



ONLINE ERSCHIENEN AM 07.01.2020

Epilepsie und Kognition

Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. med. Christoph Baumgartner, Wien

Zusammenfassung

Patienten mit Epilepsie leiden häufig an kognitiven Einschränkungen. Zu den wichtigsten Ursachen zählen strukturelle Läsionen, klinische und demografische Faktoren und nicht zuletzt die eingesetzten Antiepileptika. Die kognitiven Defizite können bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorliegen und manifestieren sich häufig in Form von Müdigkeit, Lernschwierigkeiten und Lethargie.

An der Entwicklung und Progression kognitiver Defizite sind intrinsische wie extrinsische Faktoren beteiligt, von denen sich manche bei rechtzeitiger Kenntnis günstig beeinflussen lassen. Dazu gehören die Technik der Epilepsiechirurgie sowie die Wahl des richtigen Medikamentes. Die Medikamentengesamtlast spielt in diesem Zusammenhang eine große Rolle und lässt sich durch den Einsatz beziehungsweise die Kombination von Wirkstoffen mit günstigerem Nebenwirkungsprofil verringern.

Nicht zuletzt führen kognitive Defizite bei den Betroffenen vielfach auch zu Einschränkungen der sozialen Interaktionsfähigkeiten, was eine Verschlechterung der Lebensqualität zur Folge hat.

Lernziele

Am Ende dieser Fortbildung ...

- kennen Sie die möglichen Ursachen für kognitive Defizite bei Epilepsiepatienten,
- können Sie kognitive Phänotypen identifizieren,
- kennen Sie den Verlauf kognitiver Defizite und einflussnehmende Faktoren,
- haben Sie Kenntnis über die Nebenwirkungen von Antiepileptika auf die kognitive Leistung,
- kennen Sie die Auswirkungen verschiedener Techniken der Epilepsiechirurgie auf die kognitive Leistung.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Videovortrag (Webcast) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. **Die Teilnahme ist kostenfrei.**

Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: **www.cme-kurs.de**

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de

Mit freundlicher Unterstützung von
DESITIN ARZNEIMITTEL, Hamburg

Einleitung

Die Ergebnisse des „Epilepsy and Cognitive Function Survey“, einer großen europäischen Untersuchung des International Bureau for Epilepsy aus dem Jahr 2004, zeigen, dass beinahe jeder zweite Mensch mit Epilepsie Probleme hat, etwas Neues zu lernen, und glaubt, nicht schnell genug denken zu können. Fast 60 % der Befragten fühlte sich regelmäßig schläfrig oder müde. [1]

Zwei von drei Patienten sahen sich durch ihre Therapie an der Ausübung von Aktivitäten oder dem Erreichen von Zielen gehindert. Mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer assoziierte einen Zusammenhang zwischen ihren Störungen und ihrer Epilepsiemedikation, wobei 42 % der Befragten einräumten, dass ihre kognitiven Einschränkungen vermutlich eine Kombination mehrerer Effekte seien. Wenn man Patienten befragt, welche Nebenwirkungen sie am ehesten vermeiden würden, wenn sie ihre Behandlung selbst steuern könnten, nennen diese vor allem Müdigkeit, Gedächtnisprobleme und Lustlosigkeit. [1]

Ursachen für kognitive Beeinträchtigungen

Zu den wesentlichen Ursachen für kognitive Beeinträchtigungen zählen nach einer Arbeit von Christian Elger und Christoph Helmstaedter [1] morphologische Faktoren, [2] klinische und demographische Faktoren und [3] funktionelle Faktoren.

Bei den morphologischen Faktoren unterscheidet man zwischen stabilen und progressiven Gehirnläsionen und der Epilepsiechirurgie, die letztendlich eine artifiziell gesetzte strukturelle Läsion darstellt. [2] Bei den klinischen und demografischen Faktoren stellt das Alter zu Beginn der Epilepsie einen der wichtigsten Fak-

toren dar. Der Zeitpunkt in der Entwicklung des Patienten, an dem die Epilepsie auftritt, entscheidet darüber, wie und ob Reorganisation und Plastizität einsetzen können. Weitere wesentliche Faktoren sind die Lateralisation und Topografie der epileptogenen Läsion, die Erkrankungsdauer und das Geschlecht. Zu den funktionellen Faktoren, die eine kognitive Beeinträchtigung hervorrufen können, gehören die Medikation, eine allfällige psychiatrische Komorbidität, die Anfälle und möglicherweise interiktale epileptiforme Entladungen.

Neu diagnostizierte Epilepsien

Es gibt mehrere Untersuchungen, die der Frage nachgehen, ob bereits bei Erkrankungsbeginn und noch vor Beginn der Therapie bei Epilepsiepatienten kognitive Defizite vorliegen können. Im Rahmen einer umfassenden Metaanalyse von Witt und Helmstaedter wurden die Daten verfügbarer Studien über therapie-naive Patienten mit Epilepsie zusammengeführt. [3]

In den meisten Studien konnten in unterschiedlichen Domänen, insbesondere in den Bereichen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Exekutivfunktionen, Beeinträchtigungen identifiziert werden. Neu diagnostizierte und behandelte Epilepsien sind jedoch nicht unmittelbar mit neu aufgetretenen Epilepsien identisch. Die Erkrankungsdauer vor Diagnosestellung in der vorgestellten Metaanalyse war demgemäß sehr unterschiedlich und schwankte zwischen drei Monaten und sieben Jahren. Ferner ist es wichtig, die Ätiologie und die Art des Epilepsiesyndroms zu unterscheiden.

