Gass et al. 1999, Huber et al. 2002, Sedlaczek et al. 2004, Strupp et al. 1998, Woolfenden et al. 1997). Ein verminderter Abfluss aus den Venen bzw. einen venösen Rückstau als Ursache für eine Minderperfusion wird von Lewis (1998) vermutet. Der Thalamus und der Hippocampus, welcher im medialen Temporallappen liegt, haben bei ihrem venösen Abfluss eine gemeinsame Endstrecke. Durch ein Valsalva Manöver, einer intraabdomineller und intrathorakalen Druckerhöhung, kommt es zu einem venösen Rückstau in die thalamische und hippocampale Region, wenn diese nicht durch eine intakte Vena

jugularis interna Klappe ausgeglichen wird (Nedelmann et al. 2005, Sander u. Sander 2005, Schreiber et al. 2005). Eine Abflussstörung kann auch durch einen Thrombus im cerebralvenösen System zustande kommen (Solheim u. Skeidsvoll 2005).

1.5 Langzeitverlauf und Fragestellung

Bei einer transienten globalen Amnesie soll sich definitionsgemäß die Gedächtnisbeeinträchtigung innerhalb von 24 Stunden vollständig auflösen (Faglioni et al. 1992, Ghidoni et al. 1988, Hodges u. Ward 1989, Kapur et al. 1998, Kritchevsky et al. 1988, Kritchevsky u. Squire 1989, Kritchevsky et al. 1997, Mizumo-Matsumoto et al. 2001, Regard u. Landis 1984). Es gibt jedoch Hinweise, dass die Gedächtnisbeeinträchtigungen nicht auf diesen Zeitraum beschränkt bleiben, sondern über Tage und zum Teil sogar über Monate persistieren können. (Borroni et al. 2004, Caffara et al. 1981, Cattaino et al. 1984, Diewald et al. 1991, Evans et al. 1993, Gallassi et al. 1986, Gallasi et al. 1988, Hodges 1994, Hodges u. Oxbury 1990, Kapur et al. 1996, Kessler et al. 2001, LePira et al. 2005, Mazzuchi et al. 1980, Neri et al. 1995, Roman-Campos et al. 1980).

Bei der Betrachtung der Gesamtheit dieser Studien fallen mehrere Kritikpunkte ins Auge. So basieren eine Reihe dieser Untersuchungen auf lediglich orientierenden klinischen Einschätzungen oder in ihrer Aussagekraft zumindest deutlich eingeschränkten Testverfahren, wie z.B. die Untersuchung von Borroni et al. (2004), die Demenzscreenings sowie Fragebögen zur Einschätzung von alltäglichen Gedächtnisleistungen einsetzen. In anderen Arbeiten wiederum wurden zwar standardisierte psychometrische Verfahren verwendet, jedoch, wie z.B. bei Kritchevsky et al. (1988), Kritchevsky und Squire (1989) und Kritchevsky et al. (1997), nur Teilbereiche des Gedächtnissystems untersucht.

Definition und Größe des untersuchten Kollektivs erscheinen als weiterer wichtiger Punkt, um die Aussagekraft einer Studie zu unterstützen. Studien, die nur eine geringe Anzahl an Probanden bzw. nur einen Probanden untersuchten, erscheinen unter diesem Gesichtspunkt nicht suffizient genug, eine allgemeine

Aussage über den Langzeitverlauf der TGA zu treffen (Faglioni et al. 1992, Gallassi et al. 1986, Kapur et al. 1998). In anderen Fällen fehlen Vergleichsmöglichkeiten mit gesunden Kontrollpersonen wie beispielsweise in den Studien von Gallassi et al. (1986), Gallassi et al. (1988), Neri et al. (1995) und Roman-Campos et al. (1980), oder aber es wurden Patienten eingeschlossen, die nach der Amnesie noch andere neurologische Defizite zeigten wie z.B. eine Hemiparese.

Bei der Betrachtung der Untersuchungszeitpunkte nach TGA zeigt sich, dass sich die Mehrzahl der Studien auf einen Untersuchungszeitpunkt von deutlich weniger als sechs Monaten nach TGA beschränkt (Faglioni et al. 1992, Ghidoni et al. 1988, Kapur et al. 1998, Kritchevsky et al. 1988, Kritchevsky u. Squire 1989, Kritchevsky et al. 1997, Mizuno-Matsumoto et al. 2001, Regard u. Landis 1984). Dies scheint jedoch ein zu kurzer Zeitraum, um auszuschließen, dass die Defizite nicht möglicherweise Ursache einer prolongierten Remission sein könnten.

In Anbetracht dieser Schwächen, dass die Mehrzahl der vorliegenden Arbeiten eine wenig ausführliche Untersuchung zeigen, geringe Fallzahlen, kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe sowie unterschiedliche Untersuchungszeitpunkte aufweisen und damit in ihrer Aussagekraft an Wert einbüßen, konnte bis zum jetzigen Zeitpunkt keine genaue Aussage zur Frage der Langzeitdefizite nach TGA getroffen werden.

Zielsetzung dieser Arbeit war es daher, anhand eines gut definierten Patienten - und Kontrollkollektivs angemessener Größe, den Einsatz eines umfassenden standardisierten neuropsychologischen Testprotokolls und eines ausreichend langen follow-up Zeitraums genauere Aussagen zum kognitiven Langzeit-Outcome bei TGA treffen zu können als dies bisher möglich war.

Insbesondere interessierte

1. ob auch nach einem längerem Intervall nach aufgetretener TGA Attacke (größer ein Jahr) noch kognitive Defizite nachweisbar sind und
2. wann im Verlauf sich potentielle Defizite gegebenenfalls zurückbilden.

2 Methoden

2.1 Studienteilnehmer

2.1.1 Patienten

An der Studie nahmen Patienten im Alter von 48 bis 74 Jahren (Median = 64,5 Jahre, Standardabweichung = 6,24 Jahre) teil, die in der neurologischen Universitätsklinik Ulm aufgrund einer transienten globalen Amnesie behandelt wurden.

Als Einschlusskriterium galt eine gesicherte transiente globale Amnesie. Die Diagnose wurde anhand der Diagnosekriterien nach Caplan (1985) gestellt.

In der Literatur werden vermehrt Gedächtnisdefizite in einem Zeitraum von einem Tag bis einem Monat nach TGA beschrieben, wobei diese Defizite mit zunehmendem Abstand nach Auftreten der TGA geringer zu werden scheinen (Caffarra et al. 1981, Hodges u. Oxbury 1990, Kessler et al. 2001, LePira et al. 2005). Wir wählten deshalb einen Untersuchungszeitpunkt nach TGA von mindestens 100 Tagen, um Gedächtnisdefizite aufgrund inkompletter Remission auszuschließen.

Um die Gefahr altersbedingter Erkrankungen sowie Störungen aufgrund anderer neurologischer Erkrankungen zu reduzieren, wurden Probanden über 80 Jahre und Probanden mit verhaltensrelevanten Störungen wie Schlaganfall und Demenz von der Untersuchung ausgeschlossen. Zudem galten als weitere Ausschlusskriterien psychische Erkrankungen, größere kardiovaskuläre Ereignisse, Hypoxie sowie die Einnahme von Kortikosteroiden in den letzten zwölf Monaten. Durch diese Kriterien sollte sichergestellt werden, dass keine weiteren Bedingungen vorlagen, die zu Gedächtnisbeeinträchtigungen führen können.

Es wurden elf weibliche und fünf männliche Testpersonen untersucht. Die Zeitdauer seit gesicherter TGA bis zum Untersuchungszeitpunkt betrug 119 bis 1998 Tage. Im Durchschnitt lagen 1082 Tage zwischen Auftreten des Ereignisses und Untersuchung. Neun der Patienten hatten eine Volks- bzw. Hauptschule besucht, sechs mit Mittlerer Reife und einer mit Abitur die Schule abgeschlossen (Tabelle 1).

2.1.2 Kontrollpersonen

Die Kontrollpersonen sollten den Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht und Bildungsstand weitgehend vergleichbar sein (Tabelle 1), jedoch an keinerlei Störung des zentralen Nervensystems oder an einer schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen leiden. Dies wurde mittels eines Fragebogens sichergestellt.

Die unter Berücksichtigung dieser Vorgaben generierten Kontrollpersonen waren zumeist die Ehepartner der Patienten. Falls kein Ehepartner vorhanden war bzw. kein Interesse an der Studie bestand, wurde auf Bekannte und Freunde der Patienten zurückgegriffen.

Die Kontrollpersonen waren zwischen 47 bis 77 Jahre alt (Median = 65 Jahre, Standardabweichung = 6,01 Jahre), es wurden sieben weibliche und acht männliche Kontrollpersonen untersucht. Hiervon hatten sechs eine Volks- bzw. Hauptschule besucht, sieben die Mittlere Reife absolviert und zwei das Abitur erworben.

Tab.1: Vergleich Patienten und Kontrollpersonen

	<i>Patienten</i>	<i>Kontrollpersonen</i>
Alter (in Jahren)		
Median±SD	64,5 ± 6,24	65 ± 6,01
min -max	48-74	47-77

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 1

	<i>Patienten</i>	<i>Kontrollpersonen</i>
Geschlecht		
männlich	5	8
weiblich	11	5
Schulabschluss		
Hauptschule	9	6
Mittlere Reife	6	7
Abitur	1	2

SD: Standardabweichung

Die Patienten sowie die Kontrollpersonen wurden über die bevorstehenden Tests informiert und nahmen freiwillig an der Studie teil. Alle Teilnehmenden gaben zu Beginn der Studie ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

2.2 Messinstrumente

Bei den aussagekräftigeren Studien (z.B.: Mazzucchi et al. 1980) wurden Tests wie die Wechsler Memory Scale, die Rey Osterrieth Complex Figure, verschiedene Wortlisten, der Famous Faces Test, der Wortflüssigkeitstest sowie Tests zur Einschätzung der mnestischen Fähigkeiten im Alltag angewandt. Um einen Vergleich mit diesen Studien durchführen zu können und um möglichst viele Bereiche des Gedächtnisses abzudecken, entschieden wir uns für folgenden Untersuchungsaufbau.

2.2.1 Primärgedächtnis

2.2.1.1 Zahlenspanne

Dem Probanden werden Zahlenfolgen vorgelesen, die der Proband unmittelbar danach wiedergeben soll (Zahlenspanne vorwärts). Im zweiten Untersuchungsabschnitt sollen die Zahlenfolgen in umgekehrter Reihenfolge

wiedergegeben werden (Zahlenspanne rückwärts). Die Untersuchung beginnt mit Dreiersequenzen und steigert sich bis zu Achtersequenzen, wobei jeweils zwei Durchgänge pro Zahlenspanne erfolgen. Ist der Proband nicht in der Lage, zwei gleich lange Zahlenspannen hintereinander richtig zu wiederholen, wird der Versuch abgebrochen. Für eine richtig genannte Sequenz wird ein Punkt vergeben und addiert, wobei maximal 24 Punkte zu erreichen sind.

