

**Linksseitige Hippocampusklerose führt zu ungeduldigerem Verhalten
bei intertemporalen Entscheidungen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Iris Zweyer
aus Seklerburg/Rumänien
2015

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. B. Weber
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. R. Hurlemann

Tag der Mündlichen Prüfung: 19.05.2015

Aus der Klinik und Poliklinik für Epileptologie der Universität Bonn

Direktor: Prof. Dr. med. C. E. Elger

In Kooperation mit

dem Life & Brain Forschungszentrum Bonn, NeuroCognition – NeuroEconomics

Leiter: Prof. Dr. med. B. Weber

und

dem Center for Economics and Neuroscience der Universität Bonn (CENs)

Leitung: Prof. Dr. med. C. E. Elger, Prof. Dr. med. B. Weber, Prof. Dr. A. Falk

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	7
2. Theoretische Grundlagen	9
2.1 Intertemporale Entscheidungen	9
2.1.1 Berechnungsmodelle für „delay discounting“	10
2.1.2 Neuronale Grundlagen	15
2.2 Der Hippocampus	18
2.2.1 Neuroanatomie	18
2.2.2 Funktionen des Hippocampus	21
2.3 Epilepsie	26
2.3.1 Temporallappenepilepsie	28
2.3.2 Hippocampussklerose	29
2.3.3 Neuropsychologie der Temporallappenepilepsie	32
3. Methoden	34
3.1 Patientenkollektiv	34
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	34
3.1.2 Statistische Daten der Patientengruppe	34
3.2 Kontrollgruppen	34
3.2.1 Statistische Daten der ETLE-Gruppe	35
3.2.2 Statistische Daten der gesunden Kontrollgruppe	35
3.3. Untersuchungsmethoden	35
3.3.1 Die Zeitexperimente	36
3.3.2 Das Risikoexperiment	38
4. Ergebnisse	40
4.1 Zeitpräferenzen	40
4.1.1 Einfluss der Lateralisation innerhalb der AHS-Gruppe	41
4.1.2 Zeitpräferenzen im Gruppenvergleich bei linksseitiger AHS	43
4.1.3 Zeitpräferenzen im Gruppenvergleich mit RMTL als Kontrollgruppe	44

4.2	Risikopräferenzen	45
5.	Diskussion	47
6.	Zusammenfassung	53
7.	Literaturverzeichnis	54
8.	Danksagung	64

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
AHS/HS	Ammonshornsklerose, Hippocampussklerose
ASAP	As soon as possible
BMTL	Bilaterale Hippocampussklerose
CA	Cornu Ammonis
CI	Konfidenzintervall
DD	Delay Discounting
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Cortex
DTI	Diffusion-Tensor-Imaging
EEG	Elektroencephalographie
ETLE	Extra Temporallappen Epilepsie
f-MRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FU	Fasciculus uncinatus
FDG-PET	2-Fluor-2-desoxy-D-glucose Positronen-Emissions-Tomographie
IGT	Iowa Gambling Task
LLR	Larger later reward
LMTL	Linksseitige Hippocampussklerose
LPFC	Lateraler präfrontaler Cortex
MPFC	Medialer präfrontaler Cortex
MRT	Magnetresonanztomographie
MTL	Medialer/mesialer Temporallappen
MTLE	Mesiale Temporallappenepilepsie
MTT	Multiple Trace Theory
OFC	Orbitofrontaler Cortex
PCC	Posteriorer cingulärer Cortex
PDS	Paroxysmaler Depolarisationsshift
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RMTL	Rechtsseitige Hippocampussklerose
SSR	Smaller sooner reward

SW	Subjektiver Wert
TLE	Temporallappenepilepsie
TMS	Transcranielle Magnetstimulation
vmPFC	Ventromedialer präfrontaler Cortex
VS	Ventrales Striatum
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

1. Einleitung

Wir werden tagtäglich mit einer Vielzahl von Entscheidungen konfrontiert, deren Konsequenzen sich oft nicht sofort, sondern erst in der Zukunft auf unser Leben auswirken. Das Abwägen zwischen kurzfristigen und langfristigen Konsequenzen (intertemporale Entscheidung) ist dabei ein fester Bestandteil, wie z. B. bei Fragen der Bildung, Altersvorsorge oder bei gesundheitsbewusstem Verhalten. Hierbei stellt sich im Grunde die Frage, inwieweit man bereit ist heute auf etwas zu verzichten, um in Zukunft davon zu profitieren. Typischerweise wird bei intertemporalen Entscheidungen eine Abwertung zukünftiger Belohnungen in Abhängigkeit des zeitlichen Horizontes beobachtet (Green und Myerson, 2004). Eine Belohnung von z.B. 20 € die heute ausgezahlt wird, hat einen höheren subjektiven Wert als die gleiche Auszahlung einen Monat später. Diesen Effekt der zeitlichen Diskontierung bezeichnet man als Delay Discounting (DD). Wie stark eine Person die zukünftige Belohnung abwertet ist individuell sehr unterschiedlich und abhängig von subjektiven Präferenzen. Die Erfahrung zeigt uns, dass einige Menschen risikobereiter und andere vorsichtiger, oder einige geduldiger und andere wiederum ungeduldiger sind.

Es wurden bislang verschiedene neuronale Prozesse beschrieben, die einer intertemporalen Entscheidung durch einen Wertvergleich oder durch Mechanismen der Selbstkontrolle zugrunde liegen sollen (Figner et al., 2010; Kable und Glimcher, 2007; McClure et al., 2004). Allerdings wird auch das Vorstellen von zukünftigen Ereignissen immer mehr als ein wichtiger Faktor verstanden, welcher es ermöglicht der Versuchung einer kurzfristigeren Belohnung zu widerstehen. In aktuellen funktionellen Magnetresonanztomographie(f-MRT)-Studien konnte gezeigt werden, dass die Vorstellung von spezifischen zukünftigen Ereignissen zu geduldigerem Verhalten führte, wobei dieser Effekt mit einer vermehrten Verknüpfung von präfrontalen und medio-temporalen Arealen assoziiert war (Benoit et al., 2011; Peters und Büchel, 2010a). Hierbei spielt der Hippocampus eine besondere Rolle. Dieser Region werden vornehmlich Funktionen im episodischen Gedächtnis zugeschrieben. Neuere Studien zeigen jedoch, dass der Hippocampus auch der Simulation von episodischen Zukunftsvorstellungen dient (Addis und Schacter, 2012; Schacter et al., 2007). Dabei werden Details aus bestehenden Ge-

dächtnisinhalten zu einer neuen Vorstellung kombiniert, um ein zukünftiges Ereignis zu simulieren. Dies impliziert auch die Untersuchung von Hassabis et al. (2007), bei der Patienten mit hippocampaler Amnesie eine deutliche Beeinträchtigung in der Vorstellung zukünftiger Ereignisse zeigten.

Hieraus ergibt sich die Fragestellung, ob eine Schädigung des Hippocampus Auswirkungen auf das intertemporale Entscheidungsverhalten hat. Am Tiermodell konnte bereits gezeigt werden, dass Hippocampusläsionen bei Ratten zu erhöhtem DD in intertemporalen Entscheidungssituationen führt (Cheung und Cardinal, 2005; Mariano et al., 2009; McHugh et al., 2008; Rawlins et al., 1985). Bislang liegen jedoch keine Untersuchungen zu der Frage vor, ob oder wie sich eine Hippocampusklerose beim Menschen auf die zeitliche Präferenz bzw. das DD auswirkt. Ziel der vorliegenden Studie ist zu untersuchen, ob Patienten mit einer Ammonshornsklerose (AHS) ungeduldigeres Verhalten in Bezug auf intertemporale Entscheidungen aufweisen.

2. Theoretische Grundlagen

2.1 Intertemporale Entscheidungen

Intertemporale Entscheidungen sind ein Teilgebiet der klassischen Entscheidungstheorie. Als Entscheidung wird allgemein eine Situation, mit mindestens zwei zur Auswahl stehenden Optionen bezeichnet, wobei eine Option der oder den anderen vorgezogen (präferiert) wird.

Das bekannteste Erklärungsmodell zur Begründung von Präferenzen ist das Wert-Erwartungs-Modell (Jungermann et al., 2010). Demnach werden Optionen anhand von Wert und Wahrscheinlichkeit der Konsequenz beurteilt und anschließend die im Vergleich beste Option ausgewählt. Die zwei zentralen Komponenten einer Entscheidung sind demnach vereinfacht gesehen: Beurteilung und Wahl (Jungermann et al., 2010). Da Entscheidungen immer auch von individuellen Werten und Zielen geprägt sind, ist eine Bewertung der Optionen stets subjektiv. Somit beruht eine Präferenz, welche die Grundlage der Wahl bildet, auf dem subjektiven Wert (SW) der zur Auswahl stehenden Optionen. Der dem Verhalten zu Grunde liegende Bewertungsprozess ist dabei oft unbewusst. So können individuelle Unterschiede der Präferenzen im Charakter der Person begründet sein, oder aber kontextabhängig durch bestimmte Rahmenbedingungen beeinflusst werden (Peters und Büchel, 2011).

Intertemporale Entscheidungen sind gekennzeichnet durch einen zeitlichen Kompromiss, indem man heute auf etwas verzichtet, um in Zukunft davon zu profitieren. Diese Art der Entscheidung hat eine hohe Relevanz für das tägliche Leben. So sind z.B. Fragen der Bildung, Gesundheit, Altersvorsorge etc. immer auch eine Investition in die Zukunft und somit im Grunde intertemporale Entscheidungen.

Als Zeitpräferenz wird die Bewertung eines Gutes bezüglich Zeitpunkt des Erhaltens/Konsums bezeichnet (Jungermann et al., 2010). Unterscheiden sich die zur Wahl stehenden Güter dabei nur in Anbetracht dieses Zeitpunktes, ist die Entscheidung leicht vorhersagbar, da das gleiche Gut meistens bevorzugt sofort als später erhalten/konsumiert wird. Somit hat eine Auszahlung von z.B. 20 € heute einen höheren SW

als die gleiche Auszahlung einen Monat später. Diesen Effekt bezeichnet man als zeitliche Diskontierung (DD). Komplizierter wird die Entscheidung, wenn sich die Güter nicht nur in der zeitlichen Dimension, sondern auch in ihrem objektiven Wert unterscheiden. Die Beobachtung, dass eine frühere, kleine Belohnung (smaller sooner reward, SSR) einer späteren, größeren Belohnung (larger later reward, LLR) vorgezogen wird, ist das klassische Beispiel für DD (Green und Myerson, 2004). Der Verzicht auf eine größere Belohnung wird hierbei allein aufgrund der schnelleren Verfügbarkeit einer kleineren Belohnung in Kauf genommen. Samuelson (1937) beschreibt, dass der Subjektive Wert einer verzögert verfügbaren Option unter Verwendung eines individuellen Zinssatzes abdiskontiert wird. Dieser diskontierte SW wiederum dient dann als Grundlage für die Entscheidung.

2.1.1 Berechnungsmodelle für „delay discounting“

Aus der Ökonomie stammen verschiedene formale Modelle zur Beschreibung der Abhängigkeit des SW einer Konsequenz vom Zeitpunkt ihres Eintretens. Diese Diskontierungsfunktionen ordnen jedem Zeitpunkt t einen diskontierten subjektiven Wert $SW(t)$ zu und bilden somit die individuelle Zeitpräferenz ab.

Das älteste Modell stammt von Samuelson (1937) und besagt, dass mit zunehmender zeitlicher Entfernung eine exponentielle Abnahme des SW stattfindet. Dazu wird eine konstante Diskontierungsrate (d) angenommen, welche den objektiven Wert mit einem Faktor gewichtet, der die Bedeutung der zeitlichen Verzögerung repräsentiert.

$$SW(t) = W e^{-dt}$$

SW = Subjektiver Wert, W = objektiver Wert, t = zeitliche Verzögerung, d = Diskontierungsrate. Für d gilt: $0 < d < 1$.

Zur empirischen Bestimmung einer Diskontierungsfunktion dienen „Indifferenzpunkte“. Als Indifferenzpunkt bezeichnet man den Punkt, an dem SSR und LLR gleichwertig sind. Wäre z.B. eine Person bei der Entscheidung „20 € heute“ oder „30 € in einer Woche“ indifferent, könnte man dem objektiven Wert der 30 € einen diskontierten SW von 20 € zuordnen. Nach der oben beschriebenen Exponentialfunktion wäre zu erwarten, dass

die Zeitpräferenz aufgrund der konstanten Diskontierungsrate auch bei einer Entscheidung zwischen zwei zukünftigen Belohnungen gleich bleibt (siehe Abb. 1). Allerdings widerspricht diese Annahme dem empirisch beobachtbaren Präferenzwechsel (Green et al., 1994). Eine Person bevorzugt z.B. „20 € heute“ gegenüber „25 € in einer Woche“. Trotz des gleichen Zeitintervalls entscheidet sich dieselbe Person jedoch für 25 €, wenn „20 € in neun“ und „25 € in zehn Wochen“ zur Auswahl stehen (Peters und Büchel, 2011). Dieses zeitinkonsistente Verhalten lässt sich auch in ganz alltäglichen Situationen beobachten. So werden viele gute Vorsätze für die Zukunft (z.B. weniger Süßigkeiten) gebrochen, sobald eine Versuchung (z.B. Sahnetorte) unmittelbar verfügbar ist. Anscheinend gibt es eine besonders starke Gewichtung sofortiger angenehmer Konsequenzen, was zu kurzsichtigen Entscheidungen führt, die nicht selten im Nachhinein bereut werden. Aufgrund dieser dynamischen Inkonsistenz eignet sich eine hyperbolische Diskontierungsfunktion besser für die Darstellung von Zeitpräferenzen (Green und Myerson, 2004).

$$SW(t) = W / (1+dt)$$

Der steile Anfangsbereich der Hyperbel bildet die starke Diskontierung in Relation zu unmittelbaren Belohnungen wieder, während der asymptotische Verlauf die Abnahme der Diskontierung zweier entfernt zukünftiger Belohnungen repräsentiert. So kann auch der beschriebene Präferenzwechsel, welcher im exponentiellen Modell fehlt, annähernd abgebildet werden (siehe Abb. 2).

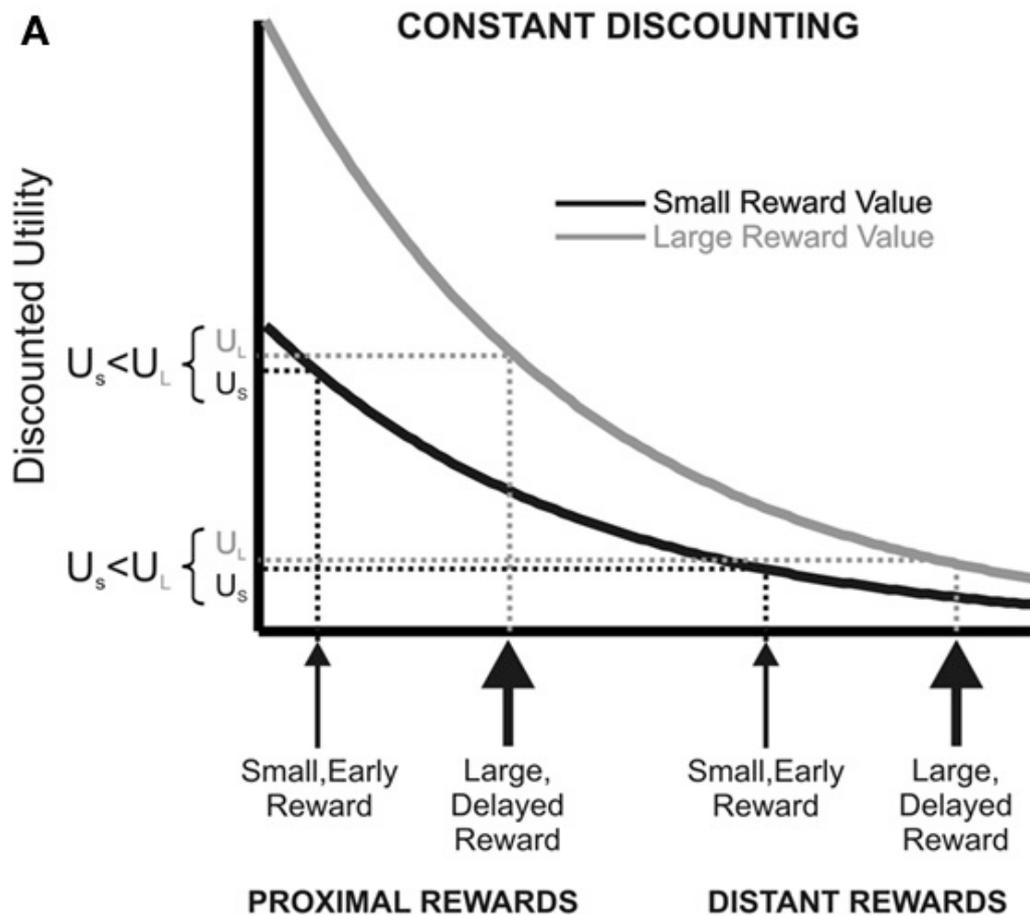


Abb. 1: Die Abbildung zeigt Diskontierungsfunktionen nach dem exponentiellen Modell (constant discounting) für eine kleinere (schwarz) und eine größere Belohnung (grau). Dabei entspricht die X-Achse der Zeit t und die Y-Achse dem subjektiven Wert (Utility). Es werden zwei verschiedene Situationen dargestellt in denen die Wahl zwischen einer früheren, kleineren Belohnung (small, early reward) und einer späteren, größeren Belohnung (large, delayed reward) getroffen wird, wobei eine dieser Situationen gegenwartsnah (proximal rewards) und die andere, ohne Veränderung des Intervalls, ferner in die Zukunft verschoben wurde (distant rewards). Nach dem exponentiellen Modell bleibt die Präferenz für beide Situationen stabil. (aus: Kalenscher und Wingerden, 2011).