Einige Studien zeigten, dass kognitive Beeinträchtigungen bei symptomatischen Epilepsien erwartungs-

gemäß ausgeprägter waren als bei kryptogenen oder idiopathischen Epilepsien.

Auch geht aus der Metaanalyse hervor, dass bei Patienten mit neu diagnostizierten Epilepsien kognitive Beeinträchtigungen subjektiv seltener wahrgenommen wurden als sie objektiv mittels neuropsychologischer Tests nachweisbar waren. Dies steht im Gegensatz zu PatientInnen mit chronischen Epilepsien, von denen kognitive Beeinträchtigungen häufiger berichtet werden als sie dann tatsächlich objektivierbar sind. Wahrscheinlich steht bei neu aufgetretenen Epilepsien die Angst vor weiteren Anfällen im Vordergrund, sodass kognitive Beeinträchtigungen von den Betroffenen zunächst nicht wahrgenommen werden. Gerade in dieser Patientengruppe ist daher mit einem Underreporting kognitiver Beeinträchtigungen zu rechnen. Daher sollten entsprechende Tests frühzeitig durchgeführt werden. Faktoren, die bei einer neu diagnostizierten Epilepsie zu kognitiven Störungen führen können, sind: Zerebrale Läsionen, verdeckte epileptische Dysfunktionen und psychiatrische Komorbiditäten.

Prognostische Bedeutung von kognitiven Beeinträchtigungen

Eine bestehende neuropsychologische Komorbidität stellt einen prognostischen Faktor für den Behandlungserfolg, d.h. die Anfallskontrolle unter einer antiepileptischen Therapie dar. Petrovski et al. haben in einer Studie an 138 Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie den sog. A-B Neuropsychological Assessment Scale (ABNAS) ermittelt. Dabei handelt es sich um ein validiertes Instrument zur Erfassung von durch die Patienten wahrgenommenen kognitiven Effekten von Antiepileptika.

Der ABNAS-Score kann jedoch auch bei Patienten erhoben werden, die keine Antiepileptika erhalten. Die Autoren konnten zeigen, dass je ausgeprägter die mittels ABNAS erfassten kognitiven Beeinträchtigungen vor Therapiebeginn waren, desto schlechter das Ansprechen auf die Pharmakotherapie war. [4]

Eine finnische Studie konnte den Zusammenhang zwischen einer neuropsychologischen Komorbidität vor Therapiebeginn und der Prognose der Behandlung ebenfalls bestätigen. Gedächtnisstörungen vor Therapiebeginn hatten einen negativen Einfluss auf den Behandlungserfolg. [5]

Bei neu diagnostizierten Epilepsien sollte daher – wenn möglich – eine neuropsychologische Testung als Basisdiagnostik vorgenommen werden.

Kognitive Phänotypen

Neuropsychologische Methoden haben in der prächirurgischen Diagnostik einen wesentlichen Stellenwert zur Lokalisationsdiagnostik. Mittlerweile wurden sie durch verschiedene funktionelle Verfahren ergänzt, insbesondere durch das fMRT. Die Ergebnisse der Arbeiten von Sallie Baxendale zeigen, dass es sich auch bei kognitiven Beeinträchtigungen bei Epilepsie letztlich um ausgedehnte Netzwerkprobleme handelt und kognitive Beeinträchtigungen deshalb zumeist mehrere Domänen erfassen. [6].

Die Arbeitsgruppe von Bruce Hermann analysierte kognitive Profile bei 96 Patienten mit Temporallappenepilepsien und 82 gesunden Kontrollen mittels Clusteranalyse. Dabei konnten bei den Temporallappenepilepsiepatienten drei Cluster entsprechend unterschiedlichen kognitiven Phänotypen identifiziert wer-

den. Der erste Cluster umfasste fast 50 % der Patienten und wies nur minimale kognitive Beeinträchtigungen auf. Im zweiten Cluster befanden sich knapp 25 % der Patienten. Diese litten an isolierten Gedächtnisstörungen. Die übrigen 25% der Patienten bildeten den dritten Cluster und zeigten Beeinträchtigungen von Gedächtnis, Exekutivfunktionen und psychomotorischer Geschwindigkeit, also in unterschiedlichen kognitiven Domänen. [7] Die kognitiven Beeinträchtigungen korrelierten mit dem Alter, in dem sich die Epilepsie manifestierte. Je früher die Epilepsie auftrat, desto höher war die Wahrscheinlichkeit, Beeinträchtigungen in allen kognitiven Domänen zu haben. Weitere negative prädiktive Faktoren für kognitive Beeinträchtigungen waren die Erkrankungsdauer und die Zahl der eingenommenen Antiepileptika. Zudem konnte auch erstmals eine Korrelation zwischen kognitiven Beeinträchtigungen und neuroanatomischen Veränderungen in der hochauflösenden Magnetresonanztomographie nachgewiesen werden. So zeigten sich zunehmend ausgeprägte Verminderungen der Kortexdicke in temporalen und extratemporalen Strukturen, des Volumens von subkortikalen Strukturen (Hippokampus, Thalamus, Basalganglien), des gesamten Corpus callosum und von bilateralen cerebellären Strukturen für die 3 kognitiven Phänotypen. Eine nur minimal beeinträchtigte Neuroanatomie zeigte sich bei den minimal beeinträchtigten Epilepsiepatienten, die ausgeprägtesten Veränderungen fanden sich bei den Patienten mit Beeinträchtigungen aller kognitiven Domänen. [8]

Die vorgenannten Untersuchungen erlauben folgendes Fazit: Epilepsie ist eine Netzwerkerkrankung mit

funktionellen und neuroanatomischen Korrelaten. Je ausgeprägter die Netzwerke betroffen sind, desto ausgeprägter sind die kognitive Beeinträchtigungen und desto mehr Dimensionen werden erfasst.