2.2.1.2 Blockspanne

Auf einem Blockspannenbrett werden dem Probanden Zahlensequenzen gezeigt, die der Proband im unmittelbaren Anschluss wiedergeben soll (Blockspanne vorwärts), anschließend soll der Proband die Abfolge in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben (Blockspanne rückwärts). Die Untersuchung beginnt mit Zweiersequenzen und steigert sich bis zu Achtersequenzen. Ist der Proband nicht in der Lage, zwei gleich lange Blockspannen hintereinander richtig zu wiederholen, gilt dies als Abbruchkriterium. Eine richtige Sequenz wird mit einem Punkt berechnet und addiert, die maximale Punktzahl beträgt 26 Punkte. Blockspanne und Zahlenspanne sind Untertests der Wechsler Memory Scale (Härting et al. 1999).

2.2.2 Episodisches Gedächtnis

2.2.2.1 Münchner Verbaler Gedächtnistest

Den Probanden werden 16 Wörter (Montagsliste) vorgelesen, die unmittelbar danach vom Proband wiederholt werden sollen. Dieser Vorgang wird insgesamt fünf Mal wiederholt. Eine unterschiedliche Liste (Dienstagsliste) wird dem Proband vorgelesen, die er wiederum unmittelbar wiederholen soll.

Anschließend wird der Proband gebeten, so viel wie möglich von der Montagsliste wiederzugeben (unmittelbarer freier Abruf).

Es werden dem Probanden vier Überbegriffe der Montagsliste vorgegeben (Abruf mit Hinweisreizen), wobei die richtigen Antworten mit einem Punkt gewertet werden; es können maximal 16 Punkte pro Durchgang erreicht werden.

Nach 30 Minuten werden ein freier Abruf und ein Abruf mit Hinweisreizen durchgeführt. Es werden dem Probanden 44 Wörter, die aus der Montagsliste, Dienstagsliste und frei zusammengestellt sind, vorgelesen. Der Proband soll diejenigen Begriffe wieder erkennen, die zur Montagsliste gehören (Wieder erkennen).

Nach 60 Minuten wird nochmals ein Durchgang mit freiem Abruf und Abruf mit Hinweisreizen durchgeführt (Steidl 1999).

2.2.2.2 Logisches Gedächtnis

Den Probanden wird ein weiterer Untertest der Wechsler Memory Scale (Härting et al. 1999) vorgelegt, wobei den Probanden eine kurze Geschichte, die aus wenigen Sätzen besteht, vorgelesen wird. Der Proband soll direkt danach die Geschichte im Detail wiedergeben. Die einzelnen Satzbestandteile werden, wenn korrekt wiedergegeben, mit einem Punkt gewertet und die einzelnen Punkte addiert. Es konnten maximal 25 Punkte erreicht werden.

Nach 20 Minuten erfolgt ein freier Abruf.

2.2.2.3 Rey Osterrieth Complex Figure

Die Probanden haben zunächst die Aufgabe, die Rey Osterrieth Complex Figure abzuzeichnen. Nach 60 Minuten soll der Proband die Figur frei zeichnen. Die gezeichneten Figuren werden nach einem standardisierten Protokoll ausgewertet, bei dem die Linien bzw. Symbole mit null bis zwei Punkten gewertet werden, wobei maximal 36 Punkte erreichbar sind (Meyers u. Meyers 1995).

2.2.2.4 Visuelle Paarererkennung

Bei diesem Untertest der Wechsler Memory Scale (Härting et al. 1999) werden den Probanden sechs Symbole gezeigt, die mit einer bestimmten Farbe verknüpft sind. Danach werden den Probanden nur die Symbole gezeigt. Der Proband soll dann die dazu gehörige Farbe benennen bzw. auf einem Blatt mit den sechs unterschiedlichen Farben zeigen.

Ein solcher Durchgang wird sechs Mal wiederholt, wobei die Symbole in jeweils anderer Reihenfolge gezeigt werden. Als Abbruchkriterium gilt, wenn der Proband nach drei Durchgängen bereits alle Farben richtig zuordnen kann. Die restlichen Durchgänge werden mit voller Punktzahl gewertet. Es können maximal 36 Punkte erreicht werden, wobei jede richtige Antwort mit einem Punkt gewertet wird.

Nach 30 Minuten erfolgt ein freier Abruf.

2.2.2.5 Autobiografisches Gedächtnisinterview

Beim autobiografischen Gedächtnisinterview von Kopelman et al. (1989) werden mehrere Bereiche des Lebens abgefragt. Der erste Teil bezieht sich auf die Zeit der Kindheit (Vorschulalter, Grundschule und weiterführende Schule), der zweite Teil befasst sich mit dem frühen Erwachsenenalter (beruflicher Werdegang, Heirat, Kinder und neue Bekanntschaften) und der dritte Teil beschäftigt sich mit der jüngeren Vergangenheit (vergangenes Weihnachtsfest, Urlaub oder Reise). Es wird in allen drei Abschnitten zwischen persönlichem Faktenwissen und autobiografischen Ereignissen unterschieden. Die einzelnen Aussagen werden mit einem bis drei Punkten gewertet.

2.2.3 Semantisches Gedächtnis

2.2.3.1 Famous Faces Test

Es werden den Probanden 15 bekannte Gesichter, hier Politiker, gezeigt. Es handelt sich um jeweils fünf Politiker der Gegenwart, der jüngeren Vergangenheit (Zeitraum 1975 bis 1985) und der weiter zurückliegenden Vergangenheit (Zeitraum 1950 bis 1970). Die Probanden sollen jeweils den Namen, die Partei und die politische Funktion benennen. Jede richtige Antwort wurde mit einem Punkt gewertet, wobei die maximale Punktzahl 45 Punkte beträgt.

2.2.3.2 Kieler Altgedächtnistest und Weltwissenstest

Der Kieler Altgedächtnistest und Weltwissenstest nach Lepow et al (1993) beinhaltet 50 Fragen zu Ereignissen, die zum Zeitpunkt ihres Auftretens eine Woche in überregionalen Medien kontinuierlich veröffentlicht und diskutiert wurden. Fragen, die sich auf Jahre vor das Erreichen des 20. Lebensjahr der Probanden bezogen, werden nicht gestellt. Die richtig beantworteten Fragen werden mit jeweils einem Punkt gewertet und mit der Summe der insgesamt gestellten Fragen zum Prozentwert der richtig beantworteten Fragen berechnet.

2.2.4 Fragebogen zur Erfassung von Gedächtnisleistungen im Alltag

Der Fragebogen umfasst 41 Fragen bezüglich Gedächtnisproblemen in alltäglichen Situationen, die vom Patienten in einer vierstufigen Bewertungsskala beantwortet werden soll. Die Bewertungsskala gibt die Möglichkeit in folgenden Abstufungen zu antworten: „Stimmt gar nicht“, „stimmt wenig“, „stimmt etwas“ und „stimmt ziemlich“. Die Auswertung erfolgt mittels dem Fragebogen zugeordneter Folie, in welche Punkte von eins bis vier vergeben und addiert werden (Kessler et al. 1999).

2.2.5 Aufmerksamkeit

2.2.5.1 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP-1.02c) von Zimmermann und Fimm (1993) ist ein computergestütztes Verfahren, mit derer Hilfe eine Überprüfung verschiedener Aufmerksamkeitsfunktionen möglich ist. Das Programm bietet dem Probanden dabei einfache visuelle und auditive Reize, auf welche der Patient durch einen einfachen Tastendruck mittels einer zur TAP gehörenden großflächigen Reaktionstaste reagieren soll (Handbuch der TAP).

1. Tonische und phasische Alertness

Auf dem Bildschirm erscheint ein Kreuz mit oder ohne vorherigen akustischen Warnreiz, auf dessen Erscheinen durch Tastendruck reagiert werden soll.

Die Darbietung der Reize erfolgt in vier Blöcken zu je 20 Reizen. Der erste Block und vierte Block erfolgt ohne Warnreiz, der zweite und dritte Block dagegen mit Warnreiz. Gemessen wird dabei die einfache Reaktionszeit.

2. Geteilte Aufmerksamkeit

Bei diesem Test werden gleichzeitig zwei verschiedene Reize (optisch und akustisch) dargeboten. Beim visuellen Reiz besteht die Aufgabe darin, ein Quadrat, welches aus einigen Kreuzen, welche abwechselnd auf dem Bildschirm erscheinen und wieder verschwinden, gebildet wird und darauf per Tastendruck zu reagieren.

Der auditive Reiz stellt eine Abfolge von tiefen und hohen Tönen im Wechsel dar, wobei eine Unregelmäßigkeit dieser Abfolge z. B. zwei tiefe Töne hintereinander, den entscheidenden Reiz zum Tastendruck darstellt.

Die Reaktionszeit und die Anzahl der Fehler werden ermittelt. Bei diesem Untertest erscheinen 100 optische sowie 200 akustische Reize.

3. Inkompatibilität

Es erscheinen nach rechts bzw. links gerichtete Pfeile jeweils rechts oder links vom Fixationspunkt, welcher sich in der Bildschirmmitte befindet. Zeigt der Pfeil nach rechts, soll die rechte Taste gedrückt werden, unabhängig von der Seite des Erscheinens. Im Falle eines Pfeils, der nach links zeigt, muss die linke Taste gedrückt werden. Als kompatible Bedingung wird die Übereinstimmung von Richtung des Pfeils mit Erschienen des Pfeils auf der Seite des Gesichtsfeldes bezeichnet. Wenn Gesichtsfeld und Pfeilrichtung nicht übereinstimmen, handelt es sich um eine inkompatible Bedingung. Es erscheinen insgesamt 60 Darbietungen, darunter je 15 kompatible und inkompatible im rechten und linken Gesichtsfeld.

2.2.6 Exekutive Funktionen und kristalline Intelligenz

2.2.6.1 Controlled Word Association Test

In dieser Aufgabe sollen in jeweils einer Minute möglichst viele deutsche Substantive (keine Eigennamen) genannt werden, die mit dem gleichen Buchstaben beginnen (im ersten Durchgang: „F“, im zweiten: „A“, im dritten: „S“), wobei Perservationen (identische Wortstämme) vermieden werden sollen (Benton et al. 1983).

2.2.6.2 Wortproduktionstest

Bei diesem Test soll der Proband in einer Minute möglichst viele Lebensmittel aufzählen. Es werden alle gültigen Wörter addiert.

2.2.6.3 Wortschatztest

Der zur Erfassung der kristallinen Intelligenz eingesetzte Test besteht aus 42 Aufgaben zur Wiedererkennung von Wörtern. Eine Testaufgabe enthält je ein Zielwort und fünf Distraktionswörter. Die Aufgaben sind zeilenweise in der Reihenfolge steigender Schwierigkeit angeordnet. Der Proband hat die Aufgabe, das Zielwort in jeder Zeile herauszufinden und durchzustreichen. Die richtigen Antworten werden mit einem Punkt bewertet und die Punkte addiert. Es können maximal 42 Punkte erreicht werden (Schmidt u. Metzler 1992).