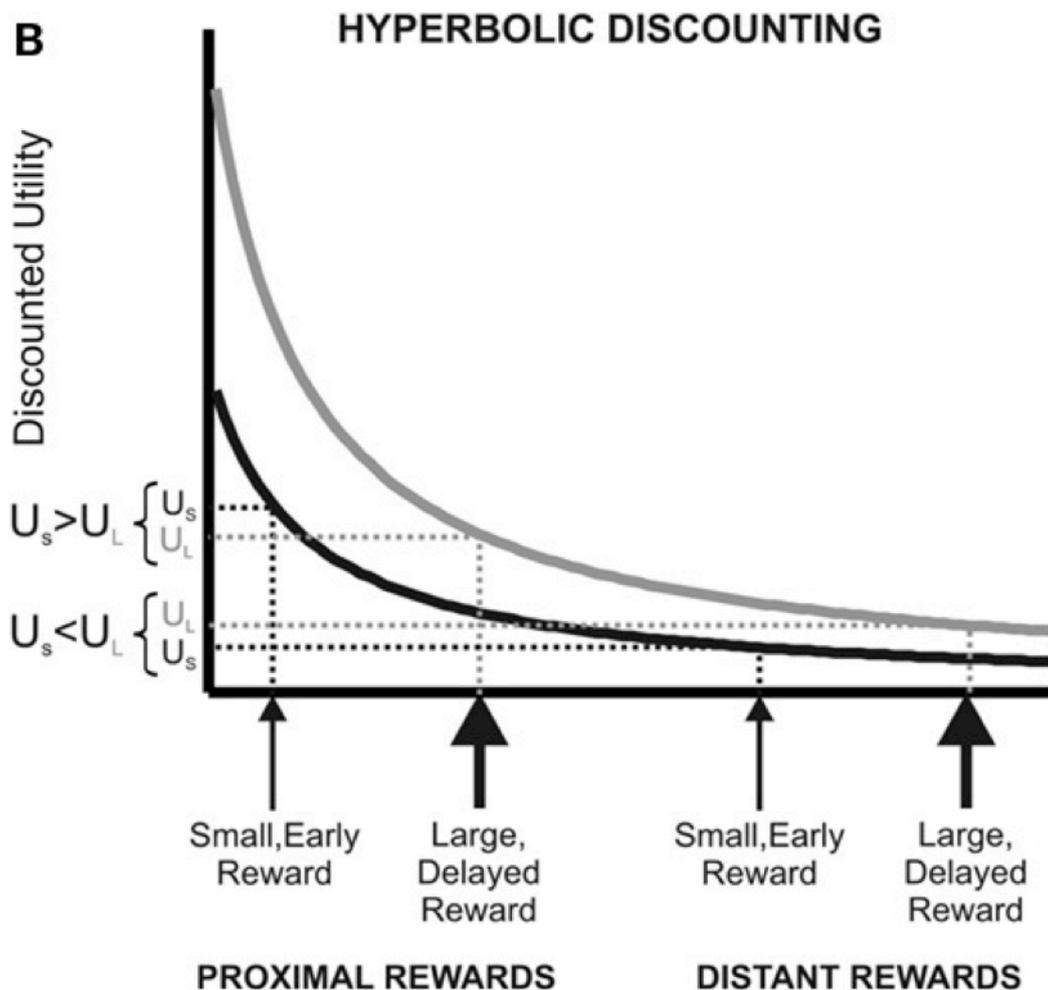


Abb. 2: Die Abbildung zeigt Diskontierungsfunktionen nach dem hyperbolischen Modell (hyperbolic discounting) für eine kleinere (schwarz) und eine größere Belohnung (grau). Dabei entspricht die X-Achse der Zeit t und die Y-Achse dem subjektiven Wert (Utility). Es werden zwei verschiedene Situationen dargestellt in denen die Wahl zwischen einer früheren, kleineren Belohnung (small, early reward) und einer späteren, größeren Belohnung (large, delayed reward) getroffen wird, wobei eine dieser Situationen gegenwartsnah (proximal rewards) und die andere, ohne Veränderung des Intervalls, ferner in die Zukunft verschoben wurde (distant rewards). Im hyperbolischen Modell zeigt sich die Umkehr der Präferenz, da der früheren, kleineren Belohnung in der gegenwartsnahen Situation ein höherer subjektiver Wert zugewiesen wird. (aus: Kalenscher und Wingerden, 2011).

Eine Weiterentwicklung dieser Modelle stellen die quasi-hyperbolischen Diskontierungsfunktionen dar. Sie enthalten neben dem Diskontierungsfaktor einen weiteren Parameter und werden daher auch als „zwei Parameter Modelle“ bezeichnet (Green und Myerson, 2004). Das „b-d-Modell“ erweitert das klassische exponentielle Modell um einen Faktor b , welcher eine spezifische Wichtung sofortiger Belohnungen schafft (McClu-

re et al., 2004). Andere „zwei Parameter Modelle“ fügen in die hyperbolische Funktion einen Wichtungs-Exponenten entweder für den gesamten Nenner, oder nur für die Zeit t ein (Myerson und Green, 1995; Rachlin, 2006). In einer Studie von McKerchar et al. (2009) konnte gezeigt werden, dass besonders die letzten beiden quasi-hyperbolischen Modelle, die aus empirischen Daten gewonnenen Präferenzen am besten abbilden.

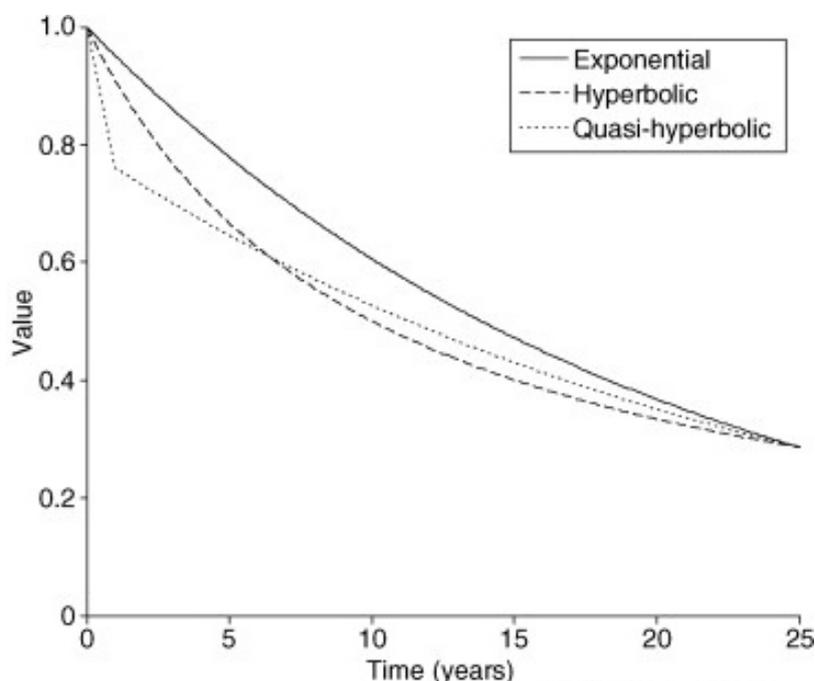


Abb. 3: Diskontierungsfunktionen im Vergleich. Das quasi-hyperbolische Modell bildet die besondere Wichtung sofortiger Belohnungen und somit die aus empirischen Daten gewonnenen Präferenzen am besten ab. Value = subjektiver Wert, Time (years) = Zeit in Jahren, Exponential = exponentielles Modell, Hyperbolic = hyperbolisches Modell, Quasi-hyperbolic = quasi-hyperbolisches Modell (aus: Berns et al., 2007).

Die neueste Entwicklung auf diesem Gebiet stellt das „as soon as possible“ (ASAP) Modell dar (Kable und Glimcher, 2010). Während die oben beschriebenen Modelle einen hyperbolischen subjektiven Wertverlust ausgehend vom gegenwärtigen objektiven Wert annehmen, bildet im „ASAP-Modell“ der frühestmögliche verfügbare Wert den Referenzpunkt. Demnach wird die aktuell am frühesten verfügbare Belohnung überbewertet, unabhängig davon, ob diese sofort oder verzögert verfügbar ist.

2.1.2 Neuronale Grundlagen

Während die oben dargelegten Modelle dazu dienen, beobachtbares Verhalten zu beschreiben, geht es in dem folgenden Abschnitt darum, die dem zugrundeliegenden, neuronalen Prozesse zu ergründen. Analog zum theoretischen Konzept der Entscheidung findet sich auch auf neuronaler Ebene ein zweistufiger Algorithmus aus Bewertung und anschließender Wahl (Kable und Glimcher, 2009). Bei dem ersten Schritt geht es darum zu verstehen, wie ein subjektiver Wert entsteht und repräsentiert wird. Die anschließende Wahl wird hingegen aus einem Zusammenspiel von drei Faktoren beeinflusst: subjektiver Wert, kognitive Kontrolle und die Vorstellung zukünftiger Ereignisse bzw. Antizipation (Berns et al., 2007; Peters und Büchel, 2011).

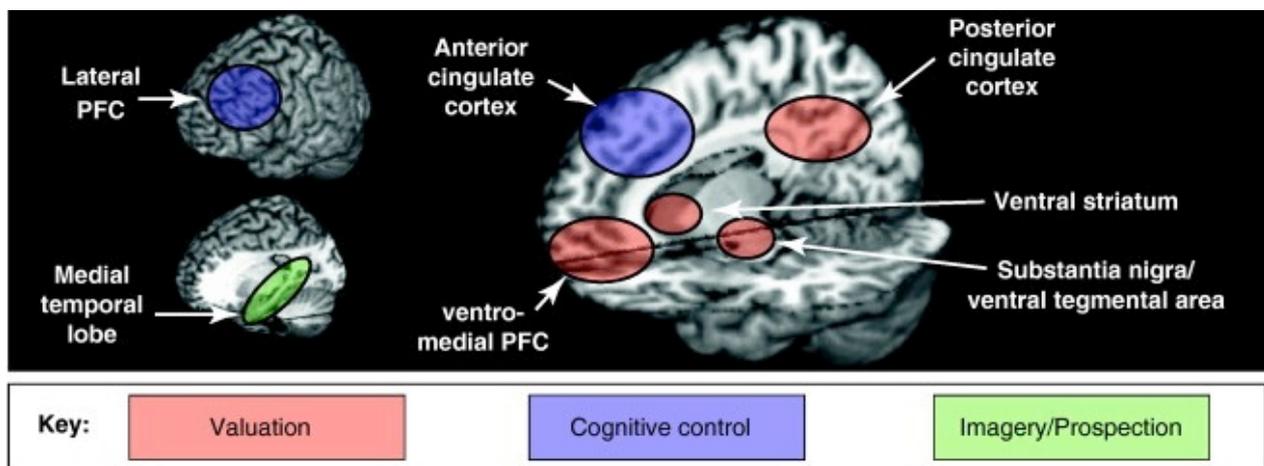


Abb. 4: Übersicht der Hirnregionen, welche in Zusammenhang mit den verschiedenen Prozessen intertemporaler Entscheidung stehen. Lateral PFC = lateraler präfrontaler Cortex, Medial temporal lobe = medialer Temporallappen, Anterior cingulate cortex = anteriorer cingulärer Cortex, Posterior cingulate cortex = posteriorer cingulärer Cortex, Ventral striatum = ventrales Striatum, ventromedial PFC = ventromedialer präfrontaler Cortex, Substantia nigra/ventral tegmental area = Substantia nigra und ventrales tegmentales Areal, Valuation = Subjektive Bewertung (rot), Cognitive control = kognitive Kontrolle (blau), Imagery/Prospection = die Vorstellung zukünftiger Ereignisse (grün) (aus: Peters und Büchel, 2011).

Zur Repräsentation des subjektiven Wertes auf neuronaler Ebene dient ein Bewertungsnetzwerk bestehend aus ventralem Striatum (VS) und dem ventromedialen präfrontalen Cortex (vmPFC), welcher ein Teil des orbitofrontalen Cortex (OFC) ist (Kable und Glimcher, 2009). Diese Regionen spielen bei Belohnungsverarbeitung und Belohnungslernen eine bedeutende Rolle. Sie stellen die Projektionsstelle dopaminergener Neu-

rone dar und sind zudem stark mit anderen Hirnregionen wie der Amygdala und dem Hippocampus vernetzt (Haber und Knutson, 2010). Hier werden neben primären Verstärkern auch abstrakte Belohnungen wie Geld repräsentiert und sogar komplexe Dimensionen einer Option wie z.B. Kostenabwägungen miteinbezogen (Peters und Büchel, 2010b). So können ganz unterschiedliche Optionen in ihrem SW miteinander vergleichbar sein, da hier alle Dimensionen zu einem singulären Maß gleichsam einer „gemeinsamen Währung“ integriert werden (Kabel und Glimcher, 2009).

Verschiedene f-MRT Studien konnten eine Korrelation zwischen der Aktivität dieser Regionen und dem diskontierten SW bei intertemporalen Entscheidungen nachweisen (Kabel und Glimcher, 2007, 2010; Peters und Büchel, 2010a). Es gibt jedoch eine Debatte darüber, ob unmittelbare und verzögerte Belohnungen getrennt oder gemeinsam repräsentiert werden. McClure et al. (2004) beschreiben zwei Systeme analog zum b-d Modell. Das b-System, bestehend aus VS, medialem OFC, posteriorem cingulärem Cortex (PCC) und medialem präfrontalen Cortex (MPFC), welches für unmittelbare Belohnungen kodiert und das d-System, bestehend aus präfrontalen Kontrollregionen, welches die verzögerte Option repräsentiert. Der eigentliche subjektive Wert, bzw. die Entscheidung zwischen den Optionen, wird demnach durch die Relation der Aktivitäten beider Systeme bestimmt. Dies steht jedoch im Widerspruch zu den Ergebnissen von Kabel und Glimcher (2007,2010). Hier zeigte sich, dass ein gemeinsames System aus VS, MPFC und PCC den SW aller Optionen repräsentierte, unabhängig davon, ob diese unmittelbar oder verzögert verfügbar waren. Die Aktivität dieser Regionen stieg analog zum objektiven Wert und wurde geringer, je größer der zeitliche Abstand bis zum Erhalt der Belohnung wurde. Somit fand sich kein Anhalt für das relative Zusammenspiel zweier Systeme, sondern es zeigte sich vielmehr eine direkte Repräsentation des SW, kodiert auf einer absoluten Skala (Kabel und Glimcher, 2010). Hierfür spricht auch, dass die Aktivität in diesen Regionen das Verhalten widerspiegelt und nicht impulsiver ist als dieses, wie die Hypothese eines „ungeduldigen“ b-Systems vermuten ließe. Des Weiteren zeigte eine f-MRT Studie von Ballard und Knutson (2009), dass sich Probanden mit geringerer VS Aktivität bei verzögerten Belohnungen ungeduldiger entschieden. Somit haben individuelle Unterschiede in der neuronalen Aktivität dieses Bewertungsnetzwerkes einen direkten Einfluss auf DD.

Der Konflikt zwischen langfristigen Intentionen und kurzfristigen Versuchungen ist ein spezifisches Merkmal intertemporaler Entscheidungen. Für die Fähigkeit, diesen Versuchungen zu widerstehen und somit Entscheidungen auf lange Frist zu treffen, ist kognitive Kontrolle von großer Bedeutung.

Auf neuronaler Ebene sind besonders der anteriore cinguläre Cortex (ACC), sowie der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) involviert. Pochon et al. (2008) konnten zeigen, dass der Grad eines Konfliktes mit der Aktivität präfrontaler Kontrollregionen, besonders des ACC, korreliert. Der ACC wird dafür verantwortlich gemacht Konflikte zu detektieren, während der DLPFC eine Rolle bei der Auflösung des Konfliktes spielt (Carter und van Veen, 2007). Die Funktion des DLPFC könnte in diesem Zusammenhang auch als Lösung für die oben beschriebene Debatte verstanden werden. So beschreiben Hare et al. (2009), dass der DLPFC die SW-Signale des vmPFC im Sinne einer übergeordneten Kontrollinstanz moduliert. Hier fand sich wie bei Kable und Glimcher (2007) ein einheitliches Bewertungssystem im vmPFC, während die Aktivität, besonders des linken DLPFC, mit implementierter Selbstkontrolle und somit langfristigen Zielen assoziiert war. Dies könnte erklären, weshalb McClure et al. (2004) einen Zusammenhang zwischen der Wahl verzögerter Belohnungen und Signalen in präfrontalen Kontrollregionen fanden. Allerdings nicht, wie ursprünglich angenommen, als separates Bewertungssystem (geduldiges d-System), sondern vielmehr als Instrument der Selbstkontrolle. Dies konnte auch von Figner et al. (2010) bestätigt werden. Bei dieser Studie wurde mittels transcranieller Magnetstimulation (TMS) die Funktion des linken lateralen präfrontalen Cortex (LPFC) während intertemporaler Entscheidungen unterbrochen, was bei den Probanden zu ungeduldigerem Verhalten führte, ohne dass dies einen Einfluss auf die subjektive Bewertung der Optionen hatte. Es kam somit zu einer impulsiven Umkehr der Präferenzen, sodass der SSR gewählt wurde, obwohl dem LLR ein höherer SW zugeschrieben wurde. Umgekehrt konnte ohne TMS bei erfolgreicher Selbstkontrolle die Wahl des LLR trotz höherem SW für den SSR beobachtet werden. Dies zeigt, dass Selbstkontrolle in der Lage ist Präferenzen zu beeinflussen, um Versuchungen zu widerstehen. In der Neuro-Bildgebung findet sich ein Zusammenhang zwischen vermindertem Volumen bzw. reduzierter weißer Substanz im LPFC und vermehrtem DD (Bjork et al., 2009; Olson et al., 2009). Unterschiede im Ausmaß der LPFC Rekrutierung könnten somit zur individuellen Variabilität zeitlicher Präferenzen beitragen (Peters und Büchel, 2011).

Neben den beschriebenen Mechanismen subjektiver Bewertung und Selbstkontrolle ist bei zukunftsorientiertem Handeln auch die Vorstellung dieser Zukunft bzw. die Antizipation einer zukünftigen Belohnung von Bedeutung. In verschiedenen f-MRT Studien wurde ein Zusammenhang von geduldigerem Verhalten in intertemporalen Entscheidungen und der Vorstellung spezifischer zukünftiger Ereignisse hergestellt (Benoit et al., 2011; Peters und Büchel, 2010a). Dieser Effekt war assoziiert mit einer vermehrten Verknüpfung von präfrontalen und mediotemporalen Arealen. Die besondere Rolle des Hippocampus in diesem Kontext stellt die Grundlage dieser Arbeit dar, weshalb im folgenden Kapitel genauer auf diese Hirnstruktur eingegangen wird.

2.2 Der Hippocampus

In diesem Kapitel wird zunächst die Neuroanatomie des Hippocampus skizziert, soweit dies für das Verständnis der vorliegenden Arbeit relevant ist. Im zweiten Abschnitt wird dann auf die Funktion des Hippocampus eingegangen, mit besonderem Augenmerk auf den Bezug zu intertemporalen Entscheidungen.

2.2.1 Neuroanatomie

Der Hippocampus befindet sich im Temporallappen an der medialen Wand des Seitenventrikels. Er gehört zusammen mit dem Riechhirn zu dem phylogenetisch alten Abschnitt des Cortex, dem sogenannten Allocortex. Dieser besitzt im Gegensatz zum sechsschichtigen Isocortex meist nur drei Schichten (allo = gr. anders) (Schünke et al., 2006).