Die Arbeitsgruppe von Bruce Hermann untersuchte kognitive Profile auch bei idiopathisch generalisierten Epilepsien. Dazu wurden 138 Kinder und Jugendliche mit neu diagnostizierter Epilepsie im Alter von 8-18 Jahren mit 94 gesunden Kontrollen verglichen. Mittels Clusteranalyse konnten 3 kognitive Phänotypen identifiziert werden. [9] Cluster 1 umfasste 44 % der Patienten. Diese verfügten über ähnliche kognitive Eigenschaften wie die Kinder und Jugendlichen aus der Kontrollgruppe. Weitere 44 % der Patienten wurden Cluster 2 zugeordnet und zeigten milde Beeinträchtigungen in unterschiedlichen kognitiven Domänen. Cluster 3 umfasste schließlich 12% der Patienten, bei denen sich Beeinträchtigungen in sämtlichen kognitiven Bereichen feststellen ließen, darunter insbesondere schwere Aufmerksamkeitsstörungen. Während diese 3 kognitiven Phänotypen keine Assoziation mit dem bestehenden Epilepsiesyndrom zeigten, bestand eine signifikante Korrelation mit zunehmenden volumetrischen Veränderungen von kortikalen und subkortikalen Strukturen sowie des Cerebellums in der Magnetresonanztomographie, dem IQ der Eltern und Charakteristika der frühkindlichen Entwicklung.

Progression kognitiver Defizite

In einer viel beachteten Querschnittsstudie von Hennric Jokeit und Alois Ebner konnte gezeigt werden, dass die Dauer der Epilepsieerkrankung den Full-Scale-IQ maßgeblich beeinflusst. Und: Der Zeitpunkt

des Verlustes des IQ hängt mit dem Bildungsstatus des Patienten zusammen: Patienten mit einer niedrigen Schulbildung zeigen einen signifikanten Verlust des IQ bereits früher als Patienten mit einer höheren Schulbildung. Letztere verfügen über einen relativ stabilen Verlauf und zeigen erst nach einer Epilepsiedauer von über 30 Jahren einen kognitiven Abfall. [10]

Eine weitere, oft zitierte Studie zur Progression von kognitiven Defiziten ist die der Arbeitsgruppe von Helmstaedter und Elger. In ihrer Arbeit „The Phantom of progressive dementia in epilepsy“ konnten die Autoren zeigen, dass sich der kognitive Abbau bei Patienten mit linksseitiger mesialer Temporallappenepilepsie (MTLE) und gesunden Kontrollen mit dem Alter parallel entwickelt. Patienten mit Temporallappenepilepsie starten allerdings bereits von einem schlechteren Ausgangsniveau und haben daher auch früher mit alltagsrelevanten kognitiven Beeinträchtigungen zu kämpfen. [11]

Eine Studie der Arbeitsgruppe von Bruce Hermann hat Ähnliches gezeigt. Die Autoren verglichen die Progression von kognitiven Defiziten von Patienten mit einer Schulbindung von weniger und mehr als zwölf Jahren. Patienten mit einer längeren Schulbildung verfügten über eine höhere zerebrale Reserve und zeigten eine langsamere Progression der kognitiven Defizite als Patienten mit einer kürzeren Schulbildung. [12]

In einer weitergehenden Untersuchung derselben Arbeitsgruppe wurden die Volumina von verschiedenen Hirnstrukturen von Patienten mit Temporallappenepilepsien und gesunden Kontrollen in Abhängigkeit vom Alter untersucht. Die Patienten mit Temporallappenepilepsien zeig-

ten ausgeprägte Volumenminderungen in ausgedehnten kortikalen und subkortikalen Strukturen. Mit fortschreitendem chronologischem Alter kam es in beiden Gruppen zu zunehmenden Volumenminderungen. Während diese Volumenabnahmen für die meisten Hirnstrukturen für beide Gruppen parallel und somit altersadäquat verliefen, zeigte sich bei den Patienten mit Temporallappenepilepsie mit zunehmendem Alter eine raschere Expansion des dritten und der lateralen Ventrikel. Die klinische Relevanz dieses Unterschiedes ist jedoch noch unklar. [13]

Kognitive Nebenwirkungen von Antiepileptika

In einer Umfrage der Bonner Klinik für Epileptologie wurden Patienten gefragt, welche therapiebedingten Nebenwirkungen sie bei einer Chance auf verbesserte Anfallskontrolle bzw. Anfallsfreiheit tolerieren würden. Generell wird das Auftreten von Nebenwirkungen auch bei einem hypothetischen Therapieerfolg äußerst kritisch gesehen, am wenigsten würden mögliche psychiatrische oder kognitive Nebenwirkungen in Kauf genommen werden. [14]

