

Studienprotokoll Version 8 08.04.2013

Erforschung neuer Marker in der Prognose des Verlaufs der Gedächtnisstörung bei leichter kognitiver Störung und Temporallappenepilepsie

Ein Forschungsprojekt mit Unterstützung des Wissenschaftsfonds FWF Österreich
Projekt-Kennnummer: KLI 12-B00

Studienleiter: Prof. Dr. Mag. Eugen Trinka

Mitwirkende:

Dr. Priv. Doz. Wolfgang Staffen – Universitätsklinik für Neurologie, Salzburg
Prof. Dr. Mag. Andreas Uhl – Fachbereich Computerwissenschaften, Universität Salzburg
Dipl.-Ing. Mag. Dr. Yvonne Höller – Universitätsklinik für Neurologie, Salzburg
Dipl.-Ing. Michael Gschwandtner - Fachbereich Computerwissenschaften, Universität Salzburg
Dipl.-Ing. Michael Liedlgruber - Fachbereich Computerwissenschaften, Universität Salzburg
Dr. Iris Unterberger – Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck
Dr. Harald Zauner – Rehabilitationszentrum Großmain
Dr. Judith Dobesberger - Universitätsklinik für Neurologie, Salzburg
Dr. Julia Höfler - Universitätsklinik für Neurologie, Salzburg
Dr. Annemarie Plaschg - Universitätsklinik für Neurologie, Salzburg
Dr. Markus Leitinger - Universitätsklinik für Neurologie, Salzburg
Dr. Titus Moroder - Universitätsklinik für Neurologie, Salzburg
Dr. Susanne Grinzinger - Universitätsklinik für Neurologie, Salzburg
Dr. Daniela Huber - Universitätsklinik für Neurologie, Salzburg
Dr. Alexandra Rohrer - Universitätsklinik für Neurologie, Salzburg
Dr. Georgi Kuchukhidze - Universitätsklinik für Neurologie, Salzburg
Dr. Gudrun Kalss – Universitätsklinik für Neurologie, Salzburg
Dr. Martin Scherr - Universitätsklinik für Neurologie, Salzburg
Mag. Elisabeth Schmid - Universitätsklinik für Neurologie, Salzburg
Aljoscha Thomschewski – Universitätsklinik für Neurologie, Salzburg
Kevin Butz – Universitätsklinik für Neurologie, Salzburg

Forschungsstätten: Universitätsklinik für Neurologie, Christian Doppler Klinik, Paracelsus med.
Privatuniversität Salzburg
Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Hintergrund und Überblick

In dieser Studie soll nach einem gemeinsamen Muster der Gedächtnisstörung bei Temporallappen-Epilepsie (TLE) und leichter kognitiver Störung (LKS) gesucht werden. Dies soll zum besseren Verständnis der Mechanismen der Beeinträchtigung sowie zu einer besseren Prognosefeststellung führen.

Die Gedächtnisschwäche führt bei der TLE wie auch bei der LKS zu einer geringeren Lebensqualität. Besonders bei Patienten mit subjektiv berichteter Beeinträchtigung aber unauffälligen Standardtestverfahren ist die Gedächtnisstörung schwer erfassbar. Dies ist bei frühen Formen der LKS und der TLE der Fall. Allerdings können diese nicht objektivierbaren Gedächtnisprobleme mit Hilfe von bildgebenden Verfahren und neurophysiologischen Untersuchungen identifiziert werden. Daraus leiten wir die beiden Hauptziele und Methoden der Studie ab:

1. Wir suchen nach einem gemeinsamen Muster der Gedächtnisstörung bei TLE und LKS, was zum besseren Verständnis der Mechanismen der Beeinträchtigung führen soll. Hierfür werden bei beiden Patientengruppen zwei neuropsychologische Untersuchungen, zwei Elektroenzephalogramm (EEG)-Untersuchungen und eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt. Die erste neuropsychologische Untersuchung findet zu Beginn statt, die zweite 18 Monate später. Die EEG- und MRT- Untersuchungen werden zu Beginn der Studie durchgeführt. Während der EEG-Untersuchungen wird jeweils eine Ruhe Ableitung durchgeführt und es werden Gedächtnisaufgaben gelöst. Beim ersten EEG-Termin wird eine Liste von Wörtern gelernt, dann sehen die Probanden eine Filmsequenz, und dann werden sie gebeten, sich an die gelernten Wörter zu erinnern. Der zweite Termin findet zwei Wochen später statt. Bei der zweiten EEG-Untersuchung wird die Erinnerung an die Wortliste noch einmal getestet und es gibt eine Reihe von Fragen zur gesehenen Filmsequenz. Die MRT-Untersuchung wird einmalig durchgeführt.

2. Die Prognosefeststellung des Verlaufs der Gedächtnisstörung soll verbessert werden. Hierfür soll anhand der zweiten neuropsychologischen Untersuchung (18 Monate nach Beginn) der Verlauf der Gedächtnisstörung dokumentiert werden.

In dieser Studie werden 20 Patienten mit subjektiven Gedächtnisbeschwerden, 20 Patienten mit LKS, 20 Patienten bei der Erstdiagnose von TLE (nach den ersten 1-2 Anfällen) und 20 Patienten mit einer chronischen TLE mit Pharmakoresistenz untersucht. Zusätzlich wird eine Gruppe von Kontrollpersonen untersucht, die hinsichtlich Alter, Geschlecht und sozialem Umfeld den Patientengruppen ähneln sollen. Weiters werden 20 gesunde Kontrollpersonen im Vorfeld der Studie nur an den EEG-Untersuchungen teilnehmen, um die verwendeten Paradigmen (die Wortlisten und Fragen) zu evaluieren.

Die Daten aus den EEG- und MRT Untersuchungen der Patienten werden mit mathematischen/informatischen Techniken verarbeitet und mit nicht-parametrischer Einzelsubjektstatistik, Klassifikationsverfahren und Regressionsanalysen evaluiert. Die Kennzahlen (mathematische Berechnungen, Algorithmen) wurden aufgrund vorliegender Evidenz für prognostische oder diagnostische Validität in einer der beiden Störungen ausgewählt. Diese aufwändigen Berechnungen erfolgen in Zusammenarbeit mit dem Fachbereich Computerwissenschaften der Universität Salzburg.

Die PatientInnen und die gesunden Kontrollpersonen werden in Salzburg und Innsbruck rekrutiert (20 TLE PatientInnen aus Innsbruck). Die Untersuchungen erfolgen alle in Salzburg. Die Reisespesen für die drei Reisen von Innsbruck nach Salzburg werden den TeilnehmerInnen refundiert (Pauschalbetrag für Anreise und Rückfahrt mit Zug& Bus ab Innsbruck).

Ziele und Strategien

ZIEL 1: Wir suchen nach einem gemeinsamen Muster hinsichtlich der Gedächtnisstörung bei TLE und LKS, was zum besseren Verständnis der Mechanismen der Beeinträchtigung führen soll.

Strategie: Hierfür werden bei beiden Patientengruppen zwei neuropsychologische Untersuchungen, zwei Elektroenzephalogramm (EEG)-Untersuchungen und eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt. Die erste neuropsychologische Untersuchung findet zu Beginn statt, die zweite 18 Monate später. Die EEG- und MRT-Untersuchungen werden zu Beginn der Studie durchgeführt. Während der EEG-Untersuchungen wird jeweils eine Ruhe Ableitung durchgeführt und es werden Gedächtnisaufgaben gelöst. Beim ersten EEG-Termin wird eine Liste von Wörtern gelernt, dann sehen die Probanden eine Filmsequenz, und dann werden sie gebeten, sich an die gelernten Wörter zu erinnern. Der zweite Termin findet zwei Wochen später statt. Bei der zweiten EEG-Untersuchung wird die Erinnerung an die Wortliste noch einmal getestet und es gibt eine Reihe von Fragen zur gesehenen Filmsequenz. Die MRT-Untersuchung wird einmalig durchgeführt.