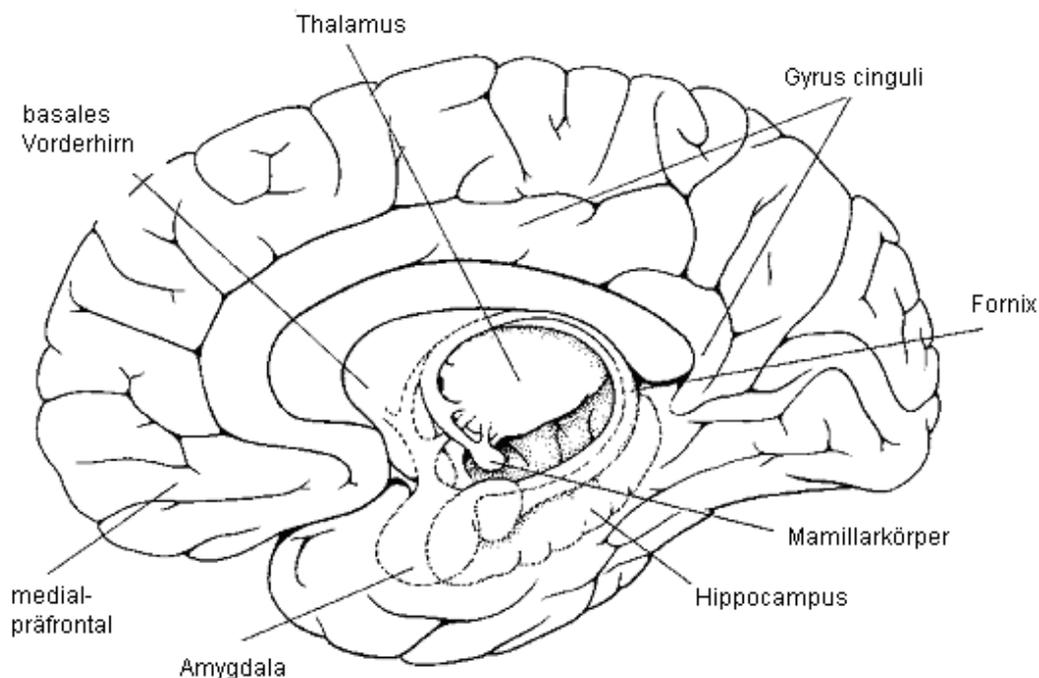


Abb. 5: Ansicht von links lateral auf den rechten medialen Temporallappen (aus: Kolb und Whishaw, 1993).

Als Hippocampusformation werden drei Strukturen zusammengefasst: Gyrus dentatus, Subiculum und Cornu Ammonis (Ammonshorn).

Hierbei bezeichnet das Cornu Ammonis (CA) den Hippocampus im engeren Sinne. Der Name Ammonshorn leitet sich von der im Coronarschnitt wie ein eingerolltes Band erscheinenden Schicht von Neuronen ab. Dieses Neuronen-Band besteht zum größten Teil aus Pyramidenzellen und gliedert sich cytoarchitektonisch anhand von unterschiedlicher Zelldichte in die Regionen CA 1 – 4 (Rajmohan und Mohandas, 2007). Das Subiculum stellt einen Übergangsbereich zwischen dem Cornu Ammonis und der im Gyrus parahippocampalis gelegenen, entorhinalen Rinde dar. Aus dieser Regio entorhinalis bezieht der Hippocampus die meisten afferenten Fasern, weshalb sie auch als Eingangstor zum Hippocampus bezeichnet wird.

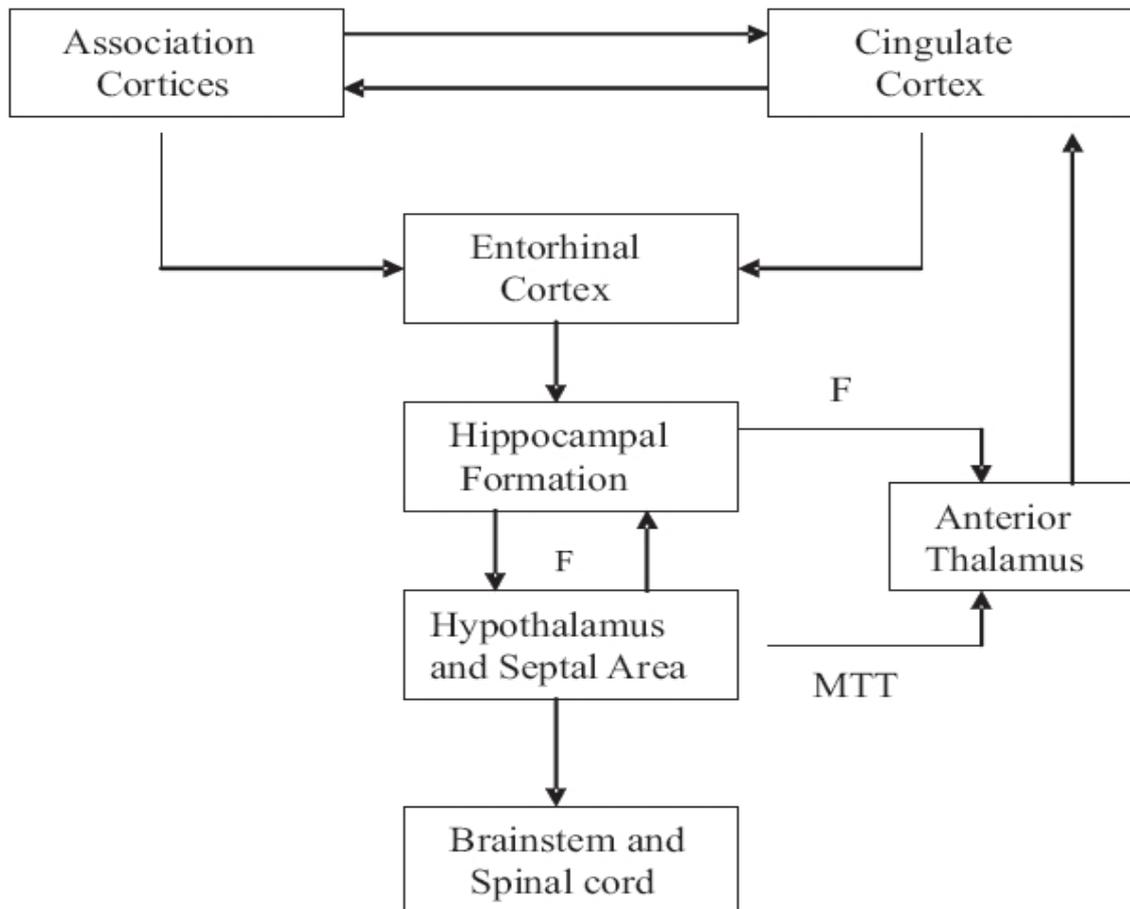


Abb. 7: Afferenzen und Efferenzen der Hippocampusformation. F = Fornix, MTT = mammilothalamischer Trakt, Association Cortices = assoziations-Cortex, Cingulate Cortex = Gyrus cinguli, Entorhinal Cortex = entorhinale Rinde, Hippocampal Formation = Hippocampusformation, Anterior Thalamus = anteriorer Thalamus, Hypothalamus and Septal Area = Hypothalamus und septale Kerngebiete, Brainstem and Spinal cord = Hirnstamm und Rückenmark (aus: Rajmohan und Mohandas, 2007)

Funktionell wird dem Papez Neuronenkreis eine entscheidende Rolle bei der Langzeitkonsolidierung von Erinnerungen zugeschrieben.

2.2.2 Funktionen des Hippocampus

Aus der oben beschriebenen Vernetzung ergibt sich einerseits die besondere Rolle des Hippocampus als oberstes Integrationsorgan des Endhirns, dessen Efferenzen endokrine, viszerale und emotionale Prozesse steuern, zum anderen kommt dem Hippocampus eine große Bedeutung bei Lernprozessen und Gedächtnisbildung zu. Er stellt eine

wichtige Schnittstelle für die Enkodierung und Konsolidierung von Gedächtnisinhalten durch die Überführung neuer Informationen aus dem Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis dar.

Besonders eindrucksvoll wird dies an dem berühmten Beispiel des Patienten H.M. deutlich (Scoville und Milner, 1957). In diesem Fall wurde, aufgrund einer anderweitig nicht mehr beherrschbaren Epilepsieerkrankung, eine bilaterale 2/3 Resektion des Hippocampus mit großen Teilen der Amygdala und angrenzender Rindfelder durchgeführt. Daraufhin entwickelte der Patient eine retrograde Amnesie besonders für episodische Informationen, welche sich auf einen begrenzten Zeitraum erstreckte, sowie eine komplette anterograde Amnesie (Scoville und Milner, 1957). Erstaunlicherweise blieben dabei jedoch Arbeitsgedächtnis und Intelligenz unbeeinträchtigt.

Diese Beobachtung gilt als Beleg dafür, dass der Hippocampus besonders für das explizite/deklarative Gedächtnis von essenzieller Bedeutung ist. Allerdings ist dabei die genaue Funktionsweise bis heute ungeklärt und es herrschen aktuell zwei konkurrierende Konzepte: die klassische Konsolidierungshypothese nach Squire und die Multiple Trace Theory (MTT) nach Moscovitch. Die klassische Konsolidierungshypothese beruht auf der Beobachtung, dass bei Schädigung des medialen Temporallappens (MTL) keine komplette retrograde Amnesie eintritt, sondern sehr alte Erinnerungen stets intakt bleiben (Alvarez und Squire, 1994). Sie besagt daher, dass der Hippocampus bei der Langzeitspeicherung deklarativer Inhalte eine zeitlich limitierte Funktion einnimmt. Er stellt die Verbindung zu den Arealen im Neocortex her, wo nach ausreichender Konsolidierung Gedächtnisspuren angelegt werden und Informationen schließlich auch ohne hippocampale Beteiligung abgerufen werden können (Squire et al., 2004). Im Gegensatz dazu geht die MTT davon aus, dass eine hippocampale Beteiligung am Langzeitgedächtnis nicht von einem zeitlichen Horizont, sondern der Art der Erinnerung abhängt. Dabei wird unterschieden zwischen episodischen Inhalten, welche einem Ereigniswissen mit kontextabhängigem räumlichem, zeitlichem und autobiographischem Bezug entsprechen und semantischen Inhalten, die reinem Faktenwissen entsprechen. Episodische Erinnerungen beruhen nach dieser Theorie immer auf hippocampaler Beteiligung, während semantisches Wissen, je nach Speicherzeit und Häufigkeit der wiederholten Reaktivierung, im Neocortex stabilisiert wird und somit in der Lage ist, eine hippocampale Schädigung zu überstehen (Moscovitch et al., 2005).

Episodische Erinnerungen haben, im Gegensatz zu semantischen, immer eine autonome Komponente. Dies bedeutet, dass sie als eine persönlich erlebte Erfahrung wahrgenommen werden. Tulving (2002) bezeichnet das episodische Gedächtnis aus diesem Grund auch als die Fähigkeit zur mentalen Zeitreise, da es Informationen aus der Vergangenheit zu einem zusammenhängenden Erlebnis verknüpft. Diese Art der Zeitreise ist wiederum nicht nur in eine Richtung möglich. So können wir uns, genauso lebendig wie in vergangene, auch in zukünftige Situationen mental hineinversetzen. Vieles deutet darauf hin, dass diese Fähigkeit, ebenso wie das episodische Gedächtnis, auch auf hippocampaler Funktion beruht (Addis und Schacter, 2012; Buckner, 2010).

Erste Hinweise auf diese Gemeinsamkeit lieferten Patienten mit Gedächtnisdefiziten. Der Patient K.C., welcher nach einer traumatischen Verletzung des MTL einen kompletten Verlust des episodischen Gedächtnisses erlitt, konnte sich ebenso wenig seine persönliche Zukunft vorstellen, wie er sich an Erlebnisse aus seiner Vergangenheit erinnern konnte (Tulving, 2002). All dies bei komplett erhaltenem semantischen Gedächtnis und keinerlei Beeinträchtigung anderer intellektueller Fähigkeiten. Die gleiche Beobachtung fand sich auch bei dem bereits beschriebenen Beispiel des Patienten H.M. (Buckner, 2010). Eine gezielte Untersuchung an amnestischen Patienten mit bilateraler Hippocampusschädigung zeigte ebenfalls ein Defizit, sich die persönliche Zukunft vorzustellen (Hassabis et al., 2007). Dies bestätigte auch die Studie von Race et al. (2011), bei der Patienten mit MTL Läsionen nur sehr karge Beschreibungen von vergangenen oder zukünftigen Geschehnissen wiedergaben, jedoch allgemein in der Lage waren, sehr detaillierte Erzählungen anhand von Bildergeschichten zu konzipieren. Daraus lässt sich schließen, dass die beobachteten Defizite nicht auf die allgemeine Unfähigkeit eine Erzählung zu konstruieren zurückzuführen sind. Weitere Hinweise, dass episodisches Gedächtnis und episodisches Zukunftsdenken auf gemeinsamen neuronalen Prozessen beruhen, stammen aus der Neuro-Bildgebung. In einer Positronen-Emissions-Tomographie(PET)-Studie konnten Okuda et al. (2003) zeigen, dass der MTL sowohl beim Erinnern vergangener, als auch beim Vorstellen zukünftiger Ereignisse involviert ist. Ein gemeinsames Aktivitätsmuster bestätigte auch die f-MRT Untersuchung von Addis et al. (2007). Hier zeigte sich, dass besonders der linke Hippocampus gleichermaßen bei vergangenen, als auch bei zukünftigen Vorstellungen involviert ist, während

Areale des Frontallappens in Relation stärker bei der Imagination von Zukunft aktiv sind. Die Rolle des Hippocampus wird dabei so interpretiert, dass Details aus dem episodischen Gedächtnis ausgewählt und zu einer Vorstellung zukünftiger Ereignisse neu kombiniert werden (Addis und Schacter, 2012).

Aus diesen Gemeinsamkeiten von Erinnerung und Zukunftsdenken ergibt sich das Konzept des vorrausschauenden Gehirns (prospective brain), wonach das Gedächtnis lediglich als Instrument dazu dient, zukünftige Ereignisse vorherzusagen (Schacter et al., 2007). Es könnte sich hierbei um einen evolutionären Vorteil handeln, da uns die Vorstellung einer persönlichen Zukunft motiviert, aktuelles Verhalten an das Erreichen zukünftiger Ziele anzupassen (Boyer, 2008).

Hieraus ergibt sich, nahezu als logische Konsequenz, die Beteiligung des Hippocampus am Entscheidungsverhalten. Aktuelle Konzepte des flexiblen Entscheidens enthalten Zukunftsprospektion und Selbst-Projektion als zentrale Voraussetzung, welche beide auf hippocampaler Funktion beruhen (Buckner und Carroll, 2006; Johnson et al., 2007).

Zielgerichtete Entscheidungen benötigen Vorhersage und Bewertung möglicher Konsequenzen der zur Wahl stehenden Optionen, um so die Option mit der bevorzugten Konsequenz zu wählen. Bei Ratten konnte in einem einfachen T-Labyrinth gezeigt werden, dass am Punkt, an dem die Tiere zwischen der Option linker oder rechter Weg wählen mussten, eine Repräsentation dieser vorliegenden Wege im Hippocampus stattfindet (Johnson und Redish, 2007). In diesen Versuchen lernen die Tiere eine Assoziation zwischen den Optionen und deren Konsequenz, sodass sie im Verlauf auf Grundlage dieser Assoziation und somit in Erwartung einer bestimmten Konsequenz handeln. Es wird vermutet, dass die Tiere gegebene Optionen am Entscheidungspunkt mental explorieren, was als „vicarious trial and error“ (stellvertretender Versuch und Irrtum) bezeichnet wird und mit hippocampaler Aktivität assoziiert ist (Johnson et al., 2007). Auch für den Menschen hat der Hippocampus eine signifikante Bedeutung bei Entscheidungssituationen. In einer f-MRT Studie von Kumaran et al. (2009) konnte gezeigt werden, dass die Fähigkeit, Wissen aus vergangenen Erfahrungen auf neue, komplexe Entscheidungsprobleme anzuwenden, auf hippocampaler Funktion beruht. Dabei wurde eine Interaktion besonders des linken Hippocampus mit dem vmPFC beobachtet. Dies könnte bedeuten, dass die auf Erinnerungen basierende Information aus dem Hippo-

campus in die Repräsentation des subjektiven Wertes einer Option im vmPFC integriert wird (Boorman und Rushworth, 2009) und somit die Entscheidungsfindung beeinflusst. Aufgrund dieses Zusammenhanges lässt sich vermuten, dass Läsionen des Hippocampus auch eine Auswirkung auf das Entscheidungsverhalten haben könnten. Erste Hinweise darauf liefern zwei Studien mit dem Iowa Gambling Task (IGT). Beim IGT sollen Probanden Karten aus vier verschiedenen Decks auswählen, wobei zwei davon mit großen Gewinnen und mit noch größeren Verlusten assoziiert sind, während die anderen beiden nur kleine Gewinne erbringen, jedoch auch mit geringeren Verlusten einhergehen, sodass sich bei letzteren langfristig ein Gewinn und bei ersteren ein Nettoverlust einstellt. Dieser Test erfordert kontinuierliche Repräsentation und Aktualisierung der Assoziation von Option und Konsequenz, um eine langfristig vorteilhafte Entscheidungsstrategie zu entwickeln. Gutbrod et al. (2006) und Gupta et al. (2009) stellten fest, dass Patienten mit Amnesie aufgrund von Hippocampusläsionen nicht in der Lage waren, eine Präferenz für vorteilhafte Kartendecks im IGT zu entwickeln.

Der Hippocampus scheint eine besondere Rolle bei intertemporalen Entscheidungen zu spielen. In verschiedenen Experimenten wurde beobachtet, dass sich Ratten mit Hippocampusläsionen ungeduldiger verhalten und in einem T-Labyrinth die kleinere sofortige der verzögerten größeren Belohnung vorziehen (Cheung und Cardinal, 2005; Mariano et al., 2009; McHugh et al., 2008; Rawlins et al., 1985). Sobald die zeitliche Verzögerung entfällt bzw. beide Belohnungen verzögert verfügbar sind, entscheiden sich die Tiere jedoch, wie die gesunde Vergleichsgruppe, für die größere Belohnung. Daraus lässt sich schließen, dass es sich tatsächlich um impulsiveres Verhalten handelt und nicht um ein allgemeines Defizit aufgrund von Gedächtnisproblemen. Bei der Untersuchung intertemporaler Entscheidungen beim Menschen wurde in aktuellen f-MRT Studien ein Zusammenhang zwischen episodischem Zukunftsdenken und geduldigerem Verhalten hergestellt (Benoit et al., 2011; Peters und Büchel, 2010a). Die Probanden wurden dabei während der Entscheidungssituation gebeten, sich entweder konkrete Szenarien vorzustellen, in denen sie die zukünftige Belohnung ausgeben, oder es wurden Hinweise auf persönliche, zukünftige Ereignisse mit der späteren Auszahlung verknüpft. In beiden Fällen führte dies zu vermindertem delay discounting und war zudem mit hippocampaler Aktivität assoziiert. Auch hier fand sich eine Interaktion des Hippocampus mit präfronta-

len Entscheidungsnetzwerken, was die Annahme wahrscheinlich macht, dass Informationen aus dem Hippocampus hier integriert werden und dadurch die Entscheidung mitbeeinflussen. Die Fähigkeit sich mögliche Zukunftsszenarien vorzustellen, scheint somit eine effektive Motivation zu bieten, eine gegenwärtige Entscheidung so zu treffen, dass sie erst in Zukunft von Vorteil sein wird. Boyer (2008) erklärt diesen Zusammenhang damit, dass episodische Zukunftsvorstellungen neben den Informationen über das Wer, Was, Wann und Wo auch gleichzeitig den emotionalen Zustand, den eine hypothetische Situation mit sich bringt, akkurat repräsentieren. Dieses gegenwärtige Ersatzerlebnis birgt bei angenehmen Konsequenzen eine regelrechte Vorfreude und somit einen subjektiven Nutzen in sich. Dafür sprechen auch die Ergebnisse von Benoit et al. (2011), da hier die emotionale Intensität der Zukunftsvorstellung mit der Wahrscheinlichkeit, die spätere Belohnung zu wählen, korreliert. Jene Vorfreude ist somit durch die mentale Repräsentation einer angenehmen Konsequenz in der Lage, negative Aspekte wie Wartezeit und Unsicherheit auszugleichen und dadurch der natürlichen Tendenz des DD entgegenzuwirken.