Tabelle 1 zeigt die unter der Therapie mit unterschiedlichen Antiepileptika potenziell beeinträchtigten kognitiven Domänen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Sprache. Aufmerksamkeitsstörungen wurden für alle Substanzen mit Ausnahme von Lamotrigin, Levetiracetam, Tiagabin und Vigabatrin beschrieben. Clobazam, Phenobarbital, Topiramamat und Zonisamid können zu Beeinträchtigungen der Sprache führen. Hingegen ist ein negativer Einfluss auf das Gedächtnis nur für wenige Wirkstoffe (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Topiramamat und Valproin-

säure) beschrieben und wird kontrovers diskutiert. [15]

Helmstaedter und Kollegen verglichen das kognitive Leistungsprofil unter einer Monotherapie mit Carbamazepin und Levetiracetam. Während es bei einer Monotherapie mit Levetiracetam nach 6 Monaten im Vergleich zur Baseline zu Verbesserungen in fast allen kognitiven Domänen kam, war ein derartiger positiver Effekt unter einer Monotherapie mit Carbamazepin nicht zu beobachten. Für die Exekutivfunktionen kam es unter Levetiracetam signifikant häufiger zu Verbesserungen, unter Carbamazepin signifikant häufiger zu Verschlechterungen. [16]

In einer weiteren Studie verglichen Helmstaedter und Kollegen die kognitiven Effekte einer Zusatztherapie mit Lacosamid, Lamotrigin und Topiramamat über einen medianen Beobachtungszeitraum von 32 Wochen. Eine Zusatztherapie mit Topiramamat führte in 53 % der Fälle zu einer Verschlechterung der Exekutivfunktionen und in keinem Fall zu einer Verbesserung. Lacosamid und Lamotrigin führten bei 14 % bzw. 27 % der Patienten zu einer Verschlechterung und in 23 % bzw. 27 % der Fälle zu einer Verbesserung der Exekutivfunktionen. Hinsichtlich Gedächtnis, Lebensqualität und Stimmung zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. [17] Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass die synergistischen negativen Effekte von (1) kognitiver Beeinträchtigung durch die Erkrankung per se, (2) zunehmender Drug-Load unter antiepileptischer Polytherapie, und (3) die Zugabe von Topiramamat zu klinisch relevanten kognitiven Einschränkungen führen können. [17]

Eine Studie des Bonner Zentrums widmete sich der Fragestellung: „Was ist hinsichtlich kognitiver Ne-

Antiepileptic agent	Affected domains		
	Attention	Memory	Language
Carbamazepine (CBZ)	↓	↓	
Clobazam (CLB)	↓	0	↓
Felbamate (FBM)	(↓)		
Gabapentin (GBP)	↓	0	0
Lamotrigine (LTG)	0	0	0
Levetiracetam (LEV)	0	0	
Oxcarbazepine (OXC)	↓/↑	0	
Phenobarbital (PB)	↓	↓	↓
Phenytoin (PHT)	↓	↓	
Tiagabine (TGB)	0	0	0
Topiramate (TPM)	↓	↓	↓
Valproic acid (VPA)	↓	↓	0
Vigabatrin (VGB)	0	0	0
Zonisamide (ZNS)	(↓)		(↓)

↓, negative effect; ↑, positive effect; (): possible effect; 0: no deficits.

Tabelle 1: Beeinträchtigung unterschiedlicher kognitiver Domänen durch Antiepileptika

benwirkungen entscheidender: Die Anzahl der unterschiedlichen verabreichten Antiepileptika (Monotherapie versus Zweifachtherapie versus Dreifachtherapie versus Vierfachtherapie oder die Wirkstoffgesamtbelastung (drug load) definiert nach WHO?“ Die Forscher fanden heraus, dass die Anzahl der verabreichten Antiepileptika stärker mit Einschränkungen in der Gedächtnisleistung und der Exekutivfunktion korrelierte als die Wirkstoffgesamtbelastung (drug load). Der Einfluss einer Kombinationstherapie auf die Gedächtnisleistung war klinisch jedoch nicht relevant. [18] Anders verhielt es sich hinsichtlich der Exekutivfunktionen. Hier führte jedes zusätzlich verabreichte Antiepileptikum zu einer zunehmenden und klinisch relevanten Beeinträchtigung. Kombinationstherapien mit Lamotrigin und/oder Levetiracetam waren jedoch mit besseren kognitiven Leistungen assoziiert (Abbildung 1).

Kognitiver Outcome nach Epilepsiechirurgie

Die wesentlichen Determinanten für den kognitiven Outcome nach Epilepsiechirurgie sind zum einen die Funktionalität des resezierten Gehirngewebes und zum anderen die Reservekapazität des verbleibenden Gehirngewebes. Bei Patienten mit linkshirniger Temporallappenepilepsie aus dem sprachdominanten Temporallappen kommt es postoperativ häufig zu Verschlechterungen im verbalen Gedächtnis. [19]