ZIEL 2: Die Prognosefeststellung des Verlaufs der Gedächtnisstörung soll verbessert werden.

Strategie: Hierfür soll anhand der zweiten neuropsychologischen Untersuchung (18 Monate nach Beginn) der Verlauf der Gedächtnisstörung dokumentiert werden.

Zeitraum: 2011-2014

Rekrutierung für 18 Monate, Follow-ups für 18 Monate.

Auswertungen / Entwicklung der Analyseinstrumente: Laufend.

Ein- und Ausschlusskriterien und Anzahl der Teilnehmer:

Gesamt-Anzahl Teilnehmer: 180

davon PatientInnen: 80

- davon Temporallappen-Epilepsie-PatientInnen: 40
 - davon frühe Epilepsie (nach den ersten 1-2 Anfällen): 20
 - davon Epilepsie mit chronischem Verlauf und Pharmakoresistenz: 20
- davon PatientInnen mit leichter kognitiver Störung: 40
 - davon mit rein subjektiven Beschwerden und Gedächtnisleistung 1 Standardabweichung unter der Norm – Stufe 2 auf der „global deterioration scale for aging and dementia" (Reisberg et al., 1982): 20
 - davon leichte kognitive Störung - Stufe 3 auf der „global deterioration scale for aging and dementia" (Reisberg et al., 1982), diagnostiziert mittels CERAD laut Petersen et al. (1999): 20
 -

davon gesunde Kontrollpersonen: 100

- davon Vorstudie: 20
- davon Kontrollgruppe: 80 nicht genetisch verwandte Angehörige oder Freunde der PatientInnen oder Studienteilnehmer welche unter den Studierenden der Universität Salzburg oder in Vereinen rekrutiert werden.

Alter:

18 bis 100 Jahre für PatientInnen mit Temporallappen-Epilepsie

18 bis 80 Jahre für Kontrollpersonen,

50 bis 100 Jahre für PatientInnen mit leichter kognitiver Störung;

Ausschlusskriterien für Probanden: andere neurologische Erkrankungen als Temporallappenepilepsie und leichte kognitive Störung, fehlende Einsichts- und Urteilsfähigkeit.
Ausschlusskriterien für gesunden Kontrollpersonen: kognitive Beeinträchtigung;
Um zu prüfen, ob eine etwaige kognitive Beeinträchtigung vorliegt, wird zu Beginn ein kurzes Screeningverfahren (MoCA, Version 7, Nasreddine 2004) durchgeführt. Wird eine Person aus der Studie ausgeschlossen, erfolgt eine weitere medizinische Abklärung an der Universitätsklinik für Neurologie (im Rahmen der Gedächtnisambulanz).

Rekrutierung:

Universitätsklinik für Neurologie Salzburg: alle Patienten mit leichter kognitiver Störung und 20 Epilepsie Patienten sowie die dazugehörigen Kontrollpersonen.

Des Weiteren wird ein Handout zur Rekrutierung von Kontrollpersonen in Vereinen und an Studierende der Bildungsinitiative „Universität 55-PLUS“ der Universität Salzburg verteilt.

Universitätsklinik für Neurologie Innsbruck: 20 Epilepsie-Patienten sowie die dazugehörigen Kontrollpersonen.

Ethische Aspekte:

Dieser Studienplan wurde bei der Ethikkommission des Landes Salzburg eingereicht und genehmigt (E1429 vom 19.10.2011) und wurde auch bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Innsbruck eingereicht und genehmigt (Studienkennzahl UN4591 Sitzungsnummer 309/4.11). Die Aufklärung erfolgt laut Aufklärungsbögen.

Versicherung:

Eine Versicherung (Personenschadensversicherung) wurde mit der Zürich Versicherungsgesellschaft abgeschlossen (Polizze Nr. 07249011-8).

