

Annette Nageleisen-Weiss und Peter Weber
Abteilung Neuropädiatrie und Entwicklungspädiatrie,
Universitäts-Kinderspital beider Basel, Basel

Zusammenfassung

Epilepsien stellen eine der häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen im Kindesalter dar. Der Einfluss der Epilepsie auf die allgemeine Entwicklung und den Sozialisationserfolg der Kinder hängt neben der erfolgreichen Therapierbarkeit der Anfälle wesentlich von einer unbeeinträchtigten kognitiven, emotionalen und sozialen Entwicklung ab. Der Artikel gibt einen Überblick über die Häufigkeit und den Verlauf der kognitiven Beeinträchtigungen von Kindern mit einer Epilepsie, die bereits oftmals zum Zeitpunkt des ersten zerebralen Anfalls vorhanden sind. Es werden die funktionelle Bedeutung der kognitiven Beeinträchtigung für den Schulerfolg, die Selbstständigkeitsentwicklung, die Lebensqualität und den Sozialisationserfolg diskutiert. Pathophysiologisch wird die Bedeutung anhaltender epileptischer Entladungen in der Elektroenzephalographie am Beispiel der Hypsarrhythmie erörtert. Weiter wird die Bedeutung der veränderten „slow-wave slopes“ im Schlaf sowie einer gestörten Konnektivität in den Ruhephasen, neuroradiologisch gemessen über „resting state“-Phänomene, bei Frontallappen-Epilepsien, aber auch bei der Rolando-Epilepsie beschrieben. Die neuropsychologischen Screeningverfahren EpiTrack junior® und der BRIEF® werden vorgestellt.

Neben einem guten pharmakologischen Management kann eine neuropsychologische Diagnostik dazu beitragen, assoziierte Beeinträchtigungen zu erfassen, adäquate supportive Interventionen zu installieren und somit die langfristige psychosoziale Versorgung und Prognose der Kinder mit einer Epilepsie zu verbessern.

Epileptologie 2016; 33: 4 – 12

Schlüsselwörter: Kindliche Epilepsie, Kognition, neuropsychologische Diagnostik, erfolgreiche Sozialisation, Schlaf, resting state

Cognitive Impairments in Children with Epilepsy

Epilepsy is one of the most frequently observed chronic neurological diseases in childhood. The effect of epilepsy on the global development and the successful socialization is dependent on the effective treatment of

the seizures, but also on an unimpaired cognitive, social, and emotional development. The manuscript gives a review about frequency and course of cognitive impairments in children with epilepsy, whereas several studies document, that in the majority of children these comorbid associations exist before the first seizure occurs. We discuss the functional relevance of the cognitive impairment for a successful graduation at school, the development of an age-adapted daily function level, the level of quality of life experience and for a successful socialization. The relevance of epileptic discharges is discussed at the example of hypsarrhythmia. Further the phenomena of abnormal slow-wave slopes as well as impaired connectivity in the default-mode network as documented by neuroimaging techniques are described and especially documented in childhood epilepsy such as frontal lobe epilepsy and benign epilepsy with centro-temporal spikes (Rolando epilepsy). These aspects are discussed in their pathophysiological relevance for the association of epilepsy and cognitive impairment. Neuropsychological screening procedures such as the EpiTrack junior® and the BRIEF® are presented.

Besides an effective pharmacological treatment a comprehensive neuropsychological diagnostic work-up is helpful to catch associated impairments, to install adequately supportive interventions and thereby to improve the long term health care and prognosis of children suffering from epilepsy.

Key words: Childhood epilepsy, cognition, neuropsychological diagnostics, successful socialization, sleep, resting state

Les altérations cognitives chez l'enfant épileptique

L'épilepsie est l'une des maladies neurologiques chroniques les plus fréquentes de l'enfance. Les répercussions de l'épilepsie sur le développement général et la réussite sociale des enfants dépendent bien entendu de la possibilité de traiter efficacement les crises, mais aussi essentiellement du bon développement cognitif, émotionnel et social de l'enfant. Cet article synthétise les informations sur la fréquence et l'évolution des altérations cognitives d'enfants épileptiques souvent déjà

présentes au moment de la première crise cérébrale. Il y est par ailleurs question du rôle fonctionnel de l'altération cognitive pour la réussite scolaire, le développement de l'autonomie, la qualité de vie et la réussite sociale. Sur le plan physiopathologique, la signification des décharges épileptiques persistantes sur l'électroencéphalogramme est abordée à l'exemple de l'hypersynchronie. L'article décrit ensuite la signification des « slow-wave slopes » durant le sommeil et d'une connectivité perturbée dans les phases de repos, mesurées par neuroradiologie par rapport aux phénomènes de « resting state », dans l'épilepsie du lobe frontal, mais aussi dans l'épilepsie rolandique. Des procédés de dépistage neuropsychologiques, tels que l'EpiTrack junior® et le BRIEF® sont présentés.