Wesentlich für den kognitiven Outcome nach epilepsiechirurgischen Eingriffen am Temporallappen ist auch die Lokalisation der Resektion. Bei Läsionektomien im Bereich des lateralen Temporallappens kommt es im Allgemeinen zu keinen kognitiven Einbußen. Selektive Amygdala-Hippokampektomien mit Resektion von mesialen temporalen Strukturen führen zu Einbußen im Langzeitgedächtnis; 2/3-Resektion des Temporallappens mit Resektion mesialer und lateraler Strukturen verursachen Einbußen sowohl im Langzeitgedächtnis als auch beim Lernen. [19-22] Ein weiterer wichtiger prognostischer Parameter für

den kognitiven Outcome nach Epilepsiechirurgie ist das Vorhandensein einer in der präoperativen MRT identifizierbaren Läsion und/oder einer histopathologisch nachweisbaren Läsion im Operationsresektat. Während MRT-negative Patienten ohne histopathologisch nachweisbare Läsionen im Allgemeinen präoperativ keine Gedächtnisdefizite haben, kommt es hier postoperativ zu signifikanten Gedächtniseinbußen. Im Gegensatz dazu zeigen Patienten mit Läsionen bereits präoperativ Gedächtnisdefizite, die sich durch die Operation nicht wesentlich verschlechtern. [19, 23] Da MRI-negative Patienten generell auch hinsichtlich der postoperativen Anfallskontrolle einen schlechteren Outcome nach epilepsiechirurgischen Eingriffen haben, können diese unter Umständen nach dem Eingriff zu sogenannten „double losers“ werden, d.h. persistierende Anfälle und Verschlechterung der kognitiven Leistungen [19, 23]

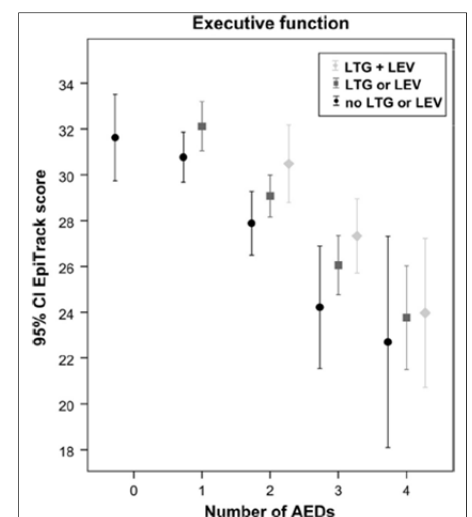


Abbildung 1: Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen

Bei der selektiven Amygdala-Hippokampektomie über einen transssylvischen Zugang ist grundsätzlich mit einem Kollateralschaden zu rechnen.

Die Bonner Arbeitsgruppe von Christoph Helmstaedter konnte eine negative Korrelation zwischen dem Ausmaß des eingriffsbedingten Kollateralschadens und dem neuropsychologischen Outcome zeigen. [24]

Eine stereotaktische Laserthermokoagulation könnte sich als alternatives Verfahren mit besserem kognitivem Outcome im Vergleich zur offenen Resektion herausstellen. In einer Studie von Drane und Kollegen wurde der kognitive Outcome nach Einsatz der neuen Technik mit dem nach herkömmlicher Resektion mittels Boston-Naming-Test und Iowa-Famous-Faces-Tests verglichen. [25] Nach der Laserthermokoagulation zeigte sich bei keinem der behandelten Patienten in diesen Tests ein kognitives Defizit. Im Gegensatz dazu wurden bei 32 der 39 Patienten, die offen reseziert wurden, Verschlechterungen in diesen Tests gefunden. Allerdings sind die Ergebnisse dahingehend kritisch zu beurteilen, dass selektiv die Laserthermokoagulation favorisierende neuropsychologische Parameter getestet wurden.

Zwei kleinere Studien zur stereotaktischen Laserthermokoagulation lieferten weniger günstige Ergebnisse. [26, 27] In einer Studie wurden 19 Patienten diesem Eingriff unterzogen. Neuropsychologische Daten lagen aber nur von 6 Patienten vor, bei 5 Patienten erfolgte der Eingriff am sprachdominanten Temporallappen. Von diesen 5 Patienten zeigten 3 signifikante postoperative Einbußen betreffend das Lernen. [26]

Langzeitstudien aus Schweden konnten zeigen, dass Resektionen des sprachdominanten Temporallappens zwar zwei Jahre nach dem Eingriff zu verbalen Gedächtniseinbußen führen, dass es aber danach

zu keiner weiteren Verschlechterung kommt, sodass 2 bis 10 Jahre nach dem Eingriff weitgehend stabile kognitive Verhältnisse bestehen. [28] 10 Jahre nach der Operation hatten weniger Patienten signifikant

sisemotionen für gesunde Kontrollen und Patienten mit lateraler und mesialer Temporallappenepilepsie, sowie für Patienten mit rechtsseitiger, linksseitiger und bilateraler mesialer Temporallappenepilepsie. Die Fä-