2.3 Untersuchungsablauf

Die einzelnen Untertests wurden in folgender Reihenfolge den Patienten sowie den Kontrollpersonen präsentiert:

1. Zahlenspanne vorwärts und rückwärts
2. Blockspanne vorwärts und rückwärts
3. Münchner Verbaler Gedächtnistest (MVGT) 1. bis 5. Versuch, Dienstagsliste, unmittelbarer Abruf mit und ohne Hinweisreizen
4. Rey Osterrieth Complex Figure Abzeichnen
5. Kieler Altgedächtnistest und Weltwissenstest
6. Visuelle Paarerkenung
7. Abruf des MVGT nach 30 Minuten, freier Abruf und Abruf mit Hinweisreize, Wiedererkennen
8. Famous Faces Test
9. Logisches Gedächtnis
10. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
11. Controlled Word Association Test
12. Logisches Gedächtnis freier Abruf
13. Visuelle Paarerkenung freier Abruf
14. Abruf des MVGT nach 60 Minuten, freier Abruf und Abruf mit Hinweisreize
15. Rey Osterrieth Complex Figure Abruf
16. Wortschatztest

17. Fragebogen zur Erfassung der Gedächtnisleistung im Alltag

18. Autobiografisches Gedächtnisinterview

Durch die Reihenfolge wurde gewährleistet, dass die von MVGT, visueller Paarerkenung sowie Logisches Gedächtnis geforderten Zeitabstände eingehalten wurden.

Die Untersuchung dauerte zwischen 90 und 120 Minuten und wurde, um tageszeitabhängige Leistungsschwankungen konstant zu halten, zum gleichen Zeitpunkt (nachmittags) durchgeführt.

2.4 Datenauswertung

Die statistische Anwendung stützte sich auf das Statistikprogramm SPSS. Die Prüfung auf signifikante Unterschiede erfolgte angesichts des vergleichsweise kleinen Stichprobenumfangs mittels des parameterfreien U-Tests von Mann und Whitney bzw. des χ^2 -Tests. Das Signifikanzniveau wurde mit $p > 0,05$ definiert. Zur Erstellung von Diagrammen und Tabellen wurde MS Excel Office XP verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Eigenschaften von Patienten und Kontrollpersonen

Konform mit der Forderung entsprechender Vergleichbarkeit zeigten sich weder hinsichtlich Alter ($p = 0.682$, U-Test), Geschlecht ($p = 0.213$, χ^2 -Test) und Bildungsstand ($p = 0.613$, χ^2 -Test) noch auf Bezug der kristallinen Intelligenz ($p = 0.470$, U-Test), gemessen mit dem Wortschatztest, signifikante Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv.

3.2 Vergleich der Testleistungen zwischen Patienten und Kontrollpersonen

3.2.1 Primärgedächtnis

Die Untersuchung des Primärgedächtnisses erfolgte mittels der Zahlenspanne und Blockspanne. Die Auswertung des Primärgedächtnisses zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Testgruppen wie in Tabelle 2 dargestellt ($p > 0.05$, U-Test).

Tab. 2: Leistungen in den Tests Zahlenspanne und Blockspanne

Tests	Patienten		Kontrollpersonen		p ($\alpha=0.05$)
	Median	Q1-Q3	Median	Q1-Q3	
Zahlenspanne vorwärts	8,00	10,00	9,00	11,00	0.953
Zahlenspanne rückwärts	7,00	8,00	7,00	9,00	0.984
Blockspanne vorwärts	8,00	9,75	8,00	9,00	0.358
Blockspanne rückwärts	7,00	7,75	7,00	8,00	0.740

Q1-Q3: Interquartilsbereiche; p: Statistische Wahrscheinlichkeit

3.2.2 Episodisches Gedächtnisses

Das episodische Gedächtnis wurden mittels des Münchner Verbales Gedächtnistest, der Rey Osterrieth Complex Figure, der Visuellen Paarererkennung, des Logischen Gedächtnisses sowie des Autobiografischen Gedächtnisinterview geprüft. Wie Abbildung 2 und den Tabellen 3 und 4 zu entnehmen ist, zeigte die statistische Analyse für keines der durchgeführten Verfahren einen signifikanten Unterschied zwischen TGA Patienten und Kontrollpersonen ($p > 0.05$, U-Test).

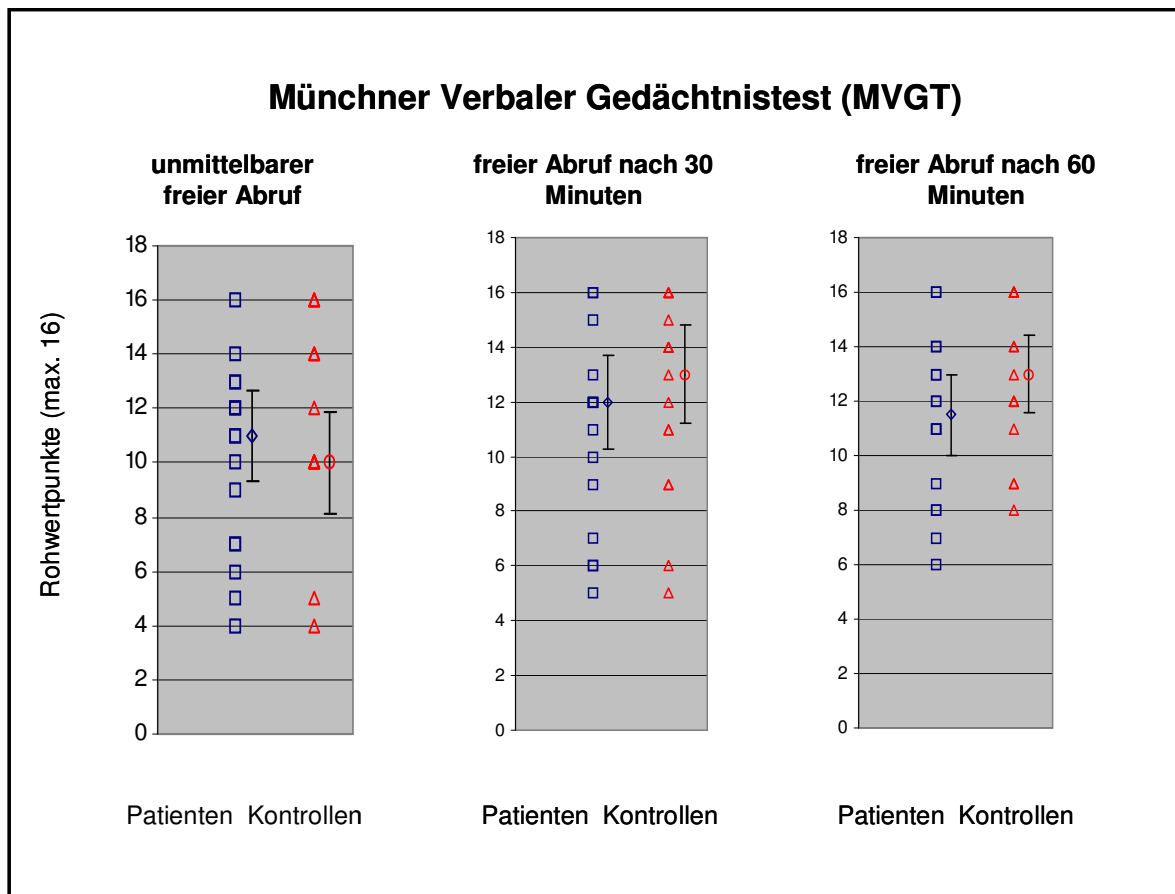


Abb. 2. Münchner Verbaler Gedächtnistest, freie Abrufleistung. Viereck: Einzelwerte Patienten; Raute: Median mit 95% Konfidenzintervall, Patienten; Dreieck: Einzelwerte Kontrollpersonen; Kreis: Median mit 95% Konfidenzintervall, Kontrollpersonen

Tab. 3: Leistungen der Rey Osterrieth Complex Figure, der Visuellen Paarerkennung und des Logischen Gedächtnisses

<i>Tests</i>	Patienten		Kontrollpersonen		p ($\alpha=0.05$)
	<i>Median</i>	<i>Q1-Q3</i>	<i>Median</i>	<i>Q1-Q3</i>	
<i>Rey Osterrieth Figure</i>					
Kopie	36.00	36.00	36,00	36.00	1.00
Abruf nach 60 Minuten	20.50	24.75	25,00	28.00	0.247
<i>Visuelle Paarerkennung</i>					
unmittelbarer Abruf Gesamtpunktwert	30.00	34.00	33,00	35.00	0.545
Abruf nach 30 Minuten	5.00	6.00	5,00	6.00	0.800
<i>Logisches Gedächtnis</i>					
unmittelbarer Abruf	12.50	18.50	14,00	17.00	0.892
Abruf nach 30 Minuten	12.00	16.25	13,00	17.00	0.922

Q1-Q3: Interquartilsbereiche; p: Statistische Wahrscheinlichkeit

Tab.4: Einzelleistungen im Autobiografischen Gedächtnisinterview

<i>Test</i>	Patienten		Kontrollpersonen		p ($\alpha=0.05$)
	<i>Median</i>	<i>Q1-Q3</i>	<i>Median</i>	<i>Q1-Q3</i>	
<i>Autobiografisches Gedächtnisinterview</i>					
Kindheit, persönliches Faktenwissen	21	21.00	21	21.00	0.520
Kindheit, autobiografische Ereignisse	9	9.00	9	9.00	0.740
frühes Erwachsenenalter, persönliches Faktenwissen	21	21.00	21	21.00	0.470
frühes Erwachsenenalter, autobiografische Ereignisse	9	9.00	9	9.00	0.379
jüngere Vergangenheit, persönliches Faktenwissen	5	5.00	5	5.00	0.770
jüngere Vergangenheit, autobiografische Ereignisse	3	3.00	3	3.00	0.770
Gesamtpunktwert persönliches Faktenwissen	46.75	47.00	47	47.00	0.861
Gesamtpunkt autobiografische Ereignisse	21	21.00	21	21.00	0.545

Q1-Q3: Interquartilsbereiche; p: Statistische Wahrscheinlichkeit

3.2.3 Semantisches Gedächtnis

Auch in den Untertests des semantischen Gedächtnisses, dem Kieler Altgedächtnis und Weltwissenstest sowie dem Famous Faces Test, unterschieden sich die Gruppen nicht (Tabelle 5, $p > 0.05$, U-Test).

Tab. 5: Leistungen des Kieler Altgedächtnis und Weltwissenstest, Famous Faces Test

<i>Tests</i>	Patienten		Kontrollpersonen		p ($\alpha=0.05$)
	<i>Median</i>	<i>Q1-Q3</i>	<i>Median</i>	<i>Q1-Q3</i>	
<i>Kieler Altgedächtnis und Weltwissenstest</i>	78.35	88.25	80.5	93.20	0.338
<i>Famous Faces Test</i>	40	44.50	42	45.00	0.446

Q1-Q3: Interquartilsbereiche; p: Statistische Wahrscheinlichkeit

3.2.4 Fragebogen zur Erfassung von Gedächtnisleistungen im Alltag (FEGA)

Die Probanden sollten in diesem Test ihre Gedächtnisleistungen im Alltag einschätzen. Im Vergleich der beiden Kollektive konnte kein statistisch signifikanter Unterschied dargestellt werden (Tab. 6, $p > 0.05$, U-Test).