Outre une bonne gestion pharmacologique, un diagnostic neuropsychologique peut aider à repérer les répercussions associées, à mettre en place des interventions adéquates de soutien et ainsi à améliorer à long terme la prise en charge psychosociale et le pronostic des enfants souffrant d'épilepsie.

Mots clés : Epilepsie de l'enfant, cognition, diagnostic neuropsychologique, socialisation réussie, sommeil, resting state

Einführung

Die Epilepsie ist im Kindes- und Jugendalter eine der häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen, die mit einem breiten Spektrum an kognitiven, leistungsbezogenen, emotionalen und sozialen Beeinträchtigungen verbunden ist.

Die Prävalenz der Epilepsie wird im Kindes- und Jugendalter in der Literatur zwischen 1,5 - 8 pro 1000 angegeben [1] und, obwohl bis zu 70 % der pädiatrisch-epileptischen Erkrankungen remittieren, haben alle Kinder mit chronisch aktiven Epilepsien ein erhöhtes Risiko, insbesondere in den Bereichen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, aber auch im emotionalen und sozialen Verhaltensbereich Probleme zu entwickeln [1]. Auch wenn die epileptischen Anfälle im Krankheitsverlauf sistieren, können die genannten Ko-Morbiditäten weit über die aktive Periode des Anfallsgeschehens hinaus bis ins Erwachsenenalter fortbestehen. Daraus resultierende Lernschwierigkeiten und dem Begabungsniveau nicht entsprechende, schwächere Schulleistungen sind bekannte Folgen, die zu ungünstigen beruflichen, sozialen und psychosozialen Entwicklungen führen.

Die Epilepsie stellt in jeder Altersstufe ein Risiko für die Entwicklung neurokognitiver und sozial-emotionaler Störungen dar, wobei sich das Risiko über die verschiedenen Epilepsie-Syndrome auch intra- und interindividuell unterschiedlich verteilt.

Tabelle 1: Einflussvariablen auf die kognitive Leistungsfähigkeit (▲ = steigert; ▼ = senkt; (?) = fraglicher Einfluss), Einflussrichtung dargestellt von Spalte zu Zeile.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
Hypersynchrone Aktivität (1)	-	▲		▲			▼
zerebrale Anfälle (2)	▲	-		▲	▲		▼
Antiepileptische Medikation (3)	▼	▼	-	▼ ▲			▼ ▲
Neuronale Dysfunktion (4)	▲	▲		-	▲		▼
Psychosoziale Belastung (5)	▲ ?	▲ ?		▲ ?	-		▼
Psychosoziale Förderung (6)	▼ ?	▼ ?		▼ ?		-	▲
Kognitive Leistungsfähigkeit (7)							-

Das Thema „Kognitive Veränderungen und Epilepsie im Kindesalter“ umfasst folgende Themenbereiche:

- geistige Behinderungen und Epilepsie
- kognitive Beeinträchtigung und Anfälle als unabhängige Symptome einer gemeinsamen zugrundeliegenden neuronalen Funktionsstörung
- epileptische Enzephalopathien
- medikamenteninduzierte kognitive Beeinträchtigung

Der Einfluss von mentaler Prädisposition, chronischer oder akuter neuronaler Funktionsstörung inkl. hypersynchroner Entladungen in der Elektroenzephalographie und manifester epileptischer Anfälle, sowie kognitiver Auswirkungen der antiepileptischen Medikation und psychosozialer Belastungsfaktoren auf die kognitive Leistungsfähigkeit ist uni-, wie auch multivariabel komplex und kann im Einzelfall oft nicht mit ausreichender Sicherheit differenziert werden (siehe **Tabelle 1**).