Nach dieser Theorie müsste ein Defizit in der Verfügbarkeit solcher emotionalen Anreize bzw. eine Beeinträchtigung der hippocampalen Funktion in vermehrt impulsivem Verhalten resultieren. Die Untersuchung dieses Zusammenhanges entspricht der grundlegenden Fragestellung dieser Studie.

2.3 Epilepsie

Epilepsie ist eine chronische zerebrale Erkrankung, welche durch das Auftreten epileptischer Anfälle gekennzeichnet ist (Epilepsis = gr. das Ergreifen, der Anfall). Sie zählt mit einer weltweiten Prävalenz von 0,5 - 1 % zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen (Tettenborn et al., 2011).

Ein epileptischer Anfall entsteht durch eine vorübergehende pathologische Nervenzellaktivität im Gehirn, bei der es zu einer exzessiven Entladung von Potentialen oder Synchronisierung von normalerweise asynchron tätigen Neuronen kommt (Fisher et al., 2005). Dies ist für sich genommen eine relativ unspezifische Reaktion des Gehirns und kann durch bestimmte Provokationsfaktoren prinzipiell bei jedem Menschen ausgelöst

werden (Tettenborn et al., 2011). Es ist somit zwischen provozierten Anfällen, die auf einen bestimmten Auslöser folgen und unprovozierten Anfällen zu unterscheiden, welche spontan, aufgrund einer pathologisch gesteigerten Erregbarkeit oder gestörter inhibitorischer Faktoren entstehen.

Als Epilepsie bezeichnet man die Neigung, wiederkehrende, unprovokierte Anfälle zu erleiden. Als Diagnosekriterium ist ein alleiniger epileptischer Anfall somit nicht ausreichend, sondern es muss eine Prädisposition für weitere Anfälle nachgewiesen werden. Dies kann z.B. durch den Nachweis epilepsietypischer Potentiale in der Elektroencephalographie (EEG) oder einer strukturellen Gehirnläsion mittels Bildgebung erreicht werden (Fisher et al., 2005).

Die Klassifikation von Epilepsien nach der revidierten Terminologie der Internationalen Liga gegen Epilepsie erfolgt zum einen nach Art der Anfälle und zum anderen nach zugrunde liegender Ursache (Berg et al., 2010).

Bei den Anfällen unterscheidet man jene, die bilateral auftreten oder sich sehr schnell auf beide Hemisphären ausbreiten (generalisiert) von solchen, die ein räumlich begrenztes neuronales Netzwerk betreffen (fokal). Das klinische Erscheinungsbild kann dabei sehr unterschiedlich ausfallen, je nachdem welches Areal des Gehirns betroffen ist bzw. welche Funktion dieses Areal normalerweise hat. Rund zwei Drittel der Epilepsien im Erwachsenenalter sind fokaler Natur (Tettenborn et al., 2011).

Bei der Klassifikation nach Ätiologie werden genetische (idiopathisch), strukturell-metabolische (symptomatisch) und unbekannte Ursachen unterschieden. Allerdings ist die genaue Entstehung einer Epilepsie auf zellulärer Ebene bis heute ungeklärt. Verschiedene Mechanismen dürften dabei eine Rolle spielen, wie etwa Membraneigenschaften, Transmitterhaushalt und Ionenhaushalt (Fisher et al., 2005). Einige primär generalisierte Epilepsien gehen mit einer familiären Disposition einher. Da sich hier zudem keine strukturellen Läsionen finden, spricht dies für eine genetische Komponente. Bei fokalen Epilepsien findet sich hingegen meist eine angeborene oder erworbene Läsion. Zudem kommt es hier zwischen den Anfällen zu sogenannten paroxysmalen Depolarisationsshifts (PDS), die aus einer hochfrequenten Serie von Aktionspotentialen bestehen, auf die eine anschließende Hyperpolarisation folgt. Diese PDS gelten als Korrelat der im

EEG messbaren interiktalen Spikes und können einen epileptischen Anfall durch den Übergang in eine anhaltende Depolarisation auslösen (Engel, 1996a).

Die Therapie von Epilepsie besteht primär aus einer Medikation mit Antikonvulsiva (Tettenborn et al., 2011). Diese Medikamente sind in der Lage, die chronisch erniedrigte Krampfschwelle so zu erhöhen, dass eine möglichst gute Anfallskontrolle erreicht wird (Elger, 2012). Solch eine Therapie ist somit nicht kurativ, sondern schirmt die Patienten lediglich vor erneuten Anfällen ab. Es stehen über 20 verschiedene Medikamente zur Verfügung, die je nach Anfallsart, Nebenwirkungsprofil und anderen Kriterien individuell eingesetzt werden. Etwa die Hälfte aller Erwachsenen Patienten wird mit einer Monotherapie anfallsfrei und weitere 20 % nach einem Wechsel der Medikamente (Elger, 2012).

Bei einigen Patienten, die als Ursache ihrer Epilepsie eine umschriebene Läsion aufweisen, wie z.B. Tumor, Malformationen oder Hippocampusklerose, bietet sich auch eine operative Therapie an. Durch die Entfernung der epileptisch aktiven Läsion kann in den meisten Fällen sogar eine Heilung erzielt werden (Engel, 1996b). Im Vorfeld muss allerdings eine fundierte Risiko-Nutzen-Abwägung stattfinden, in welche viele Voraussetzungen wie z.B. Pharmakoresistenz, Operabilität der Läsion etc. miteinfließen.

2.3.1 Temporallappenepilepsie

Temporallappenepilepsie (TLE) ist die häufigste Form einer fokalen Epilepsie. In 80 - 90 % der Fälle findet sich der Ursprung im medialen Temporallappen mit Beteiligung von Amygdala und Hippocampus, sodass man von einer mesialen TLE spricht (MTLE) (Tettenborn et al., 2011).

Die Anfälle folgen einer typischen Semiologie mit epigastrischer Aura, schleichendem Beginn, emotionalen Veränderungen, stereotypen Bewegungen und eventuell auch Halluzinationen (Engel, 1996a). Dabei handelt es sich um psychomotorische Anfälle, die durch herabgesetztes Bewusstsein und verändertes Verhalten gekennzeichnet sind. Die Patienten sind nach dem Anfall meist verwirrt und es besteht eine Amnesie für die Zeit des Anfalls. Die TLE manifestiert sich typischerweise in der zweiten Lebensdekade und oft lässt sich ein erster epileptischer Anfall in der Kindheit mit einer darauf folgenden anfallsfreien Latenzzeit als Vorgeschichte eruieren.

Als Ursache kommen verschiedene fokale Läsionen wie z.B. Tumore, Malformationen, Encephalitiden oder Ischämien des Temporallappens in Frage. Allerdings ist das häufigste neuropathologische Korrelat bei TLE Patienten eine Ammonshornsklerose (AHS) (Walker et al., 2007).

2.3.2 Hippocampussklerose

Eine Hippocampussklerose wird zuverlässig und nicht invasiv mittels spezieller MRT-Bildgebung diagnostiziert. Dabei ist die Kombination bildmorphologischer Kriterien, wie die Abnahme des Volumens und eine Gliose (Signalanhebung in der T2 Sequenz) ausschlaggebend (Chan et al., 1997).

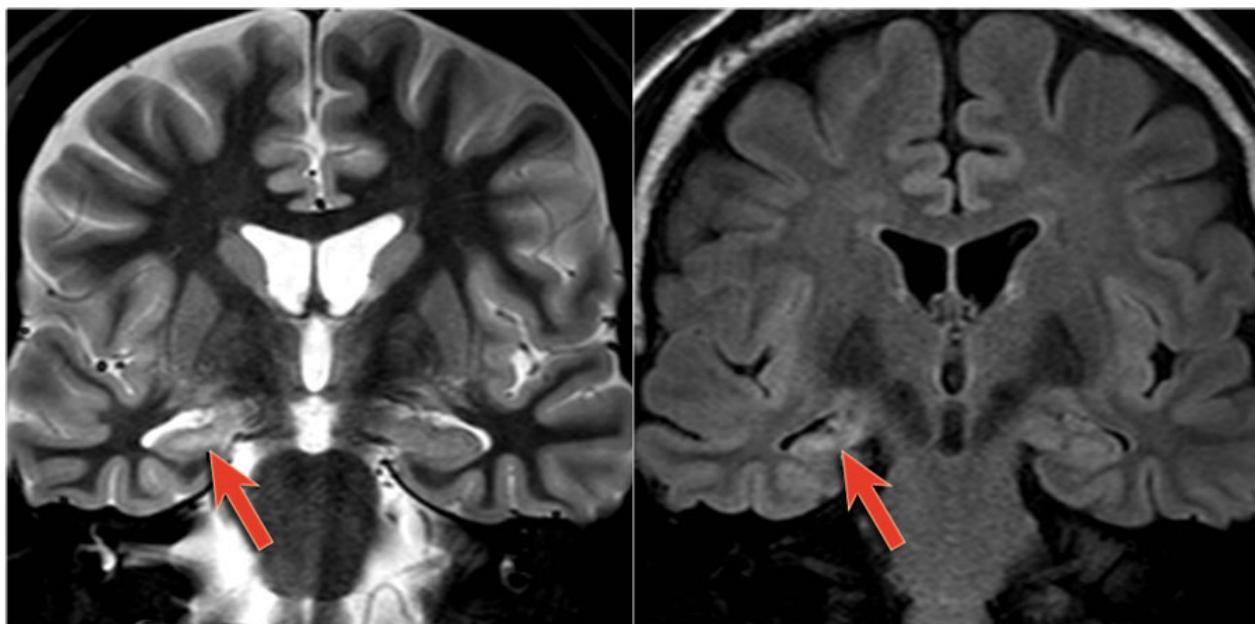


Abb. 8: Coronares MRT in T2 und FLAIR Sequenz bei rechtsseitiger AHS. (aus: <http://www.radiologyassistant.nl/en/p4f53597deae16/role-of-mri-in-epilepsy.html>)

Die AHS ist makroskopisch durch eine Schrumpfung und Verhärtung des Gewebes gekennzeichnet. Auf mikroskopischer Ebene zeigt sich eine fibrilläre Astroglieose, sowie ein Zellverlust besonders im Gebiet CA1 (Blümcke et al., 1999). In manchen Fällen sind auch angrenzende parahippocampale Strukturen von diesen Veränderungen betroffen, sodass man von einer mesialen temporalen Sklerose spricht.

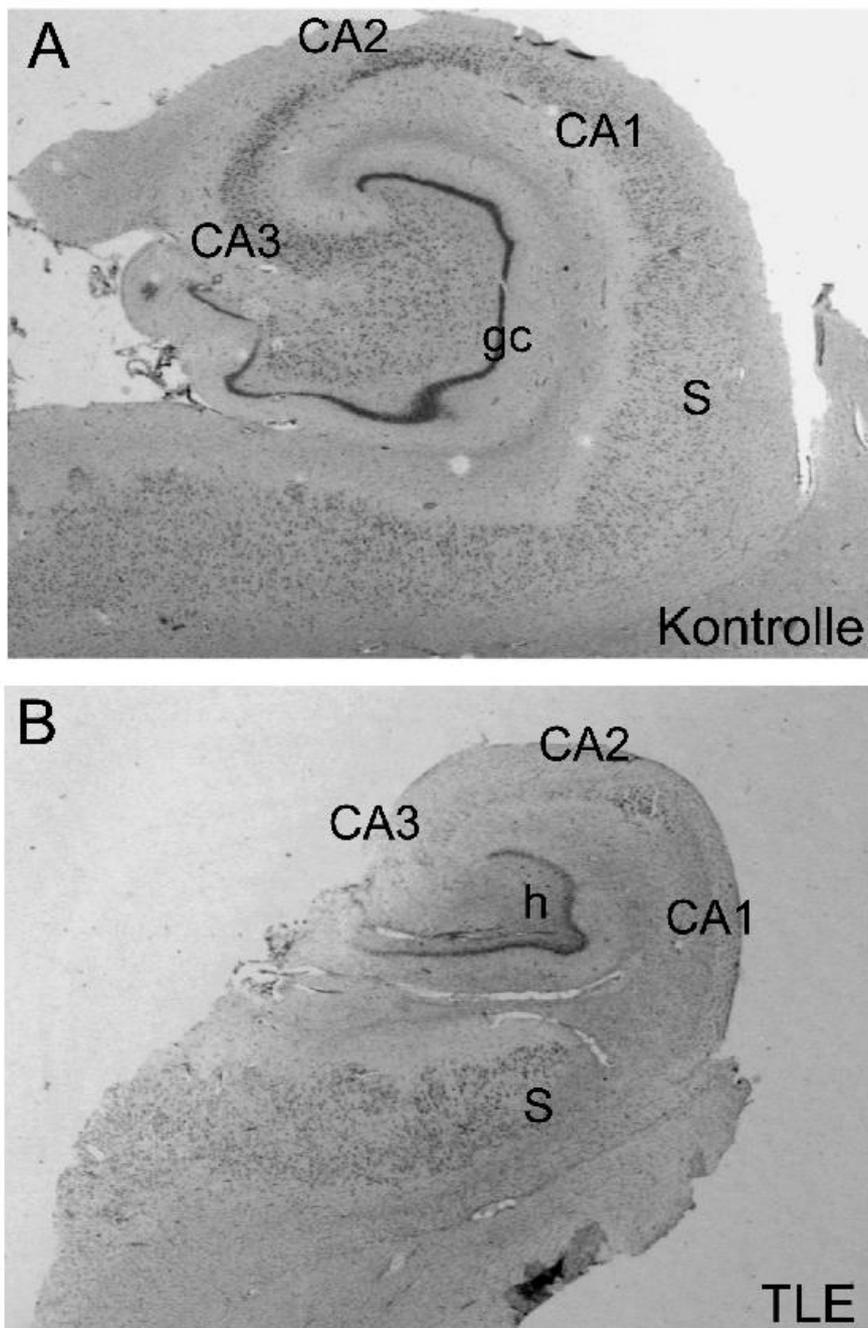


Abb. 9: AHS bei einem Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie (B), und post mortem Vergleichspräparat (A). Histologische Schnitte mit Kresylviolett-färbung. Deutlich erkennbarer Verlust der Pyramidenzellen in den Regionen CA1 und CA3; die Körnerzellen (gc) und Pyramidenzellen in CA2 und im Subiculum (S) sind von den pathologischen Veränderungen weniger betroffen. h = hilus. (aus: Sperk, 2006)

Bislang konnte nicht hinreichend geklärt werden, ob die AHS der eigentliche Auslöser, oder eventuell nur die Folge einer Epilepsieerkrankung ist. Fest steht, dass die sklero-

tische Läsion den Ursprungsort der epileptischen Anfälle darstellt (Walker et al., 2007). Dafür sprechen: die feste Assoziation mit einer typischen Anfallssemiologie, der Nachweis epilepsietypischer Potentiale in diesem Bereich mittels EEG Tiefenelektroden und die Tatsache, dass eine operative Entfernung der Läsion eine 80%ige Heilungsrate aufweist (King und Spencer, 1995; Arruda et al., 1996).

Der Hippocampus nimmt hier allerdings eine sehr dichotome Rolle ein, da er einerseits das Substrat für eine TLE ist, andererseits jedoch selbst sehr empfindlich auf Schädigungen durch epileptische Anfälle reagiert. Es scheint sich um einen Teufelskreis aus Zellverlust, Reorganisation und einer daraus folgenden Übererregbarkeit mit Progression der Anfälle zu handeln (Liu et al., 1995). Hierbei wird ein Zusammenhang mit den, in der Vorgeschichte der Patienten häufig zu findenden, Fieberkrämpfen diskutiert. Mit Hilfe von MRT Verlaufsuntersuchungen konnten bei Kindern mit prolongierten oder komplexen Fieberkrämpfen initial ein Hippocampusödem und im späteren Verlauf eine Atrophie nachgewiesen werden (Scott et al., 2003; VanLandingham et al., 1998). Dennoch entwickeln nur 2 - 7 % aller Kinder nach einem Fieberkrampf auch eine manifeste Epilepsie (Annegers et al., 1987). Eine weitere Hypothese besagt, dass präexistierende subtile Malformationen des Hippocampus der Entstehung von Fieberkrämpfen und einer darauffolgenden AHS zugrunde liegen. Hierfür sprechen eine nachgewiesene Assoziation von AHS mit isolierten Malformationen des Hippocampus, sowie der Nachweis subtiler Hippocampus-Anomalien bei Patienten mit familiär gehäuften Fieberkrämpfen (Baulac et al., 1998; Fernandez et al., 1998).

Zusätzlich zur oben beschriebenen Vulnerabilität des Hippocampus gegenüber exzitotoxischen Schädigungen ist auch die besondere Plastizität dieser Region bei der Epileptogenese von Bedeutung. Typischerweise sind Neurone des adulten Gehirns postmitotisch und somit nicht teilungsfähig. Im Gyrus Dentatus finden sich hingegen proliferationsfähige Progenitorzellen, die eine Neurogenese auch im adulten Gehirn noch möglich machen (Eriksson et al., 1998). Dadurch kommt es bei einer AHS neben dem beschriebenen selektiven Neuronenverlust gleichzeitig auch zu einer strukturellen Reorganisation mit veränderter Konnektivität, was wiederum in einer erhöhten Erregbarkeit resultieren kann (Chang und Lowenstein, 2003).

Neben diesen strukturellen Faktoren sind auch Veränderungen in den Eigenschaften der Neuronen sowie der Neurotransmission bei einer Epilepsieentstehung ausschlaggebend

(Walker et al., 2007). So konnte ein Verlust der GABA-ergen Inhibition bei gleichzeitiger Hochregulation der exzitatorischen Glutamatrezeptoren beobachtet werden (Blümcke et al., 2000). Zudem können Ionenkanalmutationen mit subtilen Veränderungen in der Kinetik das intrinsische Membranpotential und somit die Eigenschaft einzelner Neurone, Erregungssalven zu generieren, beeinflussen (Walker et al., 2007).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl die Vulnerabilität als auch die Plastizität des Hippocampus diese Region für die Entstehung einer epileptisch aktiven Läsion besonders empfänglich machen. Bei einer AHS lässt sich eine große Bandbreite an Veränderungen beobachten, wobei noch unklar ist welche davon epileptogenetischer und welche kompensatorischer Natur sind (Walker et al., 2007).

2.3.3 Neuropsychologie der Temporallappenepilepsie

Aufgrund der bereits beschriebenen Bedeutung des Hippocampus für die Gedächtnisfunktion kommt es bei Patienten mit TLE typischerweise zu Defiziten in diesem Bereich. Hierbei handelt es sich um selektive Defizite, die besonders das episodische Gedächtnis betreffen, während die semantischen Gedächtnisfunktionen weitestgehend unbeeinträchtigt bleiben (Helmstaedter, 2002).