Tab. 6: Leistung des Fragebogens zur Erfassung der Gedächtnisleistung im Alltag

<i>Test</i>	Patienten		Kontrollpersonen		p ($\alpha=0.05$)
	<i>Median</i>	<i>Q1-Q3</i>	<i>Median</i>	<i>Q1-Q3</i>	
<i>Fragebogen zur Erfassung von Gedächtnisleistungen im Alltag</i>	32.5	39.75	28	40.00	0.446

Q1-Q3: Interquartilsbereiche; p: Statistische Wahrscheinlichkeit

3.2.5 Aufmerksamkeit (TAP)

Die statistische Analyse der Aufmerksamkeitsleistungen zeigte als einzigen signifikanten Unterschied eine erhöhte Auslassrate im TAP-Untertest „Geteilte Aufmerksamkeit“ in der Gruppe der Patienten ($p=0.016$). Alle übrigen Leistungen waren statistisch identisch (Tab. 7, $p>0.05$, U-Test).

Tab.7: Leistungen in der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

<i>Tests</i>	Patienten		Kontrollpersonen		p ($\alpha=0.05$)
	<i>Median</i>	<i>Q1-Q3</i>	<i>Median</i>	<i>Q1-Q3</i>	
Alertness tonisch Median (msec)	246	284.75	253	270.50	0.711
Alertness phasisch Median (msec)	231	278.25	235	251.00	0.892
Geteilte Aufmerksamkeit Median (msec)	736	759.38	703	749.00	0.830
Geteilte Aufmerksamkeit Auslassrate	3.50	7.50	1	4.00	0.016
Geteilte Aufmerksamkeit Fehlrate	2	3.00	2	5.00	0.599
Inkompatibilität Median (msec)	491.5	554.50	493	525.00	0.711
Inkompatibilität Fehlversuche	4.50	6.75	5	8.00	0.800

Q1-Q3: Interquartilsbereiche; p: Statistische Wahrscheinlichkeit

3.2.6 Exekutive Funktionen und kristalline Intelligenz

Weder im Controlled Word Association Test noch im Wortproduktionstest fanden sich statistisch signifikante zwischen Patienten und Kontrollpersonen (Tab. 8, $p > 0.05$, U-Test).

Tab.8: Leistungen in Controlled Word Association Test, Wortproduktionstest

<i>Tests</i>	Patienten		Kontrollpersonen		p ($\alpha=0.05$)
	<i>Median</i>	<i>Q1-Q3</i>	<i>Median</i>	<i>Q1-Q3</i>	
<i>Cotrolled Word Association Test</i>	29	36.25	30	40.00	0.984
<i>Wortproduktionstest</i>	24	27.75	23	25.00	0.423

Q1-Q3: Interquartilsbereiche; p: Statistische Wahrscheinlichkeit

3.3 Ergebnisse aus dem Vergleich Patienten mit TGA < 1000 Tage mit Patienten TGA > 1000 Tage

Um die Frage zu beantworten, ob sich Patienten mit näher zurückliegender Episode der TGA von Patienten mit weiter zurückliegender Erkrankung unterscheiden, unterteilten wir das Patientenkollektiv in eine Gruppe von Patienten, bei denen die TGA über 1000 Tage zurücklag und eine zweite, die die TGA vor weniger als 1000 Tage erfahren hatten. Beide Gruppen umfassten jeweils acht Patienten.

Der Vergleich zwischen diesen beiden Gruppen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied in den TAP-Subtests „Geteilte Aufmerksamkeit“ (Auslassrate) und „Inkompatibilität“ (Reaktionsgeschwindigkeit) sowie im Wortproduktionstest.

In allen anderen durchgeführten Tests konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Patienten, welche die TGA vor mehr als 1000 Tagen erlitten, bessere Leistungen aufweisen als jene, bei denen der Krankheitszeitpunkt kürzer zurück lag (Tab. 9, $p > 0.05$, U-Test).

Tab.9: Vergleich zwischen Patienten mit TGA < 1000 Tage mit Patienten TGA > 1000 Tage

Tests	Patienten TGA > 1000 Tage		Patienten TGA < 1000 Tage		p ($\alpha=0.05$)
	Median	Q1-Q3	Median	Q1-Q3	
Zahlenspanne vorwärts	8.00	10.00	7.50	6.75	0.574
Zahlenspanne rückwärts	7.50	8.00	6.50	8.00	0.574
Blockspanne vorwärts	8.50	10.00	6.50	8.75	0.328
Blockspanne rückwärts	6.50	7.75	7.00	7.75	0.959
<i>MVGT</i>					
direkter Abruf Gesamtwert	52.50	59.00	49.50	54.25	0.382
unmittelbarer freier Abruf	11.50	12.75	10.00	12.75	0.505
unmittelbarer Abruf mit Hinweisreizen	13.00	14.75	11.00	14.00	0.645
<i>nach 30 Minuten</i>					
freier Abruf	12.00	12.75	10.50	14.25	0.442
Abruf mit Hinweisreizen	12.50	14.00	11.50	14.75	0.721
Wiedererkennen	43.50	44.00	42.00	44.00	0.645

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 9

<i>nach 60 Minuten</i>					
freier Abruf	12.50	13.75	11.00	13.50	0.505
Abruf mit Hinweiszweizen	13.00	14.75	12.50	14.00	0.442
<i>Rey Osterrieth Figure</i>					
Kopie	36.00	36.00	36.00	36.00	1.00
Abruf nach 60 Minuten	19.00	26.50	21.50	23.75	0.721
<i>Visuelle Paarererkennung</i>					
unmittelbarer Abruf Gesamtpunktwert	34.00	35.00	29.00	31.50	0.382
Abruf nach 30 Minuten	6.00	6.00	5.00	5.75	0.574
<i>Logisches Gedächtnis</i>					
unmittelbarer Abruf	12.50	18.75	13.50	18.50	0.798
Abruf nach 30 Minuten	10.50	14.00	13.00	17.75	0.721
<i>Kieler Altgedächtnis und Weltwissenstest</i>	87.650	89.825	72.300	78.525	0.130
<i>Famous Faces Test</i>	40.00	45.00	40.00	42.00	0.645
<i>Fragebogen zur Erfassung von Gedächtnisleistungen im Alltag</i>	31.50	49.50	32.50	39.50	1.00
<i>Autobiografisches Gedächtnisinterview</i>					
Gesamtpunktwert persönliches Faktenwissen	46.00	47.00	47.00	47.00	0.505
Gesamtpunktwert autobiografische Ereignisse	21.00	21.00	21.00	21.00	0.959
<i>Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung</i>					
Alertness tonisch Median (msec)	275.00	286.75	239.50	271.25	0.328
Alertness phasisch Median (msec)	252.00	286.00	225.50	255.00	0.161
Geteilte Aufmerksamkeit Median (msec)	705.25	765.38	736.50	757.00	0.878
Geteilte Aufmerksamkeit Auslassrate	2.00	5.50	7.00	8.00	0.028
Geteilte Aufmerksamkeit Fehlrate	1.00	3.25	2.00	3.00	0.105
Inkompatibilität Median (msec)	462.250	491.250	536.500	570.250	0.038
Inkompatibilität Fehlrate	4.50	7.50	5.00	6.75	0.959
<i>Controlled Word Association Test</i>	31.50	40.75	26.50	35.25	0.161
<i>Wortproduktionstest</i>	27.50	29.50	21.00	23.25	0.003
<i>Wortschatztest</i>	32.50	34.00	28.50	33.50	0.234

Q1-Q3: Interquartilsbereich; p: Statistische Wahrscheinlichkeit, TGA: transiente globale Amnesie, MVGT: Münchner Verbaler Gedächtnistest

4 Diskussion

Die transiente globale Amnesie ist ein vorwiegend im Alter zwischen 50 und 70 Jahren bei Frauen und Männern etwa gleich häufig auftretender, zeitlich begrenzter, ohne Vorboten einsetzender, flüchtiger Zustand einer schweren Störung im Bereich des Langzeitgedächtnisses.

Die Patienten leiden an der Unfähigkeit, neue Informationen über die Zeitspanne des Kurzzeitgedächtnisses hinaus zu speichern sowie an einer variabel ausgedehnten, in seltenen Fällen bis zu mehreren Jahren zurückreichenden retrograden Amnesie. Betroffen ist primär das episodische Gedächtnis betroffen, also Informationen, die einen zeitlichen und situativen Kontext haben und bewusst verfügbar sind. Während dieser Episode sind die Patienten bewusstseinsklar und zur eigenen Person voll orientiert, was dazu führt, dass sie meist ratlos, besorgt und unruhig in ihrem Verhalten sind.

Die Symptomatik bildet sich nach der gängigen Definition innerhalb von 24 Stunden komplett zurück und es bleiben keine Störungen im Gedächtnis bestehen. Dies wird allerdings kontrovers in der Literatur diskutiert. So gibt es neben den Arbeiten, die von einer kompletten Remission ausgehen, auch Studien, welche zeigten, dass es sich hier um länger, möglicherweise sogar dauerhaft persistierende Defizite handelt.

4.1 TGA: Persistierende Defizite?

Anfang der achtziger Jahre begannen sich die ersten Autoren mit den Gedächtnisdefiziten nach TGA zu beschäftigen. Nach über 25 Jahren ergibt sich schlussendlich jedoch kein homogenes Bild bezüglich der Frage nach persistierenden Defiziten. Im Folgenden werden zunächst exemplarisch einige Studien dargestellt, die keine Gedächtnisdefizite nachweisen konnten.

Roman-Campos et al. (1980) untersuchten mit Testverfahren wie der Wechsler Memory Scale und der Rey Osterrieth Complex Figure einen Patienten ein Jahr

nach Auftreten der TGA und fanden keine Defizite im Gedächtnis. Jedoch erscheint die Probandenzahl mit einem Patienten zu gering, um eine abschließende Folgerung zu ziehen.

In der Studie von Ghidoni et al. (1988) wurden insgesamt 77 Patienten untersucht; allerdings fehlen hier Angaben zu den verwendeten Untersuchungsverfahren. Eine mit $n = 30$ vergleichsweise großer Patientenzahl wurden von Faglioni et al. (1992) getestet. Unglücklicherweise stützt sich diese Untersuchung nur auf das „Logische Gedächtnis“, ein Untertest der Wechsler Memory Scale sowie einen Test zum Erlernen von Wortlisten.