Im Einzelfall kann eine bis zum Auftreten der epileptischen Anfälle unbeeinträchtigte kognitive Entwicklung weiterhin bei erfolgreicher Behandlung einen unbeeinträchtigten Verlauf nehmen. Andererseits kann eine konstitutionelle Beeinträchtigung der kognitiven Entwicklung im Rahmen des Auftretens der Epilepsie deutlich exazerbieren. Dabei ist die prämorbid Störung gerade bei jungen Kindern oft bis zum Auftreten der Anfälle klinisch wenig offensichtlich, so dass die Anfälle oder die antiepileptische Medikation im Verlauf für die Merkmale der kognitiven Beeinträchtigung von Betreuern des Kindes fälschlicherweise allein verantwortlich gemacht werden. Eine therapierefraktäre Situation kann andererseits in manchen Fällen nicht nur zu

einer Verlangsamung der kognitiven Entwicklung, sondern im Sinne der epileptischen Enzephalopathie zum regressiven Verlust prämorbid vorhandener kognitiver Fähigkeiten führen.

Kognition – Definition und Einflussfaktoren

Kognition ist ein Sammelbegriff für alle Vorgänge, die die mentale Fähigkeit, Informationen aus der Umwelt aufzunehmen, zu verarbeiten und daraus resultierende adaptive Handlungen an die Anforderungen der Umwelt zu zeigen, betreffen. Sie bezeichnet somit alle reizverarbeitenden und auch selbstreflexiven Prozesse, beginnend bei der sensorischen Kodierung, zentralen Reizerkennung/Reizvergleich mit Reaktionsentscheid und letztlich motorischer Antwortvorbereitung und Durchführung einer Handlung sowie Effektkontrolle.

Damit verbunden sind auch die Sprache und das Verhalten als individuelle Antwortmöglichkeiten auf wechselnde soziale Kontexte und Anforderungen, als Ausdruck und Erfahrung von Gefühlem sowie zur Aufrechterhaltung interpersoneller Beziehungen.

Im engeren Sinne umfassen kognitive Prozesse folgende neuropsychologische Kernfunktionen:

- Logisches Denken (inklusive Abstraktionsleistung und Regelerkennung)
- Exekutive Funktionen (inklusive mentale Handlungsplanungs- und Handlungskontrolle)
- Gedächtnis (inklusive der Teilfunktionen Arbeitsgedächtnis, Langzeitgedächtnis, deklaratives und episodisches Gedächtnis)
- Aufmerksamkeit (inklusive der Teilfunktionen Dau-

Tabelle 2: Zu berücksichtigende Einflussfaktoren bei der Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Kognition und Epilepsie im Kindes- und Jugendalter

Kind	Epilepsie	Medikation
Grundintelligenz	Epilepsietyp	welches Medikament
Entwicklungsstand	Epilepsiedauer	Mono- vs. Polytherapie
Alter	Behandelbarkeit	Medikamentenspiegel
sozioökonomischer Hintergrund	Anzahl der Anfälle nach vs. vor Therapiebeginn	Kurzzeiteffekt/Dauermedikation
Genetik	Persistierende EEG-Veränderungen	Effekt nach Beginn vs. nach Beendigung

- eraufmerksamkeit, selektive Aufmerksamkeit, Ablenkbarkeit)
- die Geschwindigkeit der mentalen Informationsverarbeitung
- die motorische Reaktionsgeschwindigkeit
- die Sprachleistung (inklusive der Teilfunktionen des Sprachflusses und sprachlichen Ausdrucks)
- die visuo-räumliche Wahrnehmung und visuo-konstruktive Fähigkeit

Diskutieren wir an dieser Stelle den Zusammenhang von Epilepsie und Kognition im Kindes- und Jugendalter, so wird neben der Vielzahl der beschriebenen kognitiven Prozesse eine Vielzahl der in **Tabelle 2** aufgeführten Faktoren zu berücksichtigen sein, was eine eindeutige Zuordnung im klinischen Alltag oft schwierig macht.

Die Bedeutung prä-morbider neuronaler und kognitiver Merkmale bei der Beurteilung der Kognition im Rahmen der kindlichen Epilepsien wurde in den letzten Jahren verstärkt untersucht, indem die kognitiven Merkmale zum Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfalls erfasst wurden.