Die chronische TLE ist keine fortschreitende dementielle Erkrankung. Es wird vielmehr entwicklungsbedingt, während der kritischen Phasen für Gedächtnisbildung in Kindheit und Jugend, keine adäquate Gedächtnis- und Lernkapazität aufgebaut (Helmstaedter und Elger, 2009). Hinzu kommt die mit dem Alter einhergehende, physiologische Abnahme der Gedächtnisleistung, wodurch Patienten mit TLE schneller als gesunde Vergleichspersonen auf ein niedrigeres Leistungsniveau fallen.

Eine weitere Beobachtung ist, dass Gedächtnisdefizite je nach Lateralisation der Läsion und Lage der Sprachdominanz materialspezifisch sind. So geht eine linksseitige AHS bei linksseitiger Sprachdominanz mit einer spezifischen Beeinträchtigung für verbale Gedächtnisinhalte einher, während eine rechtsseitige AHS besonders nonverbale Inhalte betrifft (Kim et al., 2003). Diese sprachlichen oder visuell/räumlichen Funktionseinschränkungen haben auch eine Auswirkung auf die Intelligenz. Trotzdem werden allgemeine intellektuelle Defizite nicht als ein spezifisches Symptom der TLE angesehen, sondern eher im Zusammenhang mit einer frühen Hirnschädigung, welche eine normale kognitive Entwicklung behindert (Wieser, 2004).

Neben den beschriebenen Gedächtnisdefiziten, die auf der gestörten Funktion des Temporallappens beruhen, wurde bei Patienten mit TLE auch ein Defizit in Frontalhirnfunktionen beobachtet (Wieser, 2004). So zeigte Giovagnoli (2001) eine Beeinträchtigung im Wisconsin Card Sorting Test (WCST) bei Patienten mit AHS und hier besonders bei linksseitigen Läsionen. Der WCST dient der Testung spezieller exekutiver Frontalhirnfunktionen, indem die Anpassung von Verhalten an sich ändernde Bedingungen gefordert wird. Patienten mit TLE sind hierbei weniger in der Lage, ein bestehendes Reaktionsmuster zu unterdrücken trotz der Erkenntnis, dass dieses, aufgrund der veränderten Bedingungen, nicht mehr vorteilhaft ist. Gesunde Vergleichspersonen hingegen machen weniger dieser sogenannten Beibehaltungsfehler, was dem Konzept der Inhibition bei unbeeinträchtigter Frontalhirnfunktion entspricht (Milner, 1963).

Diese exekutive Dysfunktion ist durch interiktale Entladungen aus dem MTL zum Frontallappen erklärbar. Dafür spricht die Beobachtung, dass AHS-Patienten, die nach einer operativen Therapie anfallsfrei sind, deutlich bessere Ergebnisse im WCST erzielen, als vor der operativen Therapie (Hermann und Seidenberg, 1995). Mittels Tiefenelektroden-EEG konnte zudem nachgewiesen werden, dass epileptische Erregungen aus dem MTL bevorzugt in den Frontallappen weitergeleitet werden (Lieb et al., 1991). Dies ist aufgrund der anatomischen Vernetzung des präfrontalen Cortex mit dem Hippocampus und anderen limbischen Regionen strukturell nachvollziehbar (Weinberger, 1993). In einer 2-Fluor-2-desoxy-D-glucose Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET)-Studie konnten Jokeit et al. (1997) zudem einen Zusammenhang zwischen den neuropsychologischen Defiziten und metabolischen Störungen im Frontallappen bei Patienten mit TLE nachweisen. Der dabei beobachtete Glukosehypometabolismus war bei linksseitiger TLE häufiger ausgeprägt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Patienten mit TLE typischerweise Defizite im episodischen Gedächtnis aufweisen und es zusätzlich zu Ferneffekten außerhalb der epileptogenen Region kommt, welche aufgrund anatomisch präformierter Bahnen besonders den Frontallappen betreffen.

3. Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Die Rekrutierung der Patienten mit Ammonshornsklerose (AHS) erfolgte an der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn, sowohl aus dem stationären, als auch dem ambulanten Bereich, zwischen Oktober 2012 und Januar 2013. Jeder Patient wurde ausführlich mündlich und schriftlich über Art, Zweck und Durchführung der Studie aufgeklärt und die Zustimmung wurde jeweils schriftlich dokumentiert. Die Studie wurde der Ethikkommission der Universität Bonn vorgelegt und genehmigt. Alle Untersuchungen wurden auf Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki (1983) und der entsprechenden gesetzlichen Vorschriften durchgeführt.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten im Alter von 24 bis 76 Jahren mit einer, im MRT nachgewiesenen, uni- oder bilateralen AHS eingeschlossen. Als Ausschlusskriterien galten mentale Retardierung, Zustand nach epilepsiechirurgischem Eingriff sowie eine mesiale Temporallappenepilepsie ohne radiologisch nachweisbare AHS.

3.1.2 Statistische Daten der Patientengruppe

Insgesamt wurden 31 Patienten mit AHS im Rahmen der Studie untersucht (männlich $n = 15$, weiblich $n = 16$, Durchschnittsalter 48,4 Jahre, Standardabweichung 14,57 Jahre). 11 Patienten hatten eine bilaterale AHS (BMTL), 8 Patienten eine linksseitige AHS (LMTL) und 12 Patienten eine rechtsseitige AHS (RMTL).

3.2 Kontrollgruppen

Im vorliegenden Studienprotokoll wurden zwei, in Bezug auf Alter und Geschlecht passende, Kontrollgruppen rekrutiert. Einerseits Patienten mit einer Epilepsie außerhalb des Temporallappens (ETLE) und andererseits gesunde Probanden. Die Rekrutierung der

Epilepsiepatienten erfolgte analog zur AHS-Gruppe an der Klinik für Epileptologie, während die Gruppe der gesunden Probanden hauptsächlich aus Angehörigen beider Patientengruppen besteht, um eine gute Vergleichbarkeit bezüglich Merkmalen wie Bildung und sozio-ökonomischem Status zu erzielen. Auch hier erfolgte eine ausführliche Aufklärung und schriftliche Dokumentation der Zustimmung, wie in 3.1 beschrieben.

3.2.1 Statistische Daten der ETLE-Gruppe

Insgesamt wurden 30 Patienten mit ETLE rekrutiert (männlich $n = 16$, weiblich $n = 14$, Durchschnittsalter 43,3 Jahre, Standardabweichung 13,59 Jahre). Hierbei hatten 21 Patienten eine generalisierte Epilepsieform (idiopathisch generalisiert $n = 15$, kryptogen generalisiert $n = 4$, primär generalisiert $n = 2$), 8 Patienten eine fokale Epilepsie (fokal frontal $n = 5$, fokal okzipital $n = 3$) und ein Patient eine multifokale Epilepsie, aufgrund von Dysplasien (Gyrierungsstörung).

3.2.2 Statistische Daten der gesunden Kontrollgruppe

Es wurden 30 gesunde Probanden rekrutiert (männlich $n = 15$, weiblich $n = 15$, Durchschnittsalter 51,4 Jahre, Standardabweichung 15,23 Jahre). Die Gruppe besteht größtenteils aus Angehörigen beider Patientengruppen und wurde durch vier Probanden aus dem Probandenpool des Life & Brain Centers ergänzt.

3.3 Untersuchungsmethoden

Zur Bestimmung der individuellen Zeitpräferenzen wurden jeweils drei verschiedene Zeitexperimente durchgeführt. Zusätzlich nahmen die Probanden auch an einem Risikoexperiment teil, da sich eine allgemeine Risikoaversion auch auf Zeitpräferenzen auswirken würde. Die Untersuchung wurde im Life & Brain Center an einem Laptop durchgeführt. Es wurde dazu das Programm z-Tree (Zürich Toolbox for Readymade Economic Experiments) von Urs Fischbacher verwendet. Das Studiendesign orientierte sich dabei an den Experimenten von Dohmen et al. (2007). Um ein möglichst realistisches Entscheidungsverhalten zu simulieren, bezogen sich die Entscheidungen in den Experimenten auf echte Geldbeträge. Dies bedeutet, dass die Versuchsteilnehmer Höhe und

Zeitpunkt der Auszahlung ihrer Aufwandsentschädigung aktiv durch ihr Verhalten bei den Experimenten beeinflussen konnten. Die Höhe der zur Wahl stehenden Auszahlungen wurde in Punktwerten angezeigt, wobei 1000 Punkte einer Auszahlung von 8 € entsprachen. Die Summe der Aufwandsentschädigung betrug zwischen minimal 12,80 € und maximal 25,40 € bei einem Zeitaufwand von ca. 40 Minuten.

3.3.1 Die Zeitexperimente

Im ersten Teil der Untersuchung wurden drei verschiedene Experimente zur Erfassung zeitlicher Präferenz durchgeführt. Dazu wurden drei Entscheidungslisten verwendet (Tabelle 1), welche sich bezüglich des zeitlichen Horizonts unterschieden (heute vs. 6 Monate, heute vs. 3 Monate, 3 Monate vs. 6 Monate). In jeder Zeile sollten sich die Probanden zwischen einer konstanten, früheren und einer stetig steigenden, späteren Auszahlung entscheiden. Im Anschluss wurde eine dieser Situationen vom Computer zufällig ausgewählt, um die tatsächliche Auszahlung zu bestimmen. Somit war potentiell jede Entscheidung für die Auszahlung relevant. Am Ende der Untersuchung wurden ausgelegte Entscheidungssituation und die vom Probanden getroffene Wahl vom Computer angezeigt, sodass Höhe und Zeitpunkt der Auszahlung nachvollziehbar waren. Damit die Entscheidung nicht durch verschiedene Zahlungsarten beeinflusst wird, erfolgte die Auszahlung bei den Zeitexperimenten einheitlich per Post. Dazu wurde der Brief, je nach Entscheidung, am Tag des Experiments bzw. 3 oder 6 Monate später aufgegeben. Die individuelle Diskontierung der späteren Auszahlung wurde anhand des Umschlagpunktes von der früheren zur späteren Auszahlung bemessen. Dabei spricht ein später Wechsel (hoher Umschlagwert) für eine hohe Zeitpräferenz bzw. ungeduldigeres Verhalten.

Bitte Entscheiden Sie, ob Sie die Auszahlung heute oder die Auszahlung in 6 Monaten wählen!

Situation	Auszahlung heute	Entscheidung		Auszahlung in 6 Monaten
1	1600 Punkte	X	O	1600 Punkte
2	1600 Punkte	X	O	1624 Punkte
3	1600 Punkte	X	O	1648 Punkte
4	1600 Punkte	X	O	1672 Punkte
5	1600 Punkte	X	O	1696 Punkte
6	1600 Punkte	X	O	1720 Punkte
7	1600 Punkte	X	O	1744 Punkte
8	1600 Punkte	X	O	1768 Punkte
9	1600 Punkte	X	O	1792 Punkte
10	1600 Punkte	X	O	1816 Punkte
11	1600 Punkte	X	O	1840 Punkte
12	1600 Punkte	X	O	1864 Punkte
13	1600 Punkte	X	O	1888 Punkte
14	1600 Punkte	X	O	1912 Punkte
15	1600 Punkte	O	X	1936 Punkte
16	1600 Punkte	O	X	1960 Punkte
17	1600 Punkte	O	X	1984 Punkte
18	1600 Punkte	O	X	2008 Punkte
19	1600 Punkte	O	X	2032 Punkte
20	1600 Punkte	O	X	2056 Punkte
21	1600 Punkte	O	X	2080 Punkte
22	1600 Punkte	O	X	2104 Punkte
23	1600 Punkte	O	X	2128 Punkte
24	1600 Punkte	O	X	2152 Punkte
25	1600 Punkte	O	X	2176 Punkte

Tabelle 1: Entscheidungsliste aus dem Zeitexperiment. Der Umschlagspunkt wäre bei diesem Beispiel zwischen Situation 14 und 15.

3.3.2 Das Risikoexperiment

Am Ende der Untersuchung wurde ein Experiment zur Erfassung der Risikopräferenz durchgeführt. Hierbei sollten sich die Probanden zwischen einer Lotterie und einer sicheren Auszahlung entscheiden. Bei der Lotterie bestand eine 50 Prozent Chance auf 1000 Punkte bzw. eine 50 Prozent Chance auf 0 Punkte. Das Experiment bestand aus 21 verschiedenen Entscheidungssituationen (Tabelle 2). In jeder Situation blieb die Lotterie gleich, während die sichere Auszahlung stetig anstieg. Hier diente der Umschlagspunkt von der Lotterie zur sicheren Auszahlung als ein Maß für die individuelle Risikopräferenz, wobei ein später Wechsel (hoher Umschlagswert) auf eine hohe Risikopräferenz hinweist. Analog zu den Zeitexperimenten wurde eine der 21 Situationen zufällig vom Computer ausgewählt. Gemäß der Entscheidung in der jeweiligen Situation nahmen die Probanden dann entweder an der Lotterie teil, oder erhielten die sichere Auszahlung. Bei einer Entscheidung für die Lotterie wurde diese ebenfalls am Ende per Zufallszug vom Computer ausgelost und das Ergebnis angezeigt. Der Geldbetrag aus dem Risikoexperiment wurde am Ende der Untersuchung in bar ausgezahlt.

Bitte entscheiden Sie, ob Sie die Lotterie oder die sichere Auszahlung wählen!

Situ- ation	Lotterie	Entschei- dung		Sichere Auszahlung
1	50 % Chance 1000 und 50 % Chance 0 Punkte	X	O	0 Punkte
2	50 % Chance 1000 und 50 % Chance 0 Punkte	X	O	50 Punkte
3	50 % Chance 1000 und 50 % Chance 0 Punkte	X	O	100 Punkte
4	50 % Chance 1000 und 50 % Chance 0 Punkte	X	O	150 Punkte
5	50 % Chance 1000 und 50 % Chance 0 Punkte	X	O	200 Punkte
6	50 % Chance 1000 und 50 % Chance 0 Punkte	X	O	250 Punkte
7	50 % Chance 1000 und 50 % Chance 0 Punkte	X	O	300 Punkte
8	50 % Chance 1000 und 50 % Chance 0 Punkte	X	O	350 Punkte
9	50 % Chance 1000 und 50 % Chance 0 Punkte	X	O	400 Punkte
10	50 % Chance 1000 und 50 % Chance 0 Punkte	X	O	450 Punkte
11	50 % Chance 1000 und 50 % Chance 0 Punkte	X	O	500 Punkte
12	50 % Chance 1000 und 50 % Chance 0 Punkte	X	O	550 Punkte
13	50 % Chance 1000 und 50 % Chance 0 Punkte	X	O	600 Punkte
14	50 % Chance 1000 und 50 % Chance 0 Punkte	O	X	650 Punkte
15	50 % Chance 1000 und 50 % Chance 0 Punkte	O	X	700 Punkte
16	50 % Chance 1000 und 50 % Chance 0 Punkte	O	X	750 Punkte
17	50 % Chance 1000 und 50 % Chance 0 Punkte	O	X	800 Punkte
18	50 % Chance 1000 und 50 % Chance 0 Punkte	O	X	850 Punkte
19	50 % Chance 1000 und 50 % Chance 0 Punkte	O	X	900 Punkte
20	50 % Chance 1000 und 50 % Chance 0 Punkte	O	X	950 Punkte
21	50 % Chance 1000 und 50 % Chance 0 Punkte	O	X	1000 Punkte

Tabelle 2: Entscheidungsliste aus dem Risikoexperiment. Der Umschlagspunkt wäre bei diesem Beispiel zwischen Situation 13 und 14.

4. Ergebnisse

4.1 Zeitpräferenzen

Als Maß für die Zeitpräferenz der einzelnen Gruppen dienten die Mittelwerte der Umschlagspunkte aus den drei verschiedenen Zeitexperimenten. Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics 21.0. Ein Vergleich dieser Mittelwerte aus allen drei Experimenten ergab eine Tendenz der AHS-Gruppe zu ungeduldigerem Verhalten (im Vergleich höhere Umschlagspunkte; Abb. 10).

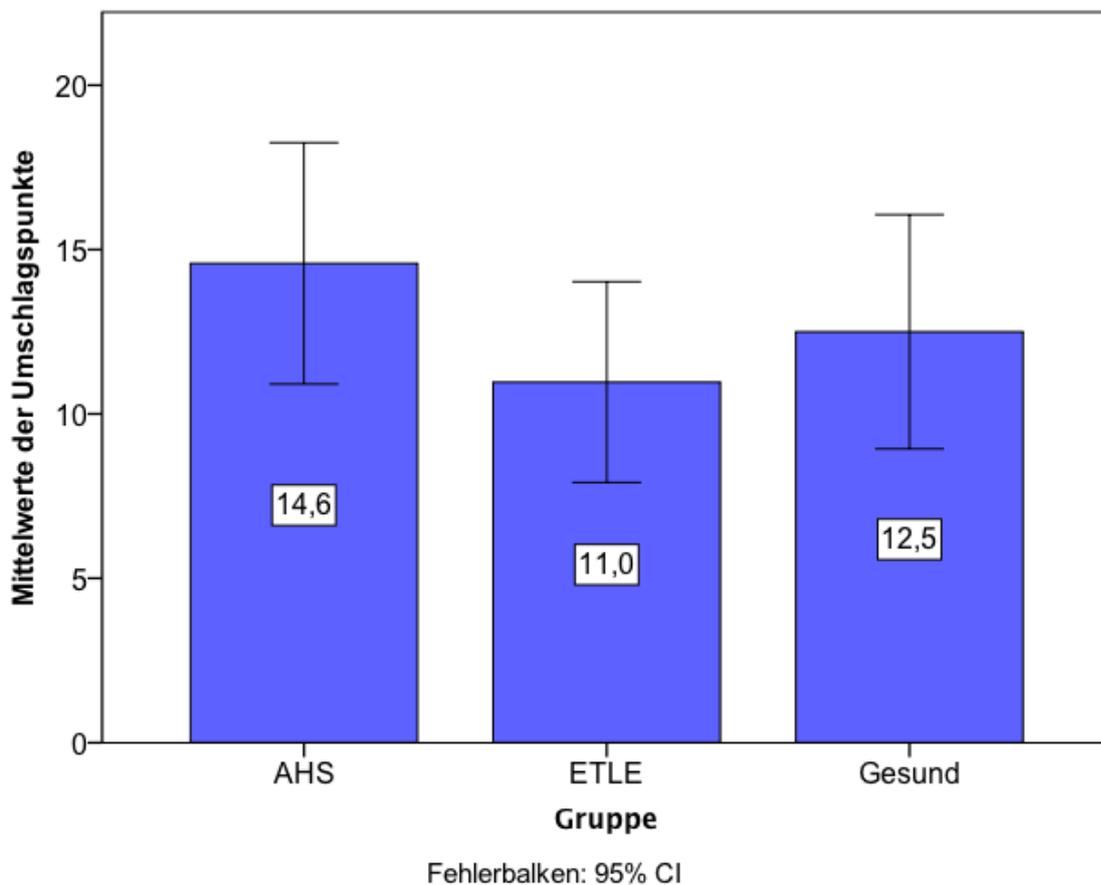


Abb. 10: Vergleich der mittleren Umschlagspunkte aus allen drei Zeitexperimenten. CI = Konfidenzintervall.