Nur bedingt verwertbar sind die Studien von Kapur et al. (1998), Mizuno-Matsumoto et al. (2001) und Regard und Landis (1984) auf, da sie nur auf Einzelfallbeobachtungen beruhen und die verwendeten Tests nur Teilbereiche des Gedächtnisses abdecken.

Kritchevsky und Coautoren führten mehrere Studien durch, welche sich durch eine Patientenzahl im einstelligen Bereich sowie durch ein breiter gefächertes Untersuchungsverfahren des Gedächtnisses auszeichneten. Ihre Ergebnisse zeigen, dass 42 Tage nach Auftreten der TGA keine Gedächtnisdefizite mehr bestand (Kritchevsky et al. 1988, Kritchevsky u. Squire 1989, Kritchevsky et al. 1997).

Demgegenüber fanden folgenden Studien Hinweise auf nicht reversible Gedächtnisdefizite.

Diewald et al. (1991) führten eine Untersuchung mit 36 Patienten und einem Kontrollkollektiv durch, gaben aber keine Aussage zu der Zeit nach dem Auftreten der TGA. Zudem wurde keine Überprüfung des Altgedächtnisses vorgenommen und das episodische Gedächtnis nur orientierend untersucht.

Mazzucchi et al. (1980) führten eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung bei 16 Patienten und 16 Kontrollpersonen im Durchschnitt 226 Tage

nach der TGA Episode durch. Die Testverfahren beinhalteten Untersuchungen des Kurzzeitgedächtnis sowie des episodischen und semantischen Gedächtnisses. Nach der statistischen Auswertung konnten Gedächtnisdefizite im Bereich des verbalen Langzeitgedächtnisses festgestellt werden. Die Stärke dieser Studie liegt vor allem in der großen Patientenzahl sowie in dem Vergleich zu einer Kontrollgruppe.

Analog verhält es sich mit der Arbeit von Gallassi et al. (1988), weil auch hier ein mit 32 Patienten aussagekräftiges Kollektiv vorlag. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist jedoch insofern eingeschränkt, dass keine Angabe über die seit der TGA vergangene Zeit getroffen und kein Kontrollkollektiv in die Untersuchung miteinbezogen wurde.

Neri et al. (1995) untersuchte 20 Patienten 3 Monate nach TGA. Leider zogen auch diese Autoren kein Kontrollkollektiv hinzu, welches einen Vergleich mit der Patientengruppe ermöglicht hätte.

Kapur et al. (1996), Gallassi et al. (1986) und Roman-Campos et al. (1980) konzipierten ihre Studien mit nur einem Patienten. Weiterhin wurde die Testperson mit Tests untersucht, welche nur Teile des episodischen und semantischen Gedächtnisses abdeckten. Die Aussagekraft dieser Arbeiten leidet unter der geringen Patientenzahl und der nur orientierenden neuropsychologischen Untersuchung.

Zusammenfassend zeigen die hier erläuterten Arbeiten viele Schwächen, wie geringe Patientenzahl, der fehlende Vergleich mit einem Kontrollkollektiv und fehlende Zeitangaben über den Untersuchungszeitpunkt nach TGA. Positiv hervorzuheben ist die Studie von Mazzucchi et al. (1980), welche eine vergleichsweise hohe Patientenzahl mit einem Kontrollkollektiv verglich und eine ausführliche Testbatterie nutzte.

Zusammenfassend lassen die vorliegenden Arbeiten den Schluss zu, dass sich die Rückbildung der Gedächtnisdefizite nicht innerhalb von 24 Stunden vollzieht,

sondern einen längeren Zeitraum benötigt. Das nächste Kapitel beschäftigt sich mit der Frage, wie sich die Gedächtnisdefizite im zeitlichen Verlauf entwickeln.

4.2 TGA: Dynamischer Verlauf?

Kessler et al. (2001) untersuchte 3 bis 4 Tage nach TGA 14 Patienten; die Ergebnisse wurden mit den Leistungen einer Kontrollgruppe verglichen. Das Kurzzeitgedächtnis, verbales und visuelles Langzeitgedächtnis und Wortflüssigkeit wurde geprüft. Im Vergleich zur Kontrollgruppe fanden sich starke Unterschiede im verbalen und visuellen Langzeitgedächtnis sowie im Wortflüssigkeitstest.

LePira et al. (2005) untersuchten das verbale und visuelle Langzeitgedächtnis, die Wortflüssigkeit und das Kurzzeitgedächtnis. Im Durchschnitt 21,3 Tage nach TGA wurden 14 Patienten untersucht, und diese mit den Leistungen einer Kontrollgruppe verglichen. Es fanden sich Defizite im Bereich des verbalen Langzeitgedächtnisses; in den Untersuchungsverfahren des visuellen bzw. nonverbalen Gedächtnisses konnten keine Defizite festgestellt werden. Außerdem untersuchten LePira et al. (2005), ob sich die Defizite in Abhängigkeit von der Zeitdauer seit TGA verändern oder stabil bleiben würden. Die Analyse von Wortflüssigkeit und verbales Langzeitgedächtnis ergaben eine Abhängigkeit von der Zeitdauer seit TGA. Die Daten zeigten stärker vorhandene Defizite, je näher der Untersuchungszeitpunkt an dem Ereignis der TGA lag.

Mit einer ausführlichen Testbatterie, welche Kurzzeitgedächtnis, episodisches und semantisches Gedächtnis sowie kristalline Intelligenz umfasste, wurden 14 Patienten und 14 Kontrollpersonen im Durchschnitt 180 Tage nach dem Erkrankungszeitpunkt von Hodges und Oxbury (1990) untersucht. Im statistischen Vergleich beider Gruppen konnten im verbalen Langzeitgedächtnis und im episodischen Gedächtnis signifikante, aber dennoch leichte Gedächtnisdefizite nachgewiesen werden.

In einer der wenigen Verlaufsstudien untersuchten Caffarra et al. (1981) eine Patientin während der TGA sowie eine Woche und sechs Monaten danach. Nach

einer Woche wurden noch schlechte Punktwerte in den Tests Logisches Gedächtnis der Wechsler Memory Scale sowie bei der Zahlenspanne vorwärts mit Abruf nach mehreren Minuten gefunden. In den anderen applizierten Testverfahren erzielte die Patientin bessere Punktwerte als während TGA. Nach sechs Monaten waren in fast allen Tests verbesserte Werte zu finden, ausgenommen in einigen verbalen Gedächtnistests.

Auch Hodges und Ward (1989) zeigten eine Verbesserung der Gedächtnisleistung je länger die TGA zurück lag. Während der TGA, eine Woche und sechs Monate danach wurden fünf Patienten ausführlich neuropsychologisch untersucht. Es zeigte sich, außer in einem Fall, eine Verbesserung der Gedächtnisleistung bis hin zu normalen Werten. Die schnellste Besserung wurde bei dem jüngsten Teilnehmer der Studie gefunden.

Guillery-Girard et al. (2004) untersuchten mit einem aussagekräftigen autobiografischen Gedächtnisinterview vier Patienten zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Patienten wurden zu drei verschiedenen Zeitpunkten -während der TGA Episode, einen Tag sowie einen Monat nach TGA- getestet. Zusammenfassend zeigte sich eine stetige Verbesserung über die Zeit; nach einem Monat waren keine Defizite mehr nachweisbar.

Der Zeitverlauf der Gedächtnisdefizite und ihr morphologisches Korrelat wurden von Bartsch et al. (2006) mittels MRT und neuropsychologischen Testverfahren untersucht. Bei 34 von 41 Patienten wurde mittels Testverfahren bezüglich des Arbeitsgedächtnisses sowie verbales und nonverbales deklaratives Gedächtnisses geprüft. Während der akuten Phase der TGA wurden Gedächtnisdefizite im episodischen Gedächtnis gefunden. Nach 4 bis 6 Monaten konnten keine Defizite mehr nachgewiesen werden.

Zusammenfassend zeigen alle vier Studien einen Trend zu einem dynamischen Verlauf bei den TGA assoziierten Gedächtnisdefiziten auf. Je weniger Zeit seit TGA vergangen war, desto schwerwiegendere Defizite wurden gefunden.

Die Frage nach dem genauen Zeitpunkt der Remission der Gedächtnisdefizite bleibt weiterhin offen. Deshalb führten wir eine umfassende neuropsychologische Untersuchung an 16 Patienten und 15 Kontrollpersonen durch. Die Erkrankung lag im Durchschnitt 1082 Tage zurück. Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Kontrollpersonen. Einzig hinsichtlich der Auslassrate im Untertest Geteilte Aufmerksamkeit in der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung konnte ein signifikanter Unterschied gefunden werden.

Um der Frage der Dynamik des Zeitraumes der Remission nachzugehen, bildeten wir innerhalb des Patientenkollektivs zwei Gruppen von jeweils acht Patienten. Der Vergleich zwischen Patienten mit TGA kleiner 1000 Tage und Patienten mit TGA größer 1000 Tage zeigte einen signifikanten Unterschied in den Tests Geteilte Aufmerksamkeit Auslassrate, Inkompatibilität und Wortproduktionstest (Tab. 9). Hier zeigten die Patienten mit länger zurückliegender TGA Episode bessere Leistungen als jene, die die TGA bereits vor 1000 Tagen erlitten. Eine Langzeitverlaufsstudie, bei der engmaschig die Gedächtnisleistungen geprüft würden, könnte genaueren Aufschluss über den Zeitpunkt der vollständigen Genesung geben. Zu beweisen bleibt, ob die TGA ein Krankheitsbild ist, welche üblicherweise einen benignen Verlauf zeigt, jedoch eine längere Genesungsphase aufweist als bisher angenommen.

Es bleibt die Frage, ob sich die Dynamik der Verhaltensdaten auch auf morphologischer Ebene (strukturell und/oder funktionell) nachweisen lässt.

4.3 Morphologisches Korrelat

Ein Untersuchungsverfahren, um Minderperfusionen im Gehirn nachzuweisen, bildet die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). Hierbei wird nach einer Injektion eines radioaktiven Substrats die Anreicherung mittels Computertomographie gemessen, wobei eine geringere Anreicherung einer Minderperfusion entspricht.

Mittels SPECT wurde eine Patientin zu verschiedenen Zeitpunkten während und nach TGA von Stillhard et al. (1990) untersucht. Sieben Stunden nach Beginn der TGA Episode konnte eine Minderperfusion beidseitig im medialen Temporallappen nachgewiesen werden. Die Patientin wurde nochmals nach drei Wochen und nach einem Jahr im Computertomograph untersucht, zu diesen Zeitpunkten konnten keine pathologischen Veränderungen mehr bestätigt werden, welche vereinbar mit einer prolongierten Remission wären.

Eine neuere Arbeit mittels SPECT wurde von Lampl et al. (2004) durchgeführt. Sechzehn Patienten mit TGA wurden mit einem initialen bildgebenden Verfahren untersucht, eine zweite Untersuchung wurde nach drei Monaten durchgeführt. Falls Patienten einen pathologischen Befund bei der zweiten Untersuchung zeigten, wurden sie nochmals nach einem Jahr untersucht. Während einer TGA konnte bei allen Patienten eine Minderperfusion in der Temporalregion nachgewiesen werden, nach drei Monaten normalisierten sich diese Veränderungen bei 13 Patienten, nach einem Jahr zeigte sich lediglich bei einem Patienten noch eine weiterhin bestehende Minderperfusion.

Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomografie (DWI) bildet ein neues Untersuchungsverfahren, um reversible oder irreversible Funktionsstörungen von Neuronen und Gliazellen nachzuweisen. Dieses bildgebende Verfahren erfasst die freie Diffusion von Wassermolekülen im interstitiellen Raum. Eine relative Abnahme des interstitiellen Kompartiments, zum Beispiel infolge einer zytotoxischen Schwellung von Neuronen und Gliazellen, führt zur Minderung der Beweglichkeit des freien Wassers, die sich in der Diffusionswichtung als umschriebene Signalintensitätsänderung darstellt. Während und bis zu 48 Stunden nach TGA untersuchten Bartsch et al. (2006) 41 Patienten mittels DWI im MRT. 29 der 41 Patienten zeigten eine Läsion in dem CA-1 Sektor des Hippocampus. Die meisten der gefundenen Läsionen konnten bereits sechs Stunden nach Auftreten der Symptome nachgewiesen werden. Vier bis sechs Monate nach TGA konnten im MRT keine Läsion mehr festgestellt werden. Auch Lee et al. (2007) untersuchten 34 Patienten mittels DWI, bei 14 Patienten wurden unilaterale, bei einem Patienten bilaterale Läsionen im CA-1 Sektor des Hippocampus gefunden. Die Patienten wurden innerhalb der ersten vier Tage

nach der TGA Episode untersucht, eine nochmalige Kontrolluntersuchung wurde nicht durchgeführt.

Zusammenfassend verweisen diese Befunde auf den medialen Temporallappen und insbesondere auf den Hippocampus als zentrales morphologisches Korrelat für die Gedächtnisstörung bei TGA. Zudem unterstreichen sie in Übereinstimmung mit den neuropsychologischen Verlaufsstudien und unseren Daten die Reversibilität der TGA. So erhärtet sich immer mehr der Verdacht, dass es eine nachweisbare Veränderung der Durchblutung bei den für die Gedächtnisfunktion entscheidenden Strukturen gibt, und dass sich diese Strukturen im Laufe von Wochen erholen. Erstaunlich scheint vor allen Dingen zu sein, dass jüngere Patienten schneller die Schädigung durch eine TGA kompensieren können (Hodges u. Ward 1989).

4.4 Ätiologische Überlegungen

Geht man von der Annahme aus, dass die TGA im Normalfall komplett ausheilt, so ist zu bedenken, dass die morphologischen Veränderungen nicht struktureller, sondern funktioneller Natur sind. In diese Richtung weisen auch Arbeiten, die auf die besondere Rolle von Stress und spezifischen Triggerfaktoren, wie z.B. körperliche Anstrengung, Schmerz, Eintauchen in kaltes und warmes Wasser und Geschlechtsverkehr als Auslöser entsprechender Attacken hingewiesen haben (Frederiks 1993, Merriam et al. 1992, Pillman u. Broich 1998).

Bei Stress ist bekannt, dass dies manchmal zu einer Blockade von Einspeicherung und Abrufen von Gedächtnisinhalten selbst für einen langen Zeitraum führen kann (Kessler et al. 1997, Markowitsch et al. 1999). Stress kann auch dazu führen, dass es Veränderungen im Transmitter/Rezeptorbereich sowie im hämodynamischen und hormonellen Gleichgewicht gibt. Vor allem die Glucocorticoide als klassische Stresshormone und Veränderungen im Glutamat Stoffwechsel scheinen hier eine besondere Rolle zu spielen. Diese Veränderungen könnten eine Amnesie im Sinne einer TGA erklären (Kessler et al. 2001, Bartsch et al. 2006).

Eine vermehrte Ausschüttung von endogenen Benzodiazepinen aufgrund von Stress als Ursache der TGA wurde von Barnhill al. (1991) beschrieben. Unter der Annahme, dass hier ein möglicher Wirkzusammenhang bei TGA vorhanden sein könnte, verabreichten Danek et al. (2002) einer Patientin während der TGA Episode einen Benzodiazepin – Antagonisten, welcher die Wirkung der endogenen Benzodiazepine neutralisieren sollte. Die Patientin konnte sich nach der TGA Episode an die Zeit kurz nach Verabreichen des Medikaments erinnern, so dass die Autoren von der Initiierung der Auflösung der Symptome durch den Antagonisten ausgingen.

Eine Sonderstellung nimmt die Arbeit von Nakada et al. (2005) ein, die strukturelle Läsionen im Hippocampus beschreibt. Nakada et al. (2005) fand eine Zunahme der Inzidenz bei Gesunden mit fortschreitenden Alter, die nie 40 % übertraf; selbst bei Patienten mit Vorerkrankungen wie Schlaganfall und Tumorleiden konnte nur eine Inzidenz von maximal 31 % nachgewiesen werden. Jedoch war bei allen 15 Patienten mit TGA eine strukturelle Veränderung im Hippocampus unilateral und bei 53 % bilateral nachweisbar. Dies scheint auf eine Subgruppe der TGA Patienten mit so genannter maligner TGA zurückzuführen zu sein. Der Begriff wurde von Lampl et al. (2004) geprägt, welcher persistierende fokale Minderperfusion bei Patienten mit rezidivierenden TGA Episoden beschrieb.

Lewis (1998) vermutet einen venösen Rückstau bzw. einen verminderten Abfluss als Ursache für eine Minderperfusion. Eine intakte Vena jugularis interna Klappe gleicht eine Druckerhöhung im Thorax bzw. Abdomen (Valsalva Manöver) aus, so dass es zu keinem Rückstrom in die hippocampale bzw. thalamische Region kommt. Ist dies nicht der Fall, staut sich das Blut in Hippocampus und Thalamus zurück und bedingt dort eine Minderperfusion (Nedelmann et al. 2005, Sander u. Sander 2005, Schreiber et al. 2005).

21 Patienten und 21 Kontrollpersonen wurden mit einer Duplex Sonographie während eines Valsalva Manövers im Hinblick auf eine undichte Vena jugularis Klappe von Sander und Sander (2005) untersucht. Zehn Patienten berichteten von einem Valsalva Manöver kurz vor Eintreten der TGA. Bei diesen Patienten wurde häufiger ein retrograder Fluss bei Durchführungen eines Valsalva Manövers

gefunden. Aus den Untersuchungsergebnissen wurde die Hypothese abgeleitet, dass es sich bei der TGA um eine venöse Ischämie handeln könnte.

Maalikjy Akkawi et al. (2003) berichtet über eine Prävalenz von 72.9 % einer undichten Vena jugularis Klappe bei TGA Patienten. Die Kontrollpersonen wiesen eine Prävalenz von 39,5 % auf.

Eine Prävalenz von 85 % einer inkompetenten Vena jugularis Klappe konnte Nedelmann et al. (2005) nachweisen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (Prävalenz 45%) war der Unterschied zwischen erkrankten und gesunden Personen signifikant. Alle Patienten mit beschriebenem Valsava Manöver direkt vor TGA entwickelten häufiger einen retrograden Fluss während der Untersuchung.

Eine geringere Prävalenz einer insuffizienten Vena jugularis Klappe bei TGA Patienten konnten Schreiber et al. (2005) zeigen. In die Untersuchung wurden 25 TGA Patienten und 80 Kontrollpersonen einbezogen. 68 % der Patienten und 33 % der Kontrollpersonen wiesen eine nicht korrekt schließende Klappe auf.

15 Patienten wurden mit einem Kontrollkollektiv verglichen, wobei sich eine signifikant erhöhte Prävalenz fand. Die TGA Patienten hatten in 70,68 % der Fälle eine insuffiziente Klappe; das Kontrollkollektiv zeigte dies in 23,53 % (Huber u. Ramspott, Publikation in Vorbereitung)

Zusammenfassend zeigt ein Vergleich von TGA Patienten mit Kontrollpersonen eine erhöhte Prävalenz einer insuffizienten Vena jugularis Klappe. Als Konsequenz erhärtet sich die Hypothese, welche besagt, dass die TGA ursächlich von einer venösen Ischämie aufgrund einer inkompetenten Vena jugularis interna Klappe ausgeht.

Es scheinen allerdings noch andere Faktoren eine Rolle zu spielen, die die TGA auslösen, da die Prävalenz einer Insuffizienz der Halsvenenklappen bei Gesunden nicht zu vernachlässigen ist.

In der Literatur wird ein Anfallsäquivalent im Sinne eines fokalen Anfalls, eine Ischämie und ein Migräneäquivalent diskutiert.

Die Annahme, dass eine Epilepsie oder eine Ischämie im Rahmen einer transitorischen ischämischen Attacke ursächlich ist, wird weder von den epidemiologischen Daten noch von dem Verlauf der TGA gestützt. Eine transitorisch ischämische Attacke zeigt als Charakteristikum ein wiederholtes Auftreten, ein gehäuftes Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren und eine erhöhte Inzidenz von apoplektischen Insulten. Die Epilepsie tritt in allen Lebensabschnitten auf und neigt zum wiederholten Auftreten, so dass eine Epilepsie bzw. TIA als ursächlich wenig wahrscheinlich angesehen werden kann (Hodges u. Warlow 1990, Hodges u. Warlow 1990a, Mauri-Llerda et al. 2001, Meador et al. 1985, Meo et al. 1995, Palmini et al. 1992, Pinol-Ripoll et al. 2005, Zorzon et al. 1995).

Das Krankheitsbild der Migräne zeigt einige Parallelen zur TGA. Hierzu gehören vorübergehende, meist Stunden anhaltende reversible Symptome und ein gutartiger Verlauf. Die Prävalenz von Migräne ist bei TGA Patienten signifikant erhöht (Hodges u. Warlow 1990, Hodges u. Warlow 1990a, Melo et al. 1992, Schmidtke u. Ehmsen 1998). Gegen diese Hypothese spricht, dass weitaus mehr Menschen unter Migräne leiden, aber nur sehr wenige davon eine TGA erleiden, dennoch eine gewisse Assoziation nicht von der Hand zu weisen ist.

Auch bei gesunden Kontrollpersonen konnten die besprochenen Risikofaktoren bzw. Ereignisse nachgewiesen werden, so dass es unwahrscheinlich scheint, dass ein einzelner Faktor für die TGA ursächlich sein kann. Aus diesen Überlegungen heraus erscheint eine multifaktorielle Genese als am ehesten wahrscheinlich.

5 Zusammenfassung

Die transiente globale Amnesie (TGA) ist ein Krankheitsbild, welches durch eine retrograde sowie anterograde Amnesie charakterisiert wird. Dieser Zustand ist geschlechtsunspezifisch, und tritt ohne Vorboten und zumeist zwischen einem Alter von 50 und 70 Jahren auf. Die transiente globale Amnesie ist eine zeitlich begrenzte Erkrankung, die sich definitionsgemäß innerhalb von 24 Stunden zurückbildet und keinerlei weiteren neurologischen Defizite aufweist.