Kognition und aktive Epilepsie im Vor-Schulalter

Im Rahmen einer populationsbasierten finnischen Studie [2] wurden 64 Vorschulkinder im Alter von 3 bis 7 Jahren mit den Wechsler Scales of Intelligence untersucht.

Dabei zeigten sich folgende Ergebnisse:

- 50 % der betroffenen Kinder zeigten normale oder im Grenzbereich liegende kognitive Fähigkeiten (hier definiert als IQ \geq 70)

- 22 % der Kinder wiesen eine leichte Retardierung auf
- 28 % eine mittlere bis schwere Retardierung
- Der mittlere IQ lag mit 76 signifikant unter dem Mittelwert der Normalbevölkerung

Kognition und aktive Epilepsie im Schulalter

Eine weitere populationsbasierte Studie aus England [3] untersuchte die kognitiven Profile von 85 Schulkindern mit aktiver Epilepsie im Alter von 5 - 15 Jahren, unter besonderer Berücksichtigung der Häufigkeit von globalen Entwicklungsretardierungen, sowie verschiedener Aspekte des Arbeitsgedächtnisses und der Verarbeitungsgeschwindigkeit („processing speed“). Die Studienteilnehmer wurden einer ausführlichen entwicklungspsychologischen Diagnostik zugeführt (Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence, „processing speed“: „subtest Coding“, „Symbol Search“; „working memory“: „subtests Digit Recall“, „Block Recall“, „Backward Digit Recall“, „Counting Recall“ aus Working Memory Test Battery for Children). Mittels standardisierter Fragebogen wurden Eltern und Lehrer zusätzlich im Hinblick auf das Auftreten von Kernmerkmalen einer Autismus-Spektrumsstörung, einer Aufmerksamkeitsstörung, von Ängsten und motorischen Koordinationsproblemen befragt.

Dabei zeigte sich folgende Verteilung der Ergebnisse:

- 55 % der Kinder zeigten einen IQ $<$ 85, wobei 40 % einen IQ $<$ 70 und 24 einen IQ $<$ 24 aufwiesen
- Die Werte für die Verarbeitungsgeschwindigkeit lagen signifikant unter den Werten des Verbal- oder Handlungs-IQ (Teilleistungsstörung)
- 58 % der Kinder zeigten schwächere Leistungen in mindestens 1 der 4 Gedächtnistests

Tabelle 3: Faktoren, die im Rahmen pädiatrischer populationsbasierter Studien mit einer beeinträchtigten kognitiven Leistung assoziiert sind (MRI = Magnetresonanztomographie; ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätssyndrom)

Rantanen et al., 2011 [2]	Reilly et al., 2015 [1]	Medikation
Alter zum Zeitpunkt des 1. Anfalls	Alter zum Zeitpunkt des 1. Anfalls	welches Medikament
Strukturelle Epilepsie	Antiepileptische Polytherapie	Mono- vs. Polytherapie
Pathologisches MRI	Co-morbide Merkmale eines ADHS	Medikamentenspiegel
Weitere neurolog. Symptomatik	Co-morbide Koordinationsstörung	Kurzzeiteffekt/Dauermedikation

Die Studie belegte einerseits eine hohe Rate an globalen aber auch spezifischen kognitiven Schwierigkeiten bei Kindern mit Epilepsie. Die in beiden Studien mit einem beeinträchtigten kognitiven Profil assoziierten Faktoren sind in der **Tabelle 3** aufgeführt.

Kognitives Profil zum Zeitpunkt des ersten Anfalls

Die im Rahmen verschiedener Studien nachgewiesene Häufung kognitiver Beeinträchtigungen bei Kindern und Jugendlichen mit einer Epilepsie und deren Assoziation mit einer Reihe klinischer Faktoren (u.a. Ätiologie, Alter bei Erkrankungsbeginn, Anfalls-Typus, Schwere und Häufigkeit der Anfälle, antiepileptische Therapie) werfen die Frage auf, in welcher Form und welchem Ausmass die Veränderungen bereits zu Beginn der Erkrankung vorhanden sind, beziehungsweise sich diese erst im Laufe der Zeit entwickeln oder später evident werden.

Eine Studie von Hermann et al. (2006) [4] verglich die neuropsychologischen Daten von 56 Kindern im Alter von 8