Zufallsbefunde:

Sollten durch die Untersuchungen, die rein für Studienzwecke durchgeführt werden, Zufallsbefunde entstehen, so wird der aufklärende Arzt den Studienteilnehmer darüber informieren und gegebenenfalls weitere Schritte (Diagnostik, Behandlung) einleiten.

Studienabbruch:

Einzelne Patienten haben jederzeit das Recht, Ihre Teilnahme an der Studie zu beenden. Für die Studie selbst gibt es keine Gründe für einen frühzeitigen Abbruch.

Untersuchungen:

Neuropsychologische Diagnostik: Nur standardisierte Tests werden verwendet.

Zusätzlich wird der Konsum von Genussmitteln (Koffein, Alkohol, Nikotin) erfragt, da auch dies eine Auswirkung auf das Gedächtnis haben kann.

Bei gesunden Kontrollpersonen wird zu Beginn der neuropsychologischen Diagnostik ein kurzes Screeningverfahren (MoCA) durchgeführt. Ein kurzfristiger Ausschluss aus der Studie nach Durchführung dieser Voruntersuchung ist daher möglich.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Testbatterie für die Neuropsychologische Diagnostik.

Tabelle 1: Testbatterie Neuropsychologische Diagnostik

Konstrukt	Verwendete Testverfahren
Screeningverfahren	MoCA (bei Kontrollpersonen)
Demographie, Ätiologie, Krankheitsbild, Lebensqualität	bei Epilepsie: gekürzter PESOS MCI: adaptierter, gekürzter PESOS
Offene Fragen Konsum von Genussmitteln: (Kaffee, Alkohol, Tee, Nikotin)	Was, wie oft, wie viel?
Intelligenz	MWT-B (HAWIE) WIE-Subtest: Mosaiktest, Matrizentest
Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen	TAP geteilte Aufmerksamkeit (crossmodal, unimodal visuell) TAP Flexibilität RWT (semantisch-kategorial und formallexikalisch)
Gedächtnis	VLMT DCS II Digit span jeweils vorwärts und rückwärts aus Wechsler Corsi-Block-Tapping-Test aus dem Wiener Testsystem (WTS)
Selbsteinschätzung Depression Gedächtnisbeschwerden	BDI II MFQ

EEG: Das EEG-System von BrainVision mit 32 Kanälen wird verwendet. Zu Beginn wird bei jeder EEG-Untersuchung eine Ruheableitung vorgenommen. Insgesamt werden zwei Lernparadigmen und zwei Abrufparadigmen in die Studie inkludiert. Beim ersten Termin wird eine Wortliste gelernt, wobei die Teilnehmer immer Wortpaare lernen und dabei dazu angeleitet werden, sich einen Zusammenhang zwischen dem Wortpaar auszudenken und diesen auszusprechen. Dann sehen die Teilnehmer einen kurzen Film zum Thema Alzheimer-Demenz. Dann wird die Wortliste abgefragt, d.h. eines der beiden Wörter wird präsentiert und die Teilnehmer werden dazu aufgefordert, das zweite Wort zu nennen bzw. „vergessen“ zu sagen. Eine EEG-Assistenz schreibt mit, ob die Wörter richtig genannt werden. Nach jeder solchen Abfrage erhalten die Teilnehmer noch einmal die Möglichkeit, das zweite Wort unter drei zur Wahl stehenden Wörtern wiederzuerkennen. Bei einem zweiten Termin, zwei Wochen später, wird noch einmal eine EEG-Untersuchung mit einer Ruhe-Ableitung, der Abfrage der Wortliste sowie einer Reihe von Fragen zum Film durchgeführt.

MRT: Ein MRT-Protokoll wird bei einem Magnetresonanztomographen mit 3 Tesla durchgeführt. Es wird eine strukturelle und funktionelle Aufnahme vorgenommen.

Untersuchungen - Zeitpunkte:

1. Der erste Untersuchungstermin umfasst die neuropsychologische Diagnostik und den ersten Teil der EEG-Untersuchungen.
2. Der zweite Untersuchungstermin erfolgt 2 Wochen nach dem ersten Untersuchungstermin und umfasst den zweiten Teil der EEG-Untersuchungen sowie das MRT.