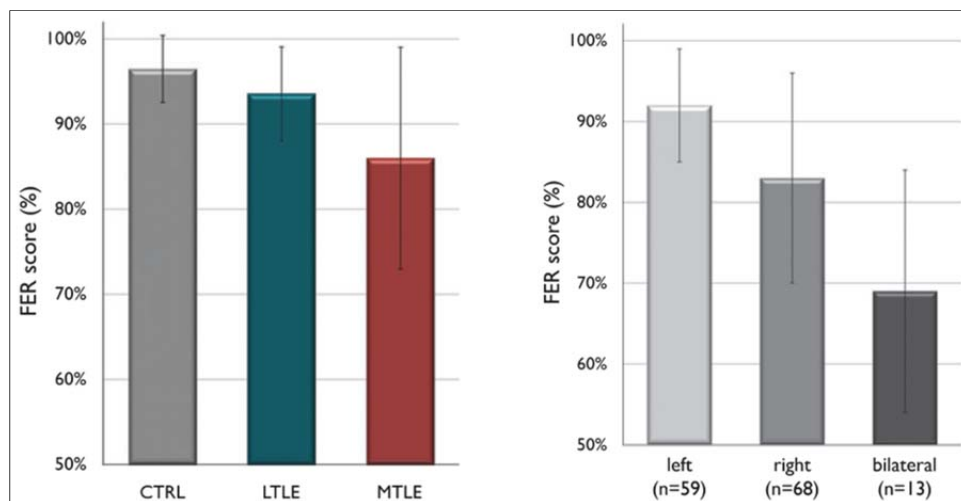


Abbildung 2: Erfolgsraten für das Erkennen von Basisemotionen

te Einbußen im verbalen Gedächtnis und mehr Patienten signifikante Verbesserungen des verbalen Gedächtnisses als nach 2 Jahren, insbesondere nach Resektionen des nicht sprachdominanten Temporallappens. Der einzige Risikofaktor für bleibende Gedächtnisdefizite nach 2 und 10 Jahren waren Resektionen des sprachdominanten Temporallappens. [29]

Soziale Kognition bei Epilepsie

Epilepsiepatienten haben Schwierigkeiten Emotionen anderer Menschen zu erkennen und richtig zu deuten, was ihre soziale Interaktion beeinträchtigt. Eine diagnostische Möglichkeit die Interpretation von Emotionen zu testen besteht darin, dass die Patienten Gesichter mit den Basisemotionen Ärger, Ekel, Angst, Freude, Traurigkeit und Überraschung erkennen und korrekt zuordnen sollen. Abbildung 2 zeigt die Erfolgsraten beim Erkennen der Ba-

higkeit, Emotionen in Gesichtsausdrücken zu erkennen, ist bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie im Vergleich zu gesunden Kontrollen und zu Patienten mit lateraler Temporallappenepilepsie beeinträchtigt. In der Gruppe der mesialen Temporallappenepilepsie sind insbesondere Patienten mit rechtsseitiger Temporallappenepilepsie und, in noch höherem Maße, Patienten mit bilateraler Temporallappenepilepsie am stärksten betroffen. Das Erkennen von emotionalen Gesichtern ist daher auch ein neuropsychologischer Marker, mit dessen Hilfe auch der nicht dominante Temporallappen, der ansonsten neuropsychologisch schwierig zu erfassen ist, getestet werden kann. [30] Das Erkennen der Basisemotionen korrelierte mit dem Alter bei Krankheitsbeginn. Je früher die Epilepsie begonnen hatte, desto schlechter schnitten die Patienten bei der Erkennung ab, wobei es im

weiteren Verlauf zu keiner weiteren Zunahme des Defizits kam.

Bora und Meletti führten eine Metaanalyse über soziale Kognition bei Epilepsie durch, wobei Studien zum Erkennen von emotionalen Gesichtern und zur ‚Theory of Mind‘ analysiert wurden [31]. Patienten mit Temporallappenepilepsie hatten signifikante Beeinträchtigungen beim Erkennen von emotionalen Gesichtern, wobei insbesondere Patienten mit rechtsseitiger Temporallappenepilepsie ausgeprägte Defizite beim Erkennen von Angst, Traurigkeit und Ekel zeigten. ‚Theory of Mind‘ bezeichnet die Fähigkeit, eine Annahme über Bewusstseinsvorgänge in anderen Personen vorzunehmen und diese in der eigenen Person zu erkennen – d.h. Gefühle, Bedürfnisse, Ideen, Absichten, Erwartungen und Meinungen bei anderen zu vermuten. Für diese Leistung ist ein komplexes neuronales Netzwerk verantwortlich, das temporale (limbische und paralimbische Strukturen) und frontale (orbitofrontale und mediale präfrontale) Kortextareale umfasst. [32] Gemäß der Metaanalyse von Bora und Meletti bestehen bei Patienten mit Temporallappenepilepsie signifikante ‚Theory of Mind‘ Beeinträchtigungen, was wiederum soziale Interaktionsprobleme bei Epilepsiepatienten erklären könnte.

Nach dem aktuellen Stand des Wissens lässt sich zu Epilepsie und Kognition folgendes Resümee ziehen:

- Ursachen für kognitive Beeinträchtigungen bei Epilepsiepatienten sind morphologische Faktoren (stabile und progressive Gehirnläsionen sowie Epilepsiechirurgie), klinische und demographische Faktoren (Alter zu Beginn der Epilepsie, Erkrankungsdauer, Lateralisation und Topografie

der epileptogenen Läsion, Geschlecht) und funktionelle Faktoren (Medikation, allfällige psychiatrische Komorbiditäten, Anfälle, interiktale epileptiforme Entladungen).- Kognitive Defizite bestehen auch bei neu diagnostizierten Epilepsien.

- Eine frühzeitige Erfassung kognitiver Defizite hilft bei der Beratung der Patienten und erlaubt möglicherweise prognostische Aussagen.

- Die Progression kognitiver Defizite verläuft bei Patienten mit Epilepsie und bei Gesunden im Wesentlichen parallel.

- Ein positiver prognostischer Faktor ist die Bildung.

- Kognitive Nebenwirkungen von Antiepileptika korrelieren mit der Anzahl der unterschiedlichen eingesetzten Therapeutika.

- Zur Verbesserung des kognitiven Outcomes nach Epilepsiechirurgie könnten weniger invasive Verfahren künftig an Bedeutung gewinnen.

- Ein bislang zu wenig beachtetes Problem sind Einschränkungen der sozialen Kognition bei Epilepsie.