Allerdings hat diese Tendenz keine statistische Signifikanz (Kruskal-Wallis Test für unabhängige Stichproben, $p = 0,243$). Auch ein Vergleich der Mittelwerte getrennt für jedes

einzelne Zeitexperiment zeigt lediglich diese nichtsignifikante Tendenz. Dieser Unterschied zwischen den drei Gruppen macht sich besonders in den ersten beiden Experimenten bemerkbar, bei denen eine sofortige Auszahlung zur Auswahl steht (Abb. 11).

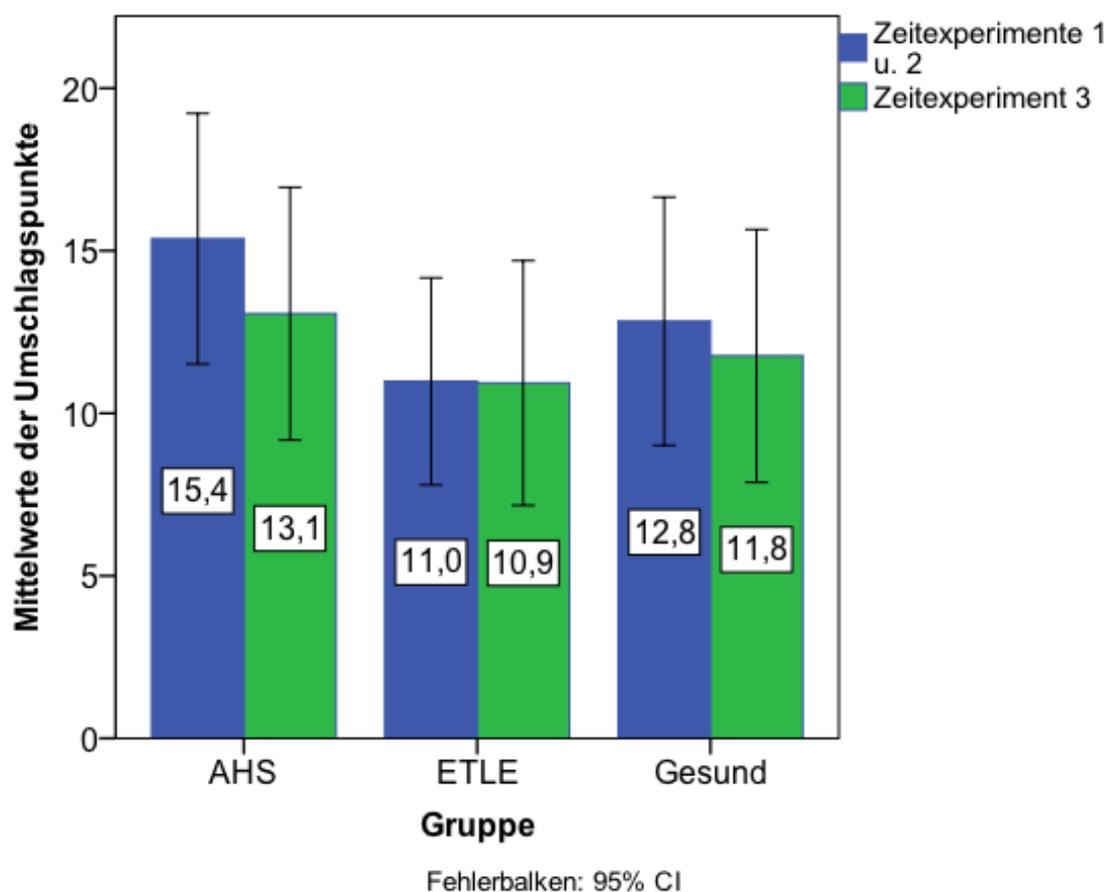


Abb. 11: Vergleich zwischen den ersten beiden und dem dritten Zeitexperiment.

4.1.1 Einfluss der Lateralisation innerhalb der AHS-Gruppe

Betrachtet man die Gruppe der AHS-Patienten genauer, zeigt sich innerhalb der Gruppe ein sehr inhomogenes Verhalten, je nachdem auf welcher Seite die Läsion liegt. So zeigen Patienten mit RMTL eine sehr ähnliche Präferenz wie die beiden Kontrollgruppen im obigen Vergleich, wohingegen Patienten mit linksseitiger Läsion (LMTL u. BMTL) ein ungeduldigeres Verhalten aufweisen (Abb. 12). Beim Vergleich dieser drei AHS-Gruppen ist der Unterschied statistisch nicht signifikant (Kruskal-Wallis Test für unabhängige Stichproben, $p = 0,084$).

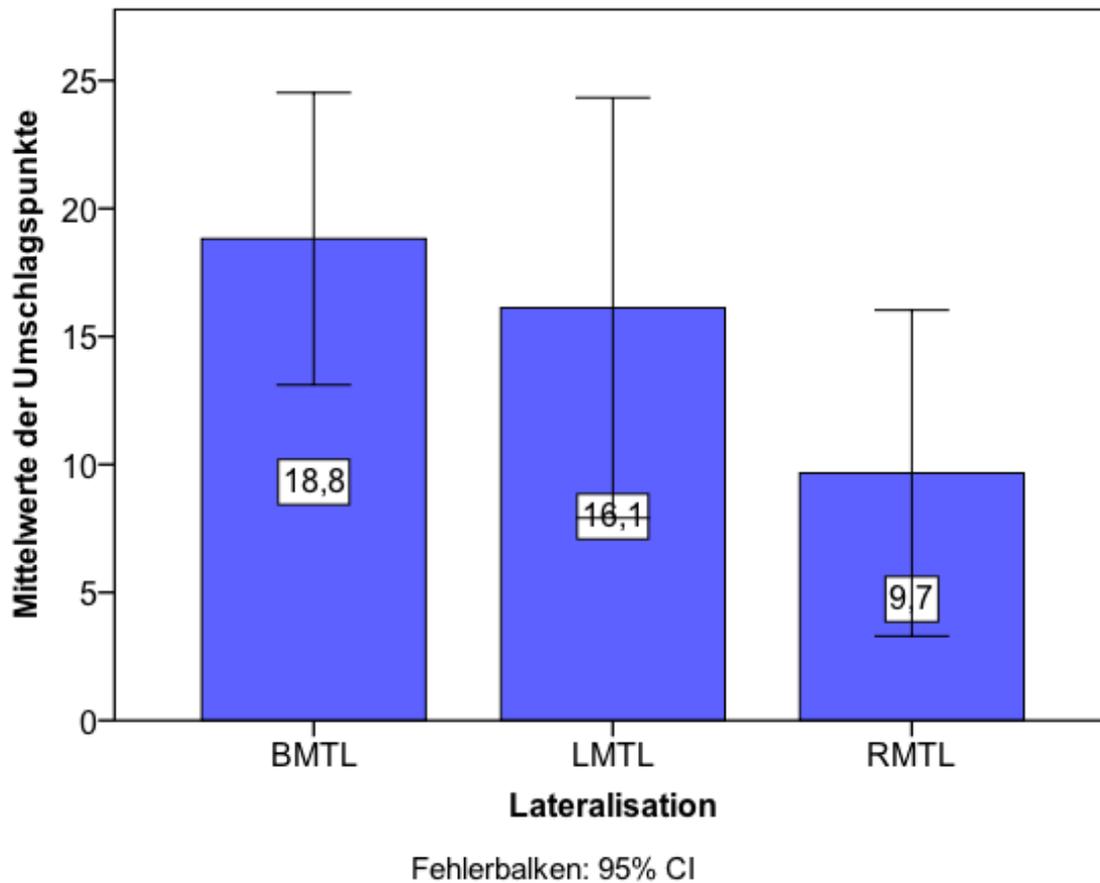


Abb. 12: Vergleich der mittleren Umschlagspunkte aus allen drei Zeitexperimenten innerhalb der Gruppe von AHS-Patienten.

Werden jedoch alle Patienten mit einer Läsion des linken Hippocampus (BMTL u. LMTL) zu einer Gruppe zusammengefasst (Abb. 13), so zeigt sich im Vergleich zu den RMTL-Patienten ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der Mittelwerte aus allen drei Zeitexperimenten (Mann-Whitney U-Test unabhängiger Stichproben, $p = 0,035$).

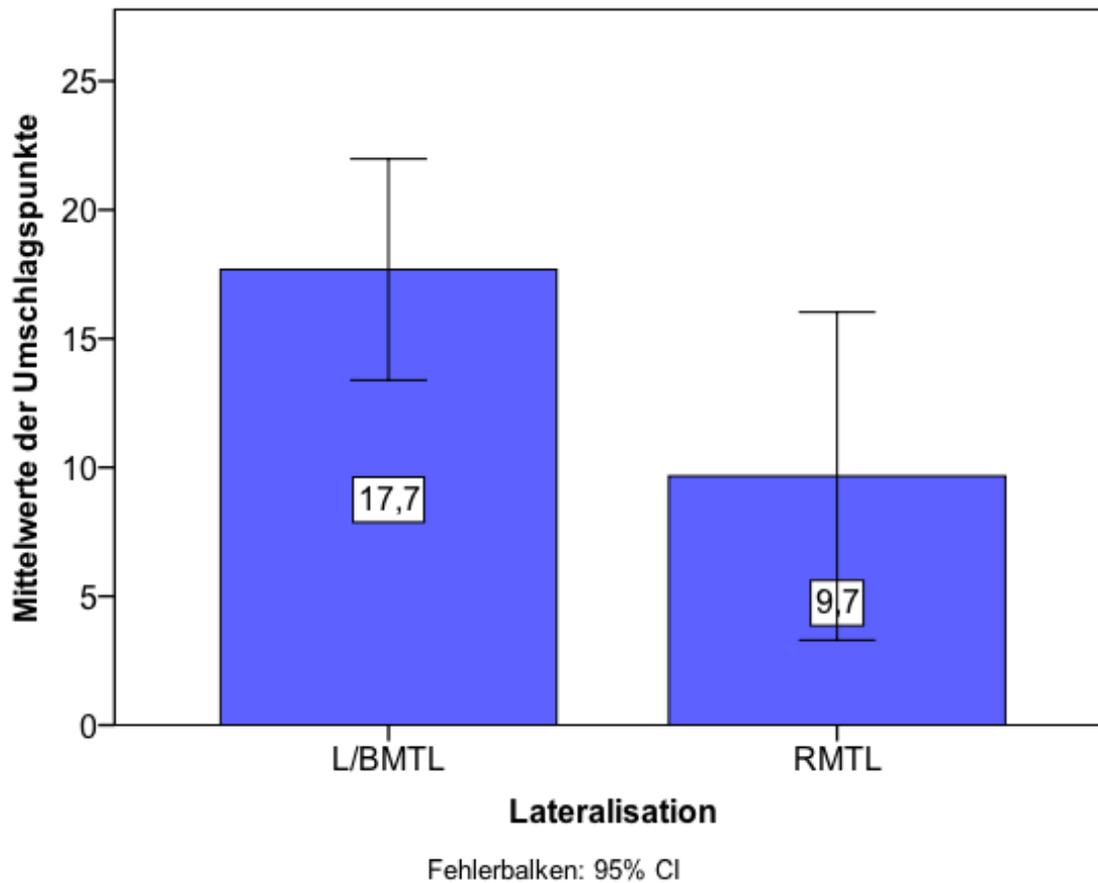


Abb. 13: Vergleich der mittleren Umschlagspunkte aus allen drei Zeitexperimenten, bezogen auf linksseitige Hippocampusläsionen innerhalb der AHS-Gruppe.

4.1.2 Zeitpräferenzen im Gruppenvergleich bei linksseitiger AHS

Nimmt man nun diese neue Gruppe von Patienten mit explizit linksseitiger Hippocampusläsion, so zeigt diese im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen ein signifikant ungeduldigeres Verhalten (Abb. 14). Dies trifft einerseits auf den Vergleich der Mittelwerte aus allen drei Zeitexperimenten zu (Kruskal-Wallis Test für unabhängige Stichproben, $p = 0,024$), andererseits auch auf die einzelnen Ergebnisse der ersten beiden Experimente (Experiment 1, $p = 0,015$, Experiment 2, $p = 0,044$). Nur für das dritte Experiment, bei dem als einziges keine sofortige Auszahlung zur Auswahl stand, ist der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant (Kruskal-Wallis Test für unabhängige Stichproben, $p = 0,124$).

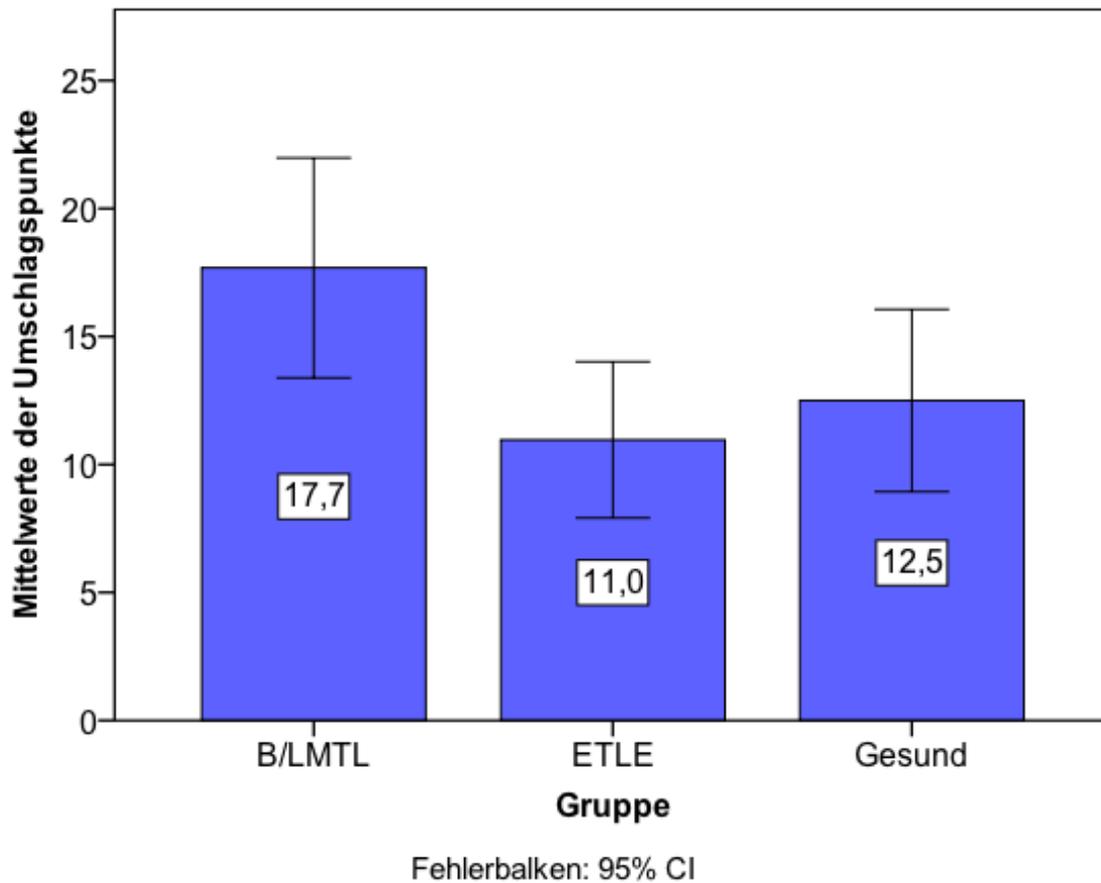


Abb. 14: Mittlere Umschlagspunkte aus allen drei Zeitexperimenten im Gruppenvergleich mit explizit linksseitiger Hippocampusläsion.

4.1.3 Zeitpräferenzen im Gruppenvergleich mit RMTL als Kontrollgruppe

Behandelt man Patienten mit rechtsseitiger AHS wie eine zusätzliche, dritte Kontrollgruppe, ergibt der Vergleich der Mittelwerte aus allen drei Zeitexperimenten ebenfalls einen signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich (Kruskal-Wallis Test für unabhängige Stichproben, $p = 0,037$) (Abb. 15).

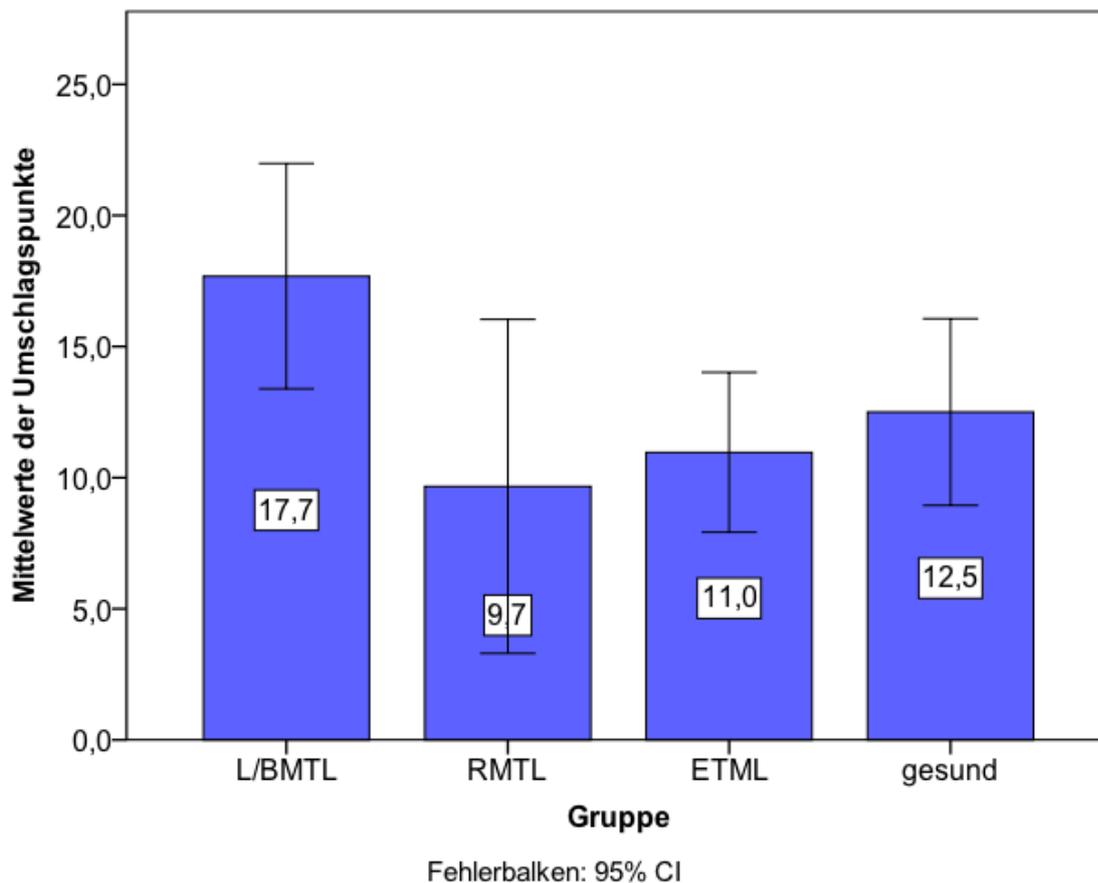


Abb. 15: Mittlere Umschlagspunkte aus allen drei Zeitexperimenten im Gruppenvergleich mit RMTL als zusätzliche Kontrollgruppe.

Bei Betrachtung der einzelnen Experimente zeigt sich allerdings nur für das Erste ein signifikanter Unterschied (Kruskal-Wallis Test für unabhängige Stichproben, $p = 0,04$), nicht aber für Experiment 2 ($p = 0,083$) oder Experiment 3 ($p = 0,094$).