Unsere Studie befasste sich mit den möglichen Langzeitdefiziten im Gedächtnis. In einer ausführlichen neuropsychologischen Untersuchung wurden 16 Patienten und 15 Kontrollpersonen getestet. Seit der transienten globalen Amnesie waren im Durchschnitt 1082 Tage vergangen. Im Rahmen dieser Arbeit konnten keine signifikanten Defizite im Vergleich der beiden Gruppen gefunden werden.

Damit konnte gezeigt werden, dass die transiente globale Amnesie eine Erkrankung ist, welche einen benignen Verlauf in Bezug auf Gedächtnisdefizite nimmt. Allerdings kann die transiente globale Amnesie auch als partiell transient bezeichnet werden, da die Kompensation der Gedächtnisdefizite nicht nach 24 Stunden beendet ist. Der Zeitpunkt für die vollständige Wiedererlangung aller Gedächtnisfunktionen kann nicht exakt bestimmt werden, da keine engmaschigen Verlaufsbeobachtungen vorliegen; es ist anzunehmen, dass dieser Zeitpunkt im Bereich von Wochen bis Monaten liegen kann.

Die Frage nach der Ursache der transienten globalen Amnesie bleibt weiterhin nicht abschließend beantwortet. Ein stimmiges Bild ergibt die Übersicht über Studien, die sich mit der Insuffizienz der Vena jugularis interna - Klappe beschäftigt. Alle Studien stimmen darin überein, dass es eine erhöhte Prävalenz von undichten Klappen bei Patienten, welche unter einer transienten globalen Amnesie litten, gibt.

Allerdings zeigen auch gesunde Vergleichspersonen eine Prävalenz von 23 % bis 45 %. Dies deutet darauf hin, dass eine inkompetente Klappe nicht die alleinige Erklärung für die Ursache einer transienten globalen Amnesie sein kann.

Diskutiert werden auch Faktoren wie Stress und körperliche Anstrengung als Ursache. Allerdings müsste die Prävalenz der transienten globalen Amnesie sehr viel höher sein, wenn diese Faktoren tatsächlich ausschließlich ursächlich für eine transiente globale Amnesie wären. Die Hypothese, dass Migräne die Ursache für die transiente globale Amnesie sein soll, stellt aus den gleichen Überlegungen eine eher unwahrscheinliche Alternative dar. Dennoch weisen Patienten mit transients globaler Amnesie häufiger Migräne als Erkrankung auf.

Nach diesen Überlegungen erscheint eine multifaktorielle Genese der transienten globalen Amnesie am wahrscheinlichsten. Ein Zusammenspiel von mehreren Faktoren, wie ein Migräneanfall, die Durchführung eines Valsalva - Manövers sowie eine undichte Halsvenenklappe, könnte eine transiente globale Amnesie provozieren.

6 Literaturverzeichnis

1. Atkinson RC, Shiffrin RM: Human memory: a proposed system and its control processes. In: Spence W (Hrsg) The psychology of learning and motivation: advances in research and theory, 2. Auflage, Academic Press New York, S. 89-195 (1968)
2. Ay H, Furie KL, Yamada K, Koroshetz WJ: Diffusion-weighted MRI characterizes the ischemic lesion in transient global amnesia. *Neurology* 51: 901-903 (1998)
3. Baddeley AD, Hitch GJ: Working memory. In: Bower GA (Hrsg) Recent advances in motivation and learning, 8. Auflage, Academic Press New York, S. 47-90 (1974)
4. Baddeley AD, Hitch GJ: The psychology of memory. In: Baddeley AD, Wilson BA & Watts FN (Hrsg) Handbook of memory disorders, John Wiley & Sons Chichester, S. 3-25 (1995)
5. Barnhill JG, Miller LG, Greenblatt DJ, Thompson ML, Ciraulo DA, Shader RI: Benzodiazepine receptor binding response to acute and chronic stress is increased in aging animals. *Pharmacology* 42: 181-187 (1991)
6. Bartsch T, Alfke K, Stingle R, Rohr A, Freitag-Wolf S, Jansen O, Deuschl G: Selective affection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae. *Brain* 129: 2874-2884 (2006)
7. Bender MB: Syndrome of isolated episode of confusion with amnesia. *J Hillside Hosp* 5: 212-215 (1956)
8. Benton AL, Hamsher K, Varney, NR, Spreen O: Contribution to neuropsychological assessment. Oxford University Press, New York, S. 25-90 (1983)

9. Borroni B, Agosti C, Brambilla C, Vergani V, Cottini E, Akkawi N, Padovani A: Is transient global amnesia a risk factor for amnesic mild cognitive impairment? *J Neurol* 251: 1125-1127 (2004)
10. Caffarra P, Moretti G, Mazzucchi A, Parma M: Neuropsychological testing during a transient global amnesia episode and its follow-up. *Acta Neurol Scand* 63: 44-50 (1981)
11. Caplan L: Transient global amnesia. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (Hrsg) *Handbook of Clinical Neurology*, 45.Auflage, Elsevier Amsterdam, S. 205–218 (1985)
12. Cattaino G, Querin F, Pomes A, Piazza P: Transient global amnesia. *Acta Neurol Scand* 70: 385-390 (1984)
13. Danek A, Uttner I, Straube A: Is transient global amnesia related to endogenous benzodiazepines? *J Neurol* 249: 628 (2002)
14. Diewald T, Müller HR, Rauchfleisch U: Post-amnesia syndrome of transient global amnesia. A psychopathometric study. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 142: 355-365 (1991)
15. Evans J, Wilson B, Wraight EP, Hodges JR: Neuropsychological and SPECT scan findings during and after transient global amnesia: evidence for the differential impairment of remote episodic memory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 1227-1230 (1993)
16. Faglioni P, Scarpa M, Colombo A, Botti C, Grisanti A: A model-based study of learning and memory following transient global amnesia attacks. *Cortex* 28: 9-22 (1992)
17. Felix MM, Castro LH, Maia AC Jr, da Rocha AJ: Evidence of acute ischemic tissue change in transient global amnesia in magnetic resonance imaging: case report and literature review. *J Neuroimaging* 15: 203-205 (2005)

18. Fisher CM, Adams RD: Transient global amnesia. *Trans Am Neurol Ass* 83: 143-146 (1958)
19. Fogelholm R, Kivalo E, Bergström L: The transient global amnesia syndrome. An analysis of 35 cases. *Eur Neurol* 13: 72-84 (1975)
20. Frederiks JA: Transient global amnesia. *Clin Neurol Neurosurg* 95: 265-283 (1993)
21. Gallassi R, Lorusso S, Stracciari A: Neuropsychological findings during a transient global amnesia attack and its follow-up. *Ital J Neurol Sci* 7: 45-49 (1986)
22. Gallassi R, Stracciari A, Morreale A, Lorusso S, Ciucci G: Transient global amnesia follow-up: a neuropsychological investigation. *Ital J Neurol Sci* 9: 33-34 (1988)
23. Gallassi R, Stracciari A, Morreale A, Lorusso S, Rebutti GG, Lugaresi E: Transient global amnesia: neuropsychological findings after single and multiple attacks. *Eur Neurol* 33: 294-298 (1993)
24. Gandolfo C, Caponnetto C, Conti M, Dagnino N, Del Sette M, Primavera A: Prognosis of transient global amnesia: a long-term follow-up study. *Eur Neurol* 32: 52-57 (1992)
25. Gass A, Gaa J, Hirsch J, Schwartz A, Hennerici MG: Lack of evidence of acute ischemic tissue change in transient global amnesia on single-shot echo-planar diffusion-weighted MRI. *Stroke* 30: 2070-2072 (1999)
26. Ghidoni E, Pattacini F, Previdi P: Transient global amnesia: a large series with neuropsychological examination and a case-control study. *Ital J Neurol Sci* 9: 31-32 (1988)

27. Guillery-Girard B, Desgranges B, Urban C, Piolino P, de la Sayette V, Eustache F: The dynamic time course of memory recovery in transient global amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 1532-1540 (2004)
28. Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J: Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale. Huber, Bern, S. 1-158. (1999)
29. Hinge HH, Jensen TS, Kjaer M, Marquardsen J, de Fine Olivarius B: The prognosis of transient global amnesia. Results of a multicenter study. *Arch Neurol* 43: 673-676 (1986)
30. Hodges JR, Ward CD: Observations during transient global amnesia. A behavioural and neuropsychological study of five cases. *Brain* 112:595-620 (1989)
31. Hodges JR, Oxbury SM: Persistent memory impairment following transient global amnesia. *J Clin Exp Neuropsychol* 12: 904-920 (1990)
32. Hodges JR, Warlow CP: The aetiology of transient global amnesia. A case-control study of 114 cases with prospective follow-up. *Brain* 113: 639–657 (1990)
33. Hodges JR, Warlow CP: Syndromes of transient amnesia: towards a classification. A study of 153 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53: 834-843 (1990a)
34. Hodges JR: Semantic memory and frontal executive function during transient global amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 605-608 (1994)
35. Huber R, Aschoff AJ, Ludolph AC, Riepe MW: Transient Global Amnesia. Evidence against vascular ischemic etiology from diffusion weighted imaging. *J Neurol* 249: 1520-1524 (2002)
36. Huber R, Ramspott M: (Publikation in Vorbereitung)

37. Jaffe R, Bender MB: E.E.G. studies in the syndrome of isolated episodes of confusion with amnesia "transient global amnesia". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 29: 472-474 (1966)
38. Josseaume T, Auffray Calvier E, Daumas Duport B, Lebouvier T, Pouliquen Mathieu G, de Kersaint Gilly A, Desal H: Acute anterograde amnesia by infarction of the mamillothalamic tracts. *J Neuroradiol* 34: 59-62 (2007)
39. Kapur N, Abbott P, Footitt D, Millar J: Long-term perceptual priming in transient global amnesia. *Brain Cogn* 31: 63-74 (1996)
40. Kapur N, Millar J, Abbott, P, Carter M: Recovery of function processes in human amnesia: evidence from transient global amnesia. *Neuropsychologica* 36: 99-107 (1998)
41. Kessler J, Markowitsch HJ, Huber M, Kalbe E, Weber-Luxenburger G, Kock P: Massive and persistent anterograde amnesia in the absence of detectable brain damage: anterograde psychogenic amnesia or gross reduction in sustained effort? *J Clin Exp Neuropsychol* 19: 604-614 (1997)
42. Kessler J, Denzler P, Markowitsch HJ: Demenztest: Eine Testbatterie zur Erfassung kognitiver Einschränkungen im Alter. 2. überarbeitete Auflage, Beltz Test GmbH, Göttingen , S. 1-102 (1999)
43. Kessler J, Markowitsch HJ, Rudolf J, Heiss WD: Continuing cognitive impairment after isolated transient global amnesia. *Int J Neurosci* 106: 159-168 (2001)
44. Kopelman MD, Wilson BA, Baddeley AD: The autobiographical memory interview: a new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 11: 724-744 (1989)
45. Kritchevsky M, Squire LR: Transient global amnesia: evidence for extensive, temporally graded retrograde amnesia. *Neurology* 39: 213-218 (1989)