Autor:

Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. med. Christoph Baumgartner
Abteilungsvorstand der 2. Neurologischen Abteilung
Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel
Riedelgasse 5
A -1130 Wien

Literatur:

1. Epilepsy and Cognitive Function Survey, International Bureau for Epilepsy, August 2004

2. Elger CE et al. *Lancet Neurol* 2004;3:663–672
3. Witt JA, Helmstaedter C. *Seizure* 2015;26:65–68
4. Petrovski S et al. *Neurology* 2010;75:1015–1021
5. Aikia et al. *Epilepsy Res* 1999;37:159–167
6. Baxendale S, Thompson P. *Epilepsia* 2010;51:2225–2230
7. Hermann BP et al. *J Int Neuropsychol Soc* 2007 Jan;13(1):12–20
8. Dabbs K et al. *Epilepsy Behav* 2009;15:445–451
9. Hermann BP et al. *Epilepsy Behav* 2016;61:269–274
10. Jokeit H et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:44–50
11. Helmstaedter C, Elger CE. *Lancet* 1999;354:2133–2134
12. Oyegbile TO et al. *Neurology* 2004;62:1736–1742
13. Dabbs K et al. *Epilepsia* 2012;53:1033–1043
14. Witt et al. *Epilepsy & Behavior* 2013;29:141–143. Witt JA, Helmstaedter C. *Epilepsy Behav* 2013;26:450–456
16. Helmstaedter C, Witt JA. *Epilepsy Behav* 2010;18:74–80
17. Helmstaedter C, Witt JA. *Epilepsy Behav* 2013;26:182–187. Witt JA et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:1954–1959
19. Helmstaedter C. *Epileptic Disord* 2013;15:221–239
20. Helmstaedter C et al. *J Epilepsy* 1996;9:39–45
21. Helmstaedter C et al. *Brain Cogn* 1997;35:110–131;
22. Helmstaedter C et al. *Ann Neurol* 2003;54:425–432
23. Helmstaedter C et al. *Epilepsia* 2011;52:1402–1408
24. Helmstaedter C et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:323–326
25. Drane D et al. *Epilepsia* 2015;56:101–113
26. Kang JY et al. *Epilepsia* 2016;57:325–334

27. Dredla BK et al. *Epilepsy Behav*
2016;56:44–47
28. Andersson-Roswall L et al. *Neurology*
2010;74:1977–1985
29. Andersson-Roswall L et al. *Epilepsy Behav*
2012;24:462–467
30. Meletti S et al. *Epilepsia*
2009;50:1547–1559
31. Bora E, Meletti S. *Epilepsy Behav*
2016;60:50–57
32. Giovagnoli AR. *Epilepsy Behav*
2014;39:145–153

Bildnachweis:

© blackday - Fotolia.com

Transparenzinformation:

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Mit freundlicher Unterstützung von:



Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche der nachfolgenden Nebenwirkungen bei der pharmakologischen Behandlung würden die Patienten am ehesten vermeiden, wenn Sie Ihre Behandlung selbst steuern könnten?

- Müdigkeit/Schläfrigkeit
- Vermehrter Appetit
- Aufmerksamkeitsstörungen
- Schwindel
- Gedächtnisprobleme

? Welcher der nachfolgenden Faktoren führen im Allgemeinen NICHT zu kognitiven Störungen bei Patienten mit Epilepsie?

- Zerebrale Läsionen
- Häufige Anfälle
- Psychiatrische Komorbiditäten
- Antiepileptika
- Niedrige Antiepileptikaserumspiegel

? Welche Aussage zu kognitiven Beeinträchtigungen bei neu diagnostizierten Epilepsien ist FALSCH?

- Bereits vor Therapiebeginn können kognitiven Beeinträchtigungen bestehen.
- Kognitive Beeinträchtigungen werden subjektiv seltener wahrgenommen als sie objektiv nachweisbar sind.
- Sind bei symptomatischen Epilepsien geringer ausgeprägt als bei idiopathischen Epilepsien.
- Mögliche Ursachen sind zerebrale Läsionen, verdeckte epileptische Dysfunktionen und psychiatrische Komorbiditäten.
- Sind ein negativer prognostischen Faktor für die Anfallkontrolle unter einer antiepileptischen Therapie

? Welche Aussage zu kognitiven Phänotypen bei Temporallappenepilepsie ist FALSCH?

- Je ausgeprägter die neuronalen Netzwerke betroffen sind, desto schwerer ist die resultierende kognitive Störung.
- Je ausgeprägter die neuronalen Netzwerke betroffen sind, desto mehr kognitive Dimensionen sind betroffen.
- Je ausgeprägter die neuronalen Netzwerke betroffen sind, desto geringer ist die resultierende kognitive Störung.
- Je weniger die neuronalen Netzwerke betroffen sind, desto geringer ist die resultierende kognitive Störung.
- Je weniger die neuronalen Netzwerke betroffen sind, desto weniger kognitive Dimensionen sind betroffen.

? Welche Aussage zur Progression kognitiver Defizite bei Epilepsien ist FALSCH?

- Die Erkrankungsdauer beeinflusst den Full-Scale-IQ.
- Kognitive Einschränkungen bei Epilepsiepatienten schreiten altersabhängig schneller voran als bei gesunden Kontrollen.
- Eine höhere Schulbildung ist ein protektiver Faktor gegen das Auftreten von manifesten kognitiven Beeinträchtigungen.
- Mit fortschreitendem chronologischem Alter kommt es bei Patienten mit Temporallappenepilepsien zu zunehmenden Volumsminderungen in kortikalen und subkortikalen Strukturen.
- Patienten mit Temporallappenepilepsie zeigen mit zunehmendem Alter eine raschere Expansion des dritten und der lateralen Ventrikel als gesunde Kontrollen.

? Welche der nachfolgenden Antiepileptika hat einen Einfluss auf die Kognition des behandelten Patienten?

1. Phenobarbital
2. Topiramat
3. Zonisamid
4. Carbamazepin
5. Clobazam

- Alle der aufgeführten Stoffe können einen Einfluss auf die Kognition des behandelten Patienten haben.
- Nur Stoff 1 kann einen Einfluss auf die Kognition des behandelten Patienten haben.
- Nur Stoffe 1, 2, 3 und 4 können einen Einfluss auf die Kognition des behandelten Patienten haben.
- Nur Stoffe 2, 3, 4 und 5 können einen Einfluss auf die Kognition des behandelten Patienten haben.
- Keiner der aufgeführten Stoffe hat einen Einfluss auf die Kognition des behandelten Patienten.

? Welche Aussage betreffend die kognitiven Nebenwirkungen von Antiepileptika ist FALSCH?

- Kognitive Nebenwirkungen werden von den Patienten auch bei guter Anfallkontrolle nicht akzeptiert.
- Unter einer Monotherapie mit Levetiracetam kommt es im Vergleich zu einer Monotherapie mit Carbamazepin häufiger zu einer Verbesserung der Exekutivfunktionen.
- Eine Zusatztherapie mit Topiramat führt seltener zu einer Verschlechterung der Exekutivfunktionen als eine Zusatztherapie mit Lamotrigin.
- Zusatztherapien mit Topiramat oder Lacosamid zeigen keine unterschiedlichen Effekte auf Lebensqualität und Stimmung.
- Synergistische negative Effekte von kognitiven Beeinträchtigungen durch die Erkrankung, durch eine zunehmende Drug-Load unter antiepileptischer Polytherapie und durch die Zugabe von Topiramat können zu klinisch relevanten kognitiven Einschränkungen führen.

? Welche Aussage zur Behandlung von Epilepsiepatienten mit Antiepileptika ist richtig?

- Die Anzahl der verabreichten Antiepileptika und die Wirkstoffgesamtbelastung (drug load) nach WHO haben einen gleichwertigen Einfluss auf das Ausmaß kognitiver Nebenwirkungen.
- Die Anzahl der verabreichten Antiepileptika hat einen größeren Einfluss auf das Ausmaß kognitiver Nebenwirkungen als die Wirkstoffgesamtbelastung (drug load) nach WHO.
- Die Wirkstoffgesamtbelastung (drug load) nach WHO hat einen größeren Einfluss auf das Ausmaß kognitiver Nebenwirkungen als die Anzahl der verabreichten Antiepileptika.
- Die Wirkstoffgesamtbelastung (drug load) nach WHO hat einen Einfluss auf das Ausmaß kognitiver Nebenwirkungen. Die Anzahl der verabreichten Antiepileptika hat diesbezüglich keinen Einfluss.
- Weder die Anzahl der verabreichten Antiepileptika noch die Wirkstoffgesamtbelastung (drug load) nach WHO haben einen signifikanten Einfluss auf das Ausmaß kognitiver Nebenwirkungen.

? Welche der nachfolgenden Faktoren sind wesentliche Determinanten für den kognitiven Outcome nach Epilepsiechirurgie?

1. Funktionalität des resezierten Gehirngewebes
 2. Lateralisation der Resektion
 3. Reservekapazität des verbleibenden Gehirngewebes
 4. Laterale versus mesiale temporale Resektion.
 5. Resektion von in der MR sichtbaren Läsionen versus Resektion bei MR-negativen Patienten mit normaler Histologie.
- Alle der oben genannten Faktoren haben einen Einfluss auf den kognitiven Outcome nach Epilepsiechirurgie
 - Nur die Faktoren 1, 3 und 4 haben einen Einfluss auf den kognitiven Outcome nach Epilepsiechirurgie
 - Nur die Faktoren 2, 3 und 5 haben einen Einfluss auf den kognitiven Outcome nach Epilepsiechirurgie
 - Nur Faktor 5 hat einen Einfluss auf den kognitiven Outcome nach Epilepsiechirurgie
 - Keiner der Faktoren hat einen Einfluss auf den kognitiven Outcome nach Epilepsiechirurgie

? Welche Aussage zur sozialen Kognition bei Epilepsien ist FALSCH?

- Epilepsiepatienten haben Schwierigkeiten Emotionen anderer Menschen zu erkennen und richtig zu deuten.
- Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie haben im Vergleich zu gesunden Kontrollen und zu Patienten mit lateraler Temporallappenepilepsie Schwierigkeiten emotionale Gesichtsausdrücke zu erkennen.
- Patienten mit rechtsseitiger mesialer Temporallappenepilepsie schneiden beim Erkennen emotionaler Gesichtsausdrücke besser ab als Patienten mit linksseitiger mesialer Temporallappenepilepsie.
- Bei Patienten mit rechtsseitiger Temporallappenepilepsie bestehen ausgeprägte Defizite beim Erkennen von Angst, Traurigkeit und Ekel.
- Bei Patienten mit Temporallappenepilepsie bestehen signifikante ‚Theory of Mind‘ Beeinträchtigungen.