3. Der dritte Untersuchungstermin, 18 Monate nach dem ersten Untersuchungstermin stellt die Follow-up Untersuchung dar und umfasst eine Wiederholung der neuropsychologischen Diagnostik wie zum ersten Untersuchungstermin.

Untersuchungen – Orte:

Alle Untersuchungen werden in Salzburg durchgeführt.

Auswertung – Methoden:

Für die Auswertung werden Regressionsanalysen, Klassifikationsanalysen und moderne Einzelsubjektstatistiken herangezogen. Die Bilddaten werden Gegenstand der Entwicklung neuer Analysemethoden sein.

Mitwirkende - Aufgaben:

Prof. Dr. Mag. Eugen Trinka – Leitung der Studie; Koordination der Rekrutierung und Aufklärung Epilepsie-Patienten.
Dr. Priv. Doz. Wolfgang Staffen – Koordination der Rekrutierung und Aufklärung Patienten mit leichter kognitiver Störung
Prof. Dr. Mag. Andreas Uhl – Leitung Auswertung der medizinischen Bilddaten (MRI)
Dr. Mag. Yvonne Höller – Allgemeine Koordinationsaufgaben, Kommunikation und Datenaustausch mit dem Fachbereich Computerwissenschaften, Koordination und Durchführung der EEG-Untersuchungen, Analyse der EEG-Daten
Dipl.-Ing. Michael Gschwandtner – Analyse der medizinischen Bilddaten (MRI)
Dipl.-Ing. Michael Liedlgruber – Analyse der medizinischen Bilddaten (MRI)
Dr. Iris Unterberger – Rekrutierung der Epilepsiepatienten an der Universitätsklinik für Neurologie Innsbruck
Dr. Harald Zauner – Bewertung und Analyse der neuropsychologischen Daten
Mag. Elisabeth Schmid – Neuropsychologische Diagnostik
Aljoscha Thomschewski und Kevin Butz – Allgemeine Koordinationsaufgaben sowie Durchführung der EEG- Untersuchungen
Aufklärung und Rekrutierung in Salzburg: Dr. Julia Höfler, Dr. Annemarie Plaschg, Dr. Judith Dobesberger, Dr. Markus Leitinger, Dr. Martin Scherr, Dr. Titus Moroder, Dr. Susanne Grinzinger, Dr. Daniela Huber, Dr. Alexandra Rohracher, Dr. Giorgi Kuchukhidze und Dr. Gudrun Kalss

Datenmanagement:

Alle Daten werden an der Universitätsklinik für Neurologie, Salzburg erhoben und gespeichert. Die Verarbeitung der Daten erfolgt in pseudonymisierter Form. Die MRT-Daten werden pseudonymisiert an das Team am Fachbereich Computerwissenschaften der Universität Salzburg weitergegeben.

Datenschutz:

Nur die Untersucher, aufklärende und behandelnde Ärzte haben Einsicht in die personenbezogenen Daten. Diese Untersucher, aufklärende und behandelnde Ärzte unterliegen der Schweigepflicht gemäß der lokalen Bestimmungen an der Universitätsklinik. Nur die pseudonymisierten (d.h. mit Code versehenen) Daten werden zur Analyse weitergegeben.

Qualitätssicherung der Daten:

Plausibilitätsüberprüfungen der Daten mit statistischen Methoden sollen die Qualität und Korrektheit gewährleisten.

Berichterstattung:

Die Ergebnisse werden in wissenschaftlichen Fachzeitschriften mit Peer-Review publiziert und an wissenschaftlichen Kongressen vorgestellt.

Das Studienteam wird sich in regelmäßigen Abständen (ca. 2 Monate) treffen um den Fortschritt der Arbeiten zu besprechen.

Der Fortschritt der Studie bzw. deren Ergebnisse werden auch an den FWF (Förderer der Studie) berichtet.