46. Kritchevsky M, Squire LR, Zouzonis JA: Transient global amnesia: characterization of anterograde and retrograde amnesia. *Neurology* 38: 213-219 (1988)
47. Kritchevsky M, Zouzonis JA, Squire LR: Transient global amnesia and functional retrograde amnesia: contrasting examples of episodic memory loss. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352: 1747-1754 (1997)
48. Lampl Y, Sadeh M, Lorberboym M: Transient global amnesia – not always a benign process. *Acta Neurol Scand* 110: 75-79 (2004)
49. Lauria G, Gentile M, Fassetta G, Casetta I, Caneve G: Incidence of transient global amnesia in the Belluno province, Italy: 1985 through 1995. Results of a community-based study. *Act Neurol Scand* 95: 303-310 (1997)
50. Lee HY, Kim JH, Weon YC, Lee JS, Kim SY, Youn SW, Kim SH: Diffusion-weighted imaging in transient global amnesia exposes the CA1 region of the hippocampus. *Neuroradiology* 49: 481-487 (2007)
51. Lehmann H, Lacanilao S, Sutherland RJ: Complete or partial hippocampal damage produces equivalent retrograde amnesia for remote contextual fear memories. *Eur J Neurosci* 25:1 278-286 (2007)
52. Lepage M, Habib R, Tulving E: Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model. *Hippocampus* 8: 313-322 (1998)
53. Le Pira F, Giuffrida S, Maci T, Reggio E, Zappalà G, Perciavalle V: Cognitive findings after transient global amnesia: role of prefrontal cortex. *Appl Neuropsychol* 12: 212-217 (2005)
54. Leplow B, Blunck U, Schulze K, Ferstl R: Der Kieler Altgedächtnistest: Neuentwicklung eines deutschsprachigen Famous Event-Tests zur Erfassung des Altgedächtnisses. *Diagnostica* 39: 240-256 (1993)

55. Lewis SL: Aetiology of transient global amnesia. *Lancet* 352: 397-399 (1998)
56. Livingston KE, Escobar A: Anatomical bias of the limbic system concept. A proposed reorientation. *Arch Neurol* 24: 17-21 (1971)
57. Maalikjy Akkawi N, Agosti C, Anzola GP, Borroni B, Magoni M, Pezzini A, Rozzini L, Vignolo LA, Padovani A: Transient global amnesia: a clinical and sonographic study. *Eur Neurol* 49: 67-71 (2003)
58. Markowitsch HJ: Transient global amnesia. *Neurosci Biobehav Rev* 7: 35-43 (1983)
59. Markowitsch HJ: Gedächtnisstörungen. Kohlhammer, Stuttgart, S. 72-75 (1999)
60. Markowitsch HJ, Kessler J, Kalbe E, Herholz K: Functional amnesia and memory consolidation. A case of persistent anterograde amnesia with rapid forgetting following whiplash injury. *Neurocase* 5: 189-200 (1999)
61. Markowitsch HJ. Dem Gedächtnis auf der Spur. Vom Erinnern und Vergessen. Primus, Darmstadt, S.46 (2002)
62. Matsui M, Imamura T, Sakamoto S, Ishii K, Kazui H, Mori E: Transient global amnesia: increased signal intensity in the right hippocampus on diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neuroradiology* 44: 235-238 (2002)
63. Mauri-Llerda JA, Pascual-Millàn LF, Tejero-Juste C, Iniquez C, Escalza-Cortina I, Morales-Asìn F: Neuropsychological changes in epilepsy. *Rev Neurol* 32: 77-82 (2001)

64. Mazzuchi A, Moretti G, Caffarra P, Parma M: Neuropsychological functions in the follow-up of transient global amnesia. *Brain* 103: 161-178 (1980)
65. Meador KJ, Adams RJ, Flanigin HF: Transient global amnesia and meningioma. *Neurology* 35: 769-771 (1985)
66. Melo TP, Ferro JM, Ferro H: Transient global amnesia. A case control study. *Brain* 115: 261-270 (1992)
67. Meo R, Bilo L, Striano S, Ruosi P, Estraneo A, Nocerino C: Transient global amnesia of epileptic origin accompanied by fever. *Seizure* 4: 311-317 (1995)
68. Merriam AE, Wyszynski B, Betzler T: Emotional arousal-induced transient global amnesia. A clue to the neural transcription of emotion? *Psychosomatics* 33: 109-113 (1992)
69. Meyers JE, Meyers KR: Rey Complex Figure Test and Recognition Trial. Professional Manual. Psychological Assessment Resources, Inc., S. 1-68 (1995)
70. Mizuno-Matsumoto Y, Ishijima M, Shinosaki K, Nishikawa T, Ukai S, Ikejiri Y, Nakagawa Y, Ishii R, Tokunaga H, Tamura S, Date S, Inouy T, Shimojo S, Takeda M: Transient global amnesia (TGA) in a MEG study. *Brain Topogr* 13: 269-274 (2001)
71. Nakada T, Kwee IL, Fujii Y, Knight RT: High-field, T2 reversed MRI of the hippocampus in transient global amnesia. *Neurology* 64: 1170-1174 (2005)
72. Nedelmann M, Eicke BM, Dieterich M: Increased incidence of jugular valve insufficiency in patients with transient global amnesia. *J Neurol* 252: 1482-1486 (2005)

73. Neri M, Andermarcher E, De Vreese LP, Rubichi S, Sacchet S, Cipolli C: Transient global amnesia: memory and metamemory. *Aging (Milano)* 7: 423-429 (1995)
74. Nyberg L, McIntosh AR, Houle S, Nilsson LG, Tulving E: Activation of medial temporal structures during episodic memory retrieval. *Nature* 380: 715-717 (1996)
75. Park KW, Seo JH, Yoon GU: Selective anterograde amnesia with thalamus and hippocampal lesions in neuro-Behcet`s disease. *Clin Neurol Neurosurg* 109: 470-473 (2007)
76. Palmini AL, Gloor P, Jones-Gotman M: Pure amnesic seizures in temporal lobe epilepsy. Definition, clinical symptomatology and functional anatomical considerations. *Brain* 115: 749-769 (1992)
77. Pillmann F, Broich K: Transitory global amnesia - psychogenic origin of organic disease? Psychopathologic basis and pathogenetic considerations. *Fortschr Neurol Psychiatr* 66: 160-163 (1998)
78. Pinol-Ripoll G, de la Puente González-Miró I, Martínez I, Alberti-González O, Santos S, Pascual-Millán LF, Mauri-Llerda JA, Mostacero E: A study of the risk factors in transient global amnesia and its differentiation from a transient ischemic attack. *Rev Neurol* 41: 513-516 (2005)
79. Proust M: Auf der Suche nach der verlorenen Zeit. Im Schatten des jungen Mädchen. Suhrkamp, Frankfurt am Main, S. 105 (1981)
80. Regard M, Landis T: Transient global amnesia: neuropsychological dysfunction during attack and recovery in two "pure" cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47: 668-672 (1984)

81. Roman-Campos G, Poser CM, Wood FB: Persistent retrograde memory deficit after transient global amnesia. *Cortex* 16: 509-518 (1980)
82. Sander K, Sander D: New insights into transient global amnesia: recent imaging and clinical findings. *Lancet Neurol* 4: 437-444 (2005)
83. Santos S, López del Val J, Tejero C, Iniguez C, Lalana JM, Morales F: Transient global amnesia: a review of 58 cases. *Rev Neurol* 30: 1113-1117 (2000)
84. Schmidt K-H, Metzler P: Wortschatztest. Beltz Test GmbH, Göttingen, S.1-72 (1992)
85. Schmidtke K, Ehmsen L: Transient global amnesia and migraine. A case control study. *Eur Neurol* 40: 9-14 (1998)
86. Schuri U: Gedächtnisstörungen. In: Strum W, Herrmann M & Wallesch CW (Hrsg) *Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie*, Lisse, Swets&Zetlinger Publisher, S. 375-391 (2000)
87. Schreiber SJ, Doepp F, Klingebiel R, Valdueza JM: Internal jugular vein valve incompetence and intracranial venous anatomy in transient global amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 509-513 (2005)
88. Sedlaczek O, Hirsch JG, Grips E, Peters CN, Gass A, Wöhrle J, Hennerici M: Detection of delayed focal MR changes in the lateral hippocampus in transient global amnesia. *Neurology* 62: 2165-2170 (2004)
89. Spitzer M: Lernen. *Gehirnforschung und die Schule des Lebens*. Spektrum, Berlin, S. 49 (2002)
90. Steidl G: Neufassung des Münchener verbalen Gedächtnistests. *Med Dissertation, Universität München* 1999

91. Stillhard G, Landis T, Schiess R, Regard M, Sialer G: Bitemporal hypoperfusion in transient global amnesia: 99m-Tc-HM-PAO SPECT and neuropsychological findings during and after attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53: 339-342 (1990)
92. Strupp M, Brüning R, Wu RH, Deimling M, Reiser M, Brandt T: Diffusion-weighted MRI in transient global amnesia: elevated signal intensity in the left mesial temporal lobe in 7 of 10 patients. *Ann Neurol* 43: 164-170 (1998)
93. Solheim O, Skeidsvoll T: Transient global amnesia may be caused by cerebral vein thrombosis. *Med Hypotheses* 65: 1142-1149 (2005)
94. Squire LR: *Memory and brain*. Oxford University Press, New York, S. 22-70 (1987)
95. Thoene A, von Cramon DY: Gedächtnisstörung. In: Frommelt P & Grötzbach H (Hrsg) *Neurorehabilitation*, Blockwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, S. 293-305 (1999)
96. Trepel M: *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 2.Auflage, Urban und Fischer, Jena München, S. 195- 197 (1999)
97. Tulving E: Episodic and semantic memory. In: Tulving E, Donaldson W (Hrsg) *Organization of memory*, New York, Academic Press, S. 381-403 (1972)
98. Tulving E: On the uniqueness of episodic memory. In: Nilsson LG & Markowitsch HJ (Hrsg) *Cognitive neuroscience of memory*, Hogrefe & Huber, Göttingen, S. 11-42 (1999)
99. Woolfenden AR, O'Brien MW, Schwartzberg RE, Norbash AM, Tong DC: Diffusion-weighted MRI in transient global amnesia precipitated by cerebral angiography. *Stroke* 28: 2311-2314 (1997)

100. Zimmermann P und Fimm B: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Version 1.02. Handbuch Teil 1, Psytest, Freiburg, S.1-42 (1993)

101. Zorzon M, Antonutti L, Masè G, Biasutti E, Vitrani B, Cazzato G: Transient global amnesia and transient ischemic attack. Natural history, vascular risk factors, and associated conditions. Stroke 26: 1536-1542. (1995)