4.2 Risikopräferenzen

Als Maß für die Risikopräferenz der einzelnen Gruppen dienten die Mittelwerte der Umschlagspunkte aus dem Risikoexperiment. Ein Vergleich der drei Gruppen miteinander ergibt eine sehr ähnliche Präferenz ohne einen signifikanten Unterschied (Abb. 16).

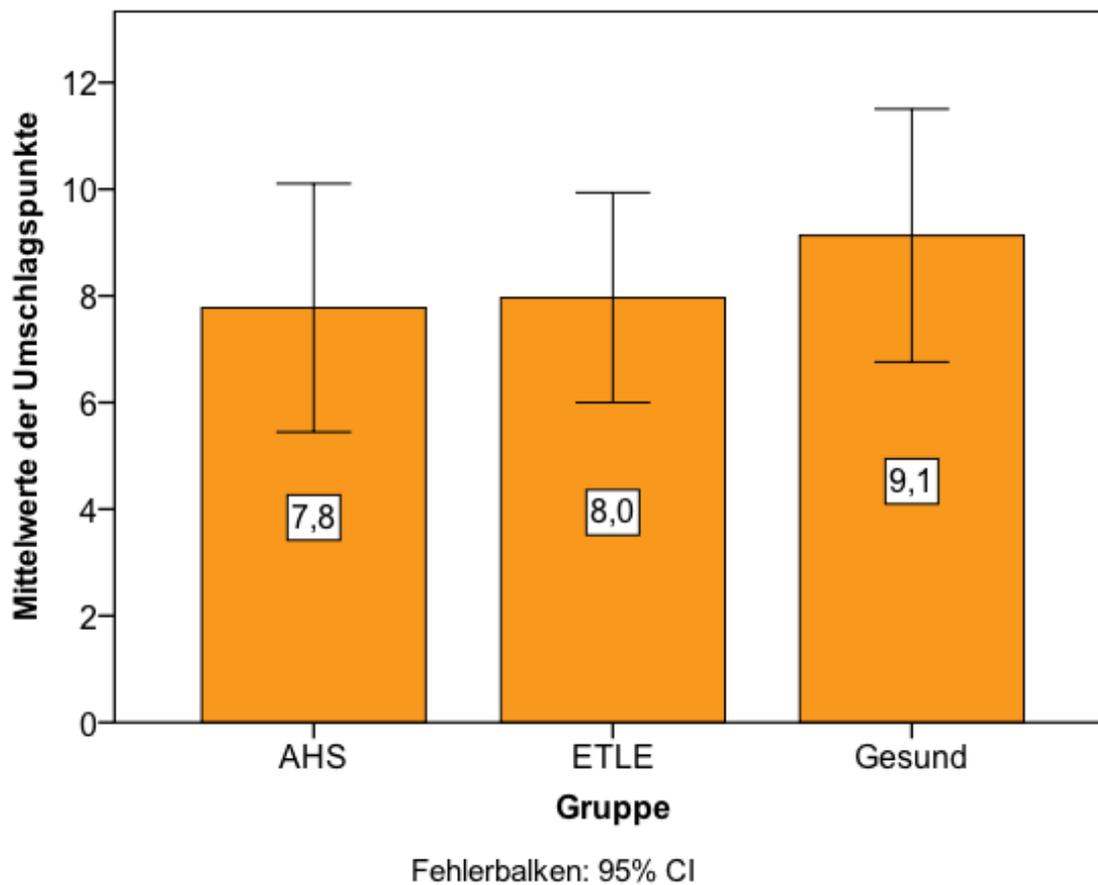


Abb. 16: Vergleich der Umschlagspunkte aus dem Risikoexperiment

Auch eine Betrachtung der Lateralisation macht in diesem Zusammenhang keinen signifikanten Unterschied aus, sodass der Einfluss einer allgemeinen Risikoaversion auf die Unterschiede im Verhalten bei den Zeitexperimenten zu vernachlässigen ist.

5. Diskussion

Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit linksseitiger Hippocampusklerose im Vergleich zu Patienten mit extratemporaler Epilepsie und gesunden Probanden ungeduldigeres Verhalten bei intertemporalen Entscheidungen aufweisen. Dieser Effekt wurde besonders bei Vorliegen einer unmittelbaren Belohnung deutlich und zeigt keinen Zusammenhang zu einer allgemeinen Risikoaversion. Die zentrale Hypothese, dass eine AHS Einfluss auf intertemporale Entscheidungen hat, konnte folglich mit Einschränkungen bestätigt werden. Zu diesen Einschränkungen zählen, dass der Effekt nur bei linksseitiger Läsion und Vorliegen einer unmittelbaren Belohnungsoption signifikant ist.

Intertemporale Entscheidungen beruhen, wie viele andere kognitive Prozesse auch, auf Zusammenspiel und Vernetzung vieler verschiedener Hirnstrukturen. Eine Störung in einer dieser Strukturen hat wiederum Einfluss auf das gesamte Netzwerk. Besonders eine epileptogene Läsion, wie die AHS, hat durch exzitotoxische Effekte der Anfälle, interiktale Entladungen sowie durch Deafferenzierung aufgrund des Neuronenverlustes weitreichende Auswirkungen über den eigentlichen Ort der Läsion hinaus (Chan et al., 1997; Hermann und Seidenberg, 1995). Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie in Zusammenhang mit diesen Effekten interpretiert. Dabei wird auf die drei bereits beschriebenen Teilprozesse einer intertemporalen Entscheidung (Prospektion, Bewertung und Selbstkontrolle) einzeln eingegangen, da die Ursache für ungeduldigeres Verhalten prinzipiell auf allen drei Ebenen liegen kann (Peters und Büchel, 2011).

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit lautete, ob eine Beeinträchtigung hippocampaler Funktion zu ungeduldigerem Verhalten bei intertemporalen Entscheidungen führt. Grundlage dieser Annahme war die nachgewiesene Assoziation von episodischen Zukunftsvorstellungen und damit verbundener hippocampaler Aktivität mit vermindertem DD (Benoit et al., 2011; Peters und Büchel, 2010a).

Die erhobenen Daten zeigen, dass sich AHS-Patienten unter bestimmten Voraussetzungen ungeduldiger im Vergleich zu den Kontrollgruppen verhielten. Dies würde zu der These passen, dass ein Defizit in der Vorstellung vom zukünftigen persönlichen Nutzen

der späteren Auszahlung jene als unattraktiver erscheinen lässt. Damit wird jedoch der Lateralisations-Effekt nicht geklärt. Zudem gibt es aktuelle Hinweise, dass episodische Zukunftsvorstellungen zwar intertemporale Entscheidungen beeinflussen, dafür aber nicht zwingend notwendig sind. Eine Studie mit dem bereits beschriebenen Patienten K.C. und weiteren Amnesiepatienten mit bilateraler Hippocampusläsion zeigte trotz Defiziten im episodischen Zukunftsdenken zukunftsorientiertes Entscheidungsverhalten und im Vergleich zu gesunden Probanden normales DD (Kwan et al., 2013). Die Patienten sind somit in der Lage, zukünftige Konsequenzen ihrer Handlungen zu berücksichtigen, obwohl sie keine Vorstellung ihrer persönlichen Zukunft besitzen. Als Erklärung dafür dient die Annahme, dass rein semantische Zukunftsvorstellungen und eine erhaltene Zeitperspektive für zukunftsorientiertes Handeln ausreichen (Kwan et al., 2013). Nyberg et al. (2010) lieferten in ihrer f-MRT Studie den Nachweis, dass der Bewusstseinszustand für subjektive Zeitwahrnehmung (Chronästhesie) unabhängig von hippocampaler Aktivität ist. Der Hippocampus ist vermutlich bei der mentalen Zeitreise allein für den Inhalt der Vorstellung und nicht für die zeitliche Wahrnehmung zuständig. Bei den intertemporalen Entscheidungsexperimenten dieser Studie und auch bei Kwan et al. (2013) war allein diese zeitliche Wahrnehmung und keine Konstruktion von episodischen Zukunftsszenarien erforderlich.

Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass die Ergebnisse von Benoit et al. (2011) und Peters und Büchel (2010a) eher einen modulierenden und keinen notwendigen Einfluss des Hippocampus auf intertemporale Entscheidungen zeigen. Diese Erkenntnis steht somit in keinem Widerspruch zu den Ergebnissen von Kwan et al. (2013), sondern es ist vielmehr anzunehmen, dass viele verschiedene Mechanismen zukunftsorientiertes Handeln ermöglichen und modulieren. Episodisches Zukunftsdenken ist folglich nur Teil eines redundanten Systems, welches auch funktionsfähig bleibt, wenn ein Teilmechanismus ausfallen sollte (Kwan et al., 2013).

Eine andere mögliche Erklärung für die Ergebnisse dieser Studie könnte der Einfluss einer AHS auf das Bewertungsnetzwerk sein. Der Hippocampus ist anatomisch und funktionell eng mit VS und OFC vernetzt (Thierry et al., 2000). Diese Interaktion des Hippocampus mit präfrontalen Bewertungsregionen wurde auch bei den Studien von

Benoit et al. (2011) und Peters und Büchel (2010a) beobachtet und war mit geduldigerem Verhalten assoziiert.

Vieles spricht dafür, dass Informationen aus dem Hippocampus in die Repräsentation des SW integriert werden und das Bewertungssignal dadurch modulieren (Boorman und Rushworth, 2009). Dieser Einfluss könnte bei einer AHS beeinträchtigt sein, da Projektionen zum präfrontalen Cortex aus der Region CA1 stammen, welche bei einer AHS einen besonders starken Zellverlust aufweist (Blümcke et al., 1999; Thierry et al., 2000). Niedrigere Bewertungssignale sind wiederum mit ungeduldigerem Verhalten bei intertemporalen Entscheidungen assoziiert (Ballard und Knutson, 2009). Ein Effekt, der allein auf fehlendem hippocampalen Input beruht, hätte sich allerdings auch bei den Patienten von Kwan et al. (2013) bemerkbar machen müssen. Bei einer AHS kommt es hingegen, neben der Deafferenzierung aufgrund von Zellverlust, auch zu Ferneffekten durch pathologische Entladungen, welche in besonderem Maße präfrontale Areale betreffen (Wieser, 2004). Diese Störsignale könnten somit, ähnlich wie bei der Studie von Giovagnoli (2001), die Funktionsweise des präfrontalen Bewertungsnetzwerkes beeinträchtigen und so zu ungeduldigerem Verhalten führen. Dazu würde auch der Effekt der Lateralisation passen. Genau wie in dieser Studie fand sich auch bei Giovagnoli (2001) eine signifikante Beeinträchtigung präfrontaler Funktion nur bei linksseitiger AHS.

Es gibt Hinweise, dass eine linksseitige TLE nicht nur auf neuropsychologischen, sondern auch auf metabolischer und struktureller Ebene mit mehr pathologischen Veränderungen einhergeht, als dies bei rechtsseitigem Ursprung der Fall ist. So fanden Jokeit et al. (1997) einen Glukosehypometabolismus des Frontallappens, welcher mit neuropsychologischen Defiziten assoziiert war vermehrt bei linksseitiger TLE. Auch Veränderungen in der weißen Substanz außerhalb der eigentlichen Läsion sind bei linksseitiger AHS umfassender ausgeprägt (Focke et al., 2008). Die genauen Ursachen hierfür sind bislang ungeklärt. Eine Vermutung ist, dass sich pathologische Entladungen aufgrund präexistierend linksseitig stärkerer Konnektivität bei linksseitiger Hemisphärendominanz besser ausbreiten können (Focke et al., 2008).

Der Einfluss einer AHS auf außerhalb der Läsion liegende Fasertrakte könnte in dem Zusammenhang auch eine Erklärung für die Ergebnisse dieser Studie liefern. In einer Untersuchung mit Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) konnten bei linksseitiger AHS ausgeprägte Veränderungen im Fasciculus uncinatus (FU) dargestellt werden (Schöne-

Bake et al., 2009). Dieser wiederum verbindet den Temporallappen mit dem OFC und wurde in einer anderen DTI-Studie mit vermindertem DD assoziiert (Olson et al., 2008). Eine beeinträchtigte Konnektivität in diesem Bereich könnte somit im Umkehrschluss zu ungeduldigerem Verhalten führen. In aktuellen Studien wird zunehmend ein Augenmerk auf den Zusammenhang von Zeitpräferenz mit der Konnektivität in den daran beteiligten neuronalen Netzwerken gerichtet. DTI- und f-MRT-Untersuchungen konnten belegen, dass strukturelle mit funktioneller Konnektivität korreliert, welche wiederum individuellen Unterschieden beim DD zugrunde liegt (Li et al., 2013; van den Bos et al., 2014).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Einfluss einer AHS auf die, für intertemporale Entscheidungen relevanten Bewertungsprozesse eine mögliche Interpretation für die Ergebnisse dieser Studie liefert. Vermutlich handelt es sich um ein Zusammenspiel aus Deafferenzierung, interiktalen Störsignalen und Fasertraktveränderungen. Letztere sind dabei nachweislich linksseitig deutlicher ausgeprägt und könnten folglich den Effekt der Lateralisation erklären.

Neben Prospektion und Bewertung ist Selbstkontrolle ein weiterer, wichtiger Mechanismus, welcher es ermöglicht, zukunftsorientiert zu handeln (Peters und Büchel, 2011). In verschiedenen Studien konnte bewiesen werden, dass die Implementierung von kognitiver Kontrolle auf präfrontaler Funktion beruht, sodass es sinnvoll erscheint, die Ergebnisse dieser Arbeit auch unter jenem Gesichtspunkt zu interpretieren (Figner et al., 2010; Hare et al., 2009).

Bei Betrachtung der einzelnen Zeitexperimente fällt auf, dass sich Patienten mit linksseitiger AHS im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen lediglich bei den Experimenten mit einer unmittelbaren Belohnung signifikant ungeduldiger Verhalten. Dies könnte als Hinweis gewertet werden, dass eine Beeinträchtigung der Selbstkontrolle zu diesem Verhalten beiträgt. Eine unmittelbare Belohnung stellt eine besondere Versuchung dar, sodass Entscheidungen in den ersten beiden Experimenten ein höheres Maß an Selbstkontrolle erforderten, als dies bei der Wahl zwischen zwei zeitlich verzögerten Optionen in Experiment 3 der Fall war. Zudem dürfte jene Differenzierung zwischen den Experimenten auf der Ebene von Bewertung und Prospektion weniger Relevanz haben, so dass dieser Effekt am ehesten dem Mechanismus von kognitiver Kontrolle zuzuschreiben ist.

In verschiedenen Untersuchungen stellte sich der linke DLPFC als ausschlaggebende Kontrollinstanz bei intertemporalen Entscheidungen heraus (Figner et al., 2010; Hare et al., 2009). Die Ausschaltung spezifisch des linken und nicht des rechten DLPFC mittels TMS führte in der Studie von Figner et al. (2010) zu ungeduldigerem Verhalten, sofern eine unmittelbare Belohnung zur Auswahl stand. Somit würde eine Beeinträchtigung dieser präfrontalen Funktion sowohl den Effekt der Lateralisation, als auch den Unterschied zwischen den einzelnen Zeitexperimenten in der vorliegenden Arbeit erklären. Tatsächlich konnte eine direkte anatomische und funktionelle Verbindung zwischen linkem DLPFC und linkem Hippocampus in einer DTI-Studie nachgewiesen werden (Takahashi et al., 2007). Folglich wäre eine Beeinträchtigung dieser Hirnstruktur durch das Vorliegen einer AHS nach den oben beschriebenen Mechanismen (Deafferenzierung, interiktale Störsignale, Fasertrakt Veränderungen) denkbar. Aktuelle f-MRT- und DTI-Studien belegen, dass strukturelle und funktionelle Konnektivität im linken DLPFC in direktem Zusammenhang mit individuellen Unterschieden im DD bzw. der Fähigkeit zur Selbstkontrolle stehen (Li et al., 2013; Hare et al., 2014; van den Bos et al., 2014). Hieraus ergibt sich die These, dass eine Beeinträchtigung des linken DLPFC und die daraus resultierend verminderte Fähigkeit zur Selbstkontrolle den Ergebnissen dieser Studie zugrunde liegen könnte.

Ein wichtiger limitierender Faktor der vorliegenden Arbeit ist, dass der Einfluss von Lateralisation keine Apriori-Hypothese war. Daraus ergibt sich eine, im Hinblick auf die einzelnen Untergruppen (BMTL, LMTL, RMTL), relativ geringe Fallzahl, da die Gruppe der AHS-Patienten ursprünglich nicht für den Zweck eines Seitenvergleiches rekrutiert wurde. Es bleibt somit offen, ob es sich bei dem beobachteten Effekt nicht um eine zufällige Verteilung innerhalb der Stichprobe handelte. Für eine Bestätigung der hier aufgestellten Hypothese wäre daher eine Untersuchung mit größerer Stichprobe für einen expliziten Seitenvergleich zwischen linksseitiger und rechtsseitiger AHS nötig. Weiterhin wäre es die Aufgabe zukünftiger Studien zu differenzieren, welche Teilbereiche präfrontaler Funktion durch eine AHS speziell bei intertemporalen Entscheidungen beeinträchtigt sind. Dazu wäre eine f-MRT-Untersuchung denkbar, um zu unterscheiden, ob Aktivitätsdefizite eher im Bewertungsnetzwerk (VS, vmPFC) oder im Bereich der Selbstkontrolle (DLPFC) vorliegen. Schließlich wäre es noch von Interesse herauszufinden, auf wel-

chem Mechanismus die Ferneffekte beruhen. Zu diesem Zweck würde ein Vergleich von präoperativem und postoperativem Verhalten wahrscheinlich aufschlussreich sein. Sollte die Ursache in interiktalen Störsignalen liegen, wären diese nach einer erfolgreichen Operation ausgeschaltet, sodass die Beeinträchtigung der Frontalhirnfunktion wie im WCST bei Hermann und Seidenberg (1995) aufgehoben wäre. Sollten jedoch strukturelle Veränderungen der Fasertrakte ursächlich sein, wären diese auch postoperativ vorhanden, sodass die Zeitpräferenz unbeeinflusst bliebe.

Unter Berücksichtigung der dargestellten Überlegungen lässt sich aus den erhobenen Daten folgendes Fazit ableiten:

Eine eingeschränkte hippocampale Funktion aufgrund einer AHS und damit verbundene mangelnde Fähigkeit zu episodischem Zukunftsdenken hat keinen signifikanten Einfluss auf intertemporale Entscheidungen. Dafür spricht die Tatsache, dass sich die Gruppe der AHS-Patienten als Ganzes nicht signifikant von den Vergleichsgruppen unterscheidet. Hinzu kommt, dass bei den vorliegenden Zeitexperimenten episodisches Zukunftsdenken nicht explizit gefordert wurde und dieses auch nachweislich für zukunftsorientiertes Entscheiden nicht zwingend notwendig ist (Kwan et al., 2013).

Die statistischen Ergebnisse dieser Studie zeigten jedoch ein signifikant ungeduldigeres Verhalten bei Patienten mit linksseitiger AHS beim Vorliegen einer unmittelbaren Belohnung. Mögliche Ursache für diesen Befund könnte die Beeinträchtigung präfrontaler Hirnfunktionen sein. Eine epileptogene Läsion wie die AHS führt zu Ferneffekten, welche besonders den präfrontalen Cortex betreffen und bei linksseitigem Ursprung wesentlich ausgeprägter auftreten. Somit könnten den Ergebnissen entweder eine Beeinträchtigung im Bewertungsnetzwerk oder ein Defizit der Selbstkontrolle zugrunde liegen. Es werden weitere Untersuchungen nötig sein, um den Effekt der Lateralisation zu bestätigen und zu differenzieren, welche präfrontale Teilfunktion explizit beeinträchtigt ist bzw. durch welchen Mechanismus diese Ferneffekte verursacht werden.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 31 Patienten mit einer mesialen Temporallappen Epilepsie (11 mit bilateraler Hippocampussklerose, 8 mit linksseitiger Hippocampussklerose, 12 mit rechtsseitiger Hippocampussklerose), 30 Patienten mit einer extratemporalen Epilepsie und 30 gesunde Probanden im Hinblick auf Unterschiede in der Zeitpräferenz untersucht. Dazu wurden Entscheidungsexperimente durchgeführt, bei denen die Wahl zwischen einer früheren, kleineren Belohnung und einer späteren, größeren Belohnung im Bezug auf verschiedene zeitliche Abstände getroffen werden musste. Um einen Einfluss von allgemeiner Risikoaversion zu prüfen, wurde zusätzlich ein Risikoexperiment durchgeführt.

Als Ergebnis zeigte sich, dass Patienten mit linksseitiger Hippocampussklerose beim Vorliegen einer sofortigen Belohnungsoption signifikant ungeduldigeres Verhalten aufweisen als die beiden Kontrollgruppen. Dabei ergab sich kein Hinweis für vermehrte Risikoaversion als Ursache. Prinzipiell können diesem Effekt verschiedene Mechanismen zugrunde liegen. Ein Mangel an episodischer Zukunftsvorstellung, wie in der Arbeitshypothese angenommen, scheint in Anbetracht der vorliegenden Einschränkungen (Signifikanz nur bei linksseitiger Läsion und Vorliegen einer sofortigen Auszahlung) und der Ergebnisse von Kwan et al. (2013) keinen zwingenden Einfluss auf intertemporale Entscheidungen zu haben.

Mögliche Interpretationen der erhobenen Daten liefert der Zusammenhang einer Hippocampussklerose mit präfrontaler Beeinträchtigung. Interiktale Störsignale und pathologische Veränderungen in präfrontalen Fasertrakten wurden besonders bei linksseitiger Hippocampussklerose vermehrt beobachtet (Giovagnoli, 2001; Hermann und Seidenberg, 1995; Schöne-Bake et al., 2009). Folglich könnte entweder die Unfähigkeit zur akkuraten Wertrepräsentation der zukünftigen Auszahlung (Bewertungsdefizit), oder die Unfähigkeit kognitive Kontrolle über eine nachteilige Entscheidungstendenz auszuüben (Selbstkontrolldefizit) zu ungeduldigerem Verhalten geführt haben. Um diese Hypothese zu untersuchen, werden die Durchführung bildgebender Studien, sowie ein Vergleich von prä-/postoperativen Zeitpräferenzen nötig sein.

7. Literaturverzeichnis

Addis DR, Wong AT, Schacter DL. Remembering the past and imagining the future: common and distinct neural substrates during event construction and elaboration. *Neuropsychologia* 2007; 45: 1363-1377

Addis DR, Schacter DL. The hippocampus and imagining the future: where do we stand? *Front Hum Neurosci* 2012; 5: 1-15

Alvarez P, Squire LR. Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 7041-7045

Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987; 316: 493-498

Arruda F, Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Villemure JG, Jones-Gotman M, Poulin N, Arnold DL, Oliver A. Mesial atrophy and outcome after amygdalohippocampectomy or temporal lobe removal. *Ann Neurol* 1996; 40: 446-450

Ballard K, Knutson B. Dissociable neural representations of future reward magnitude and delay during temporal discounting. *Neuroimage* 2009; 45: 143-150

Baulac M, De Grissac N, Hasboun D, Oppenheim C, Adam C, Arzimanoglou A, Semah F, Lehericy S, Clemenceau S, Berger B. Hippocampal developmental changes in patients with partial epilepsy: magnetic resonance imaging and clinical aspects. *Ann Neurol* 1998; 44: 223-233

Benoit RG, Gilbert SJ, Burgess PW. A neural mechanism mediating the impact of episodic prospection on farsighted decisions. *J Neurosci* 2011; 31: 6771-6779

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Marthorn GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676-685

Berns GS, Laibson D, Loewenstein G. Intertemporal choice – toward an integrative framework. *Trends Cogn Sci* 2007; 11: 482-488

Bjork JM, Momenan R, Hommer DW. Delay discounting correlates with proportional lateral frontal cortex volumes. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 710-713

Blümcke I, Beck H, Lie AA, Wiestler OD. Molecular neuropathology of human mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1999; 36: 205-223

Blümcke I, Becker AJ, Klein C, Scheiwe C, Lie AA, Beck H, Waha A, Friedl MG, Kuhn R, Emson P, Elger C, Wiestler OD. Temporal lobe epilepsy associated up-regulation of metabotropic glutamate receptors: correlated changes in mGluR1 mRNA and protein expression in experimental animals and human patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 1-10

Boorman ED, Rushworth MFS. Conceptual representation and the making of new decisions. *Neuron* 2009; 63: 721-723

Boyer P. Evolutionary economics of mental time travel? *Trends Cogn Sci* 2008; 12: 219-224

Buckner RL. The Role of the hippocampus in prediction and imagination. *Annu Rev Psychol* 2010; 61: 27-48

Carter CS, van Veen V. Anterior cingulate cortex and conflict detection: An update of theory and data. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2007; 7: 367-379

Chan S, Erickson JK, Yoon SS. Limbic system abnormalities associated with mesial temporal sclerosis: a model of chronic cerebral changes due to seizures. *Radiographics* 1997; 17: 1095-1110

Chang BS, Lowenstein DH. *Epilepsy*. *N Engl J Med* 2003; 349: 1257-1266

Cheung THC, Cardinal RN. Hippocampal lesions facilitate instrumental learning with delayed reinforcement but induce impulsive choice in rats. *BMC Neurosci* 2005; 6: 36

Dohmen TJ, Falk A, Huffman D, Sunde U. Are risk aversion and patience related to cognitive ability? *Am Econ Rev* 2010; 100: 1238-1260

Elger CE. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. In: Diener HC, Weimar C, Hrsg. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2012: 1-22

Engel J. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1996a; 26: 141-150

Engel J. Surgery for seizures. *N Engl J Med* 1996b; 334: 647-652

Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 4: 1313-1317

Fernandez G, Effenberger O, Vinz B, Steinlein O, Elger CE, Dohring W, Heinze HJ. Hippocampal malformation as a cause of familiar febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 909-917

Figner B, Knoch D, Johnson EJ, Krosch AR, Lisanby SH, Fehr E, Weber EU. Lateral prefrontal cortex and self-control in intertemporal choice. *Nat Neurosci* 2010; 13: 538-539

Fisher RS, Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Engel LJ. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 1701-1702

Focke NK, Yogarajah M, Bonelli SB, Bartlett PA, Symms MR, Duncan JS. Voxel-based diffusion tensor imaging in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Neuroimage* 2008; 40: 728-737

Giovagnoli AR. Relation of sorting impairment to hippocampal damage in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 2001; 39: 140-150

Green L, Fristoe N, Myerson J. Temporal discounting and preference reversals in choice between delayed outcomes. *Psychon Bull Rev* 1994; 1: 383-389

Green L, Myerson J. A discounting framework for choice with delayed and probabilistic rewards. *Psychol Bull* 2004; 130: 769-792

Gupta R, Duff MC, Denburg NL, Cohen NJ, Bechara A, Tranel D. Declarative memory is critical for sustained advantageous complex decision-making. *Neuropsychologia* 2009; 47: 1686-1693

Gutbrod K, Krouzel C, Hofer H, Müri R, Perrig W, Ptak R. Decision-making in amnesia: do advantageous decisions require conscious knowledge of previous behavioral choices? *Neuropsychologia* 2006; 44: 1315-1324

Haber SN, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neurosci* 2010; 35: 4-26

Hare TA, Camerer CF, Rangel A. Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. *Science* 2009; 324: 646-648

Hare TA, Hakimi S, Rangel A. Activity in dlPFC and its effective connectivity to vmPFC are associated with temporal discounting. *Front Neurosci* 2014; 8: 1-15

Hassabis D, Kumaran D, Vann SD, Maguire EA. Patients with hippocampal amnesia cannot imagine new experiences. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 1726-1731

Helmstaedter C. Effects of chronic epilepsy on declarative memory systems. *Prog Brain Res* 2002; 135: 439-453

Helmstaedter C, Elger CE. Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease? *Brain* 2009; 132: 2822-2830

Hermann B, Seidenberg M. Executive system dysfunction in temporal lobe epilepsy: effects of nociferous cortex versus hippocampal pathology. *J Clin Exp Neuropsych* 2008; 17: 809-819

Johnson A, van der Meer MA, Redish AD. Integrating hippocampus and striatum in decision-making. *Curr Opin Neurobiol* 2007; 17: 692-697

Jokeit H, Seitz RJ, Markowitsch HJ, Neumann N, Witte OW, Ebner A. Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 1997; 120: 2283-2294

Jungermann H, Pfister HR, Fischer F. *Die Psychologie der Entscheidung*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, 2010: 1-100

Kable JW, Glimcher PW. The neural correlates of subjective value during intertemporal choice. *Nature Neurosci* 2007; 10: 1625-1633

Kable JW, Glimcher PW. The neurobiology of decision: Consensus and controversy. *Neuron* 2009; 63: 733-745

Kable JW, Glimcher PW. An “as soon as possible” effect in human intertemporal decision making: behavioral evidence and neural mechanisms. *J Neurophysiol* 2010; 103: 2513-2531

Kim H, Yi S, Son EI, Kim J. Material-specific memory in temporal lobe epilepsy: effects of seizure laterality and language dominance. *Neuropsychology* 2003; 17: 59-68

King D, Spencer S. Invasive electroencephalography in mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1995; 12: 32-45

Kumaran D, Summerfield JJ, Hassabis D, Maguire EA. Tracking the emergence of conceptual knowledge during human decision making. *Neuron* 2009; 63: 889-901

Kwan D, Craver CF, Green L, Myerson J, Rosenbaum RS. Dissociations in future thinking following hippocampal damage: Evidence from discounting and time perspective in episodic amnesia. *J Exp Psychol-Gen* 2013; 142: 1355-1369

Li N, Ma N, Liu Y, He XS, Sun DL, Fu XM, Zhang X, Han S, Zhang DR. Resting-state functional connectivity predicts impulsivity in economic decision-making. *J Neurosci* 2013; 33: 4886-4895

Lieb JP, Dasheiff RM, Engel J Jr. Role of the frontal lobes in the propagation of mesial temporal lobe seizures. *Epilepsia* 1991; 32: 822-837

Liu Z, Mikati M, Holmes GL. Mesial temporal sclerosis: pathogenesis and significance. *Pediatr Neurol* 1995; 12: 5-16

Mariano TY, Bannermann DM, McHugh SB, Preston TJ, Rudebeck PH, Rudebeck SR, Rawlins JNP, Walton ME, Rushworth MFS, Baxter MG, Campbell TG. Impulsive choice in hippocampal but not orbitofrontal cortex-lesioned rats on a nonspatial decision-making maze task. *Eur J Neurosci* 2009; 30: 472-484

McClure SM, Laibson DI, Loewenstein G, Cohen JD. Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. *Science* 2004; 306: 503-507

McHugh SB, Campbell TG, Taylor AM, Rawlins JNP, Bannerman DM. A role for dorsal and ventral hippocampus in inter-temporal choice cost-benefit decision making. *Behav Neurosci* 2008; 122: 1-8

McKerchar TL, Green L, Myerson J, Pickford TS, Hill JC, Stout SC. A comparison of four models of delay discounting in humans. *Behav Process* 2009; 81: 256-259

Milner B. Effects of different brain lesions on card sorting. *Arch Neurol* 1963; 9: 90-100

Moscovitch M, Rosenbaum RS, Gilboa A, Addis DR, Westmacott R, Grady C, McAndrews MP, Levine B, Black S, Winocur G, Nadel L. Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *J Anat* 2005; 207: 35-66

Myerson J, Green L. Discounting of delayed rewards: models of individual choice. *J Exp Anal Behav* 1995; 64: 263-276

Nyberg L, Kim ASN, Habib R, Levine B, Tulving E. Consciousness of subjective time in the brain. *Proc Nat Acad Sci USA* 2010; 107: 22356-22359

Okuda J, Fujii T, Ohtake H, Tsukiura T, Tanji K, Suzuki K, Kawashima R, Fukuda H, Itoh M, Yamadori A. Thinking of the future and past: the roles of the frontal pole and the medial temporal lobes. *Neuroimage* 2003; 9: 1369-1380

Olson EA, Collins PF, Hooper CJ, Muetzel R, Lim KO, Luciana M. White matter integrity predicts delay discounting behavior in 9- to 23-year-olds: a diffusion tensor imaging study. *J Cogn Neurosci* 2009; 21: 1406-1421

Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatr* 1937; 38: 725-743

Peters J, Büchel C. Episodic future thinking reduces reward delay discounting through an enhancement of prefrontal-mediotemporal interactions. *Neuron* 2010a; 66: 138-148

Peters J, Büchel C. Neural representations of subjective reward value. *Behav Brain Res* 2010b; 213: 135-141

Peters J, Büchel C. The neural mechanisms of inter-temporal decision-making: understanding variability. *Trends Cogn Sci* 2011; 15: 227-239

Pochon JB, Riis J, Sanfey AG, Nystrom LE, Cohen JD. Functional imaging of decision conflict. *J Neurosci* 2008; 28: 3468-3473

Race E, Keane MM, Verfaellie M. Medial temporal lobe damage causes deficits in episodic memory and episodic future thinking not attributable to deficits in narrative construction. *J Neurosci* 2011; 31: 10262-10269

Rachlin H. Notes on discounting. *J Exp Anal Behav* 2006; 85: 425-435

Rajmohan V, Mohandas E. The limbic system. *Indian J Psychiatry* 2007; 49: 132-139

Rawlins JNP, Feldon J, Butt S. The effects of delaying reward on choice preference in rats with hippocampal or selective septal lesions. *Behav Brain Res* 1985; 15: 191-203

Samuelson PA. A note on measurement of utility. *Rev Econ Stud* 1937; 4: 155-161

Schacter DL, Addis DR, Buckner RL. Remembering the past to imagine the future: the prospective brain. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 657-661

Schöne-Bake JD, Faber J, Trautner P, Kaaden S, Tittgemeyer M, Elger CE, Weber B. Widespread affections of large fiber tracts in postoperative temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2009; 46: 569-576

Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Kopf und Neuroanatomie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006: 204-207

Scott R, King MD, Gadian DG, Neville BG, Conelly A. Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsion: a longitudinal MRI study. *Brain* 2003; 126: 2551-2557

Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1957; 20: 11-21

Squire LR, Stark CE, Clark RE. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci* 2004; 27: 279-306

Takahashi E, Ohki K, Kim DS. Diffusion tensor studies dissociated two fronto-temporal pathways in the human memory system. *Neuroimage* 2007; 34: 827-838

Tettenborn B, Bredel-Geissler AE, Krämer G. Die Epilepsien. In: Berlit P, Hrsg. *Klinische Neurologie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2001: 838-898

Thierry AM, Gioanni Y, Dégénétais E, Glowinski J. Hippocampo-prefrontal cortex pathway: anatomical and electrophysiological characteristics. *Hippocampus* 2000; 10: 411-419

Tulving E. Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol* 2002; 53: 1-25

Van den Bos W, Rodriguez CA, Schweitzer JB, McClure SM. Connectivity strength of dissociable striatal tracts predict individual differences in temporal discounting. *J Neurosci* 2014; 34: 10298-10310

Van Landingham KE, Heinz ER, Cavazos JE, Lewis DV. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann Neurol* 1998; 43: 413-426

Walker M, Chan D, Thom M. Hippocampus and human disease. In: Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J, Hrsg. The Hippocampusbook. Oxford New York: Oxford University Press, 2007: 769-812

Weinberger DR. A connectionist approach to the prefrontal cortex. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1993; 5: 241-253

Wieser HG. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Epilepsia 2004; 45: 695-714

8. Danksagung

Diese Arbeit wurde am Life & Brain Center unter Zusammenarbeit mit der Klinik und Poliklinik für Epileptologie und dem Center for Economics and Neuroscience der Universität Bonn durchgeführt. Mein besonderer Dank gilt Herrn **Prof. Dr. med. Bernd Weber**, unter dessen Leitung diese Arbeit angefertigt wurde. Zum einen für die Bereitstellung des Promotionsthemas, welches mir einen Einblick in diese spannende Schnittstelle aus Neurowissenschaft, Psychologie und Ökonomie ermöglichte, und zum anderen für die umfassende Betreuung und fortwährende Unterstützung.

Ein großes Dankeschön gilt auch all den **Patienten und Probanden**, welche bereit waren, an den Testungen teilzunehmen und sich dafür Zeit genommen haben. Ohne ihre Mitarbeit wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Ich danke meinem Zweitgutachter **Prof. Dr. R. Hurlemann** aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie.

Den Mitarbeitern des Life & Brain Centers danke ich für ihre Hilfsbereitschaft. In besonderem Maße möchte ich mich bei **Bettina Mahlow** für das Versenden der vielen Briefe und bei **Laura Schinabeck** für das Erstellen der Probanden-IDs bedanken.

Dr. Carlos Martinez Quesada danke ich für die Unterstützung bei der Recherche und Auswahl geeigneter Patienten. Ich bedanke mich bei dem Ambulanzteam und den Ärzten der epileptologischen Klinik für die Hilfe bei der Patientenrekrutierung. Ein spezielles Dankeschön gilt **Vera Marquardt** für ihren besonderen Einsatz, selbst im größten Durcheinander noch ein Zeitfenster für meine Untersuchungen einzurichten.

Einen großen Dank möchte ich **Anke Becker** von der Bonn Graduate School of Economics aussprechen. Sie hat mich an die Methoden der experimentellen Ökonomie herangeführt. Ich danke ihr für die Betreuung bei der Erstellung des z-Tree Fragebogens und

der anschließenden Auswertung der Daten – für ein offenes Ohr und Antwort auf meine vielen Fragen.

Auch den Mitarbeitern des CENs danke ich für ihre Hilfe. Mein Dank gilt besonders **Sabrina Strang** für Beantragung und Organisation der Probandengelder und **Holger Gerhardt** für seine außerordentliche Hilfsbereitschaft und Expertise bei der Programmierung von z-Tree. תודה רבה (toda raba)!

Ich danke **Julian Dornbusch**, der mir stets Mut zugesprochen und mich in allen Phasen dieser Arbeit liebevoll begleitet und bestärkt hat.

Meinen Eltern bin ich zutiefst dankbar für all ihre Unterstützung und Förderung – für die Möglichkeit, Medizin zu studieren und meine Promotion durchführen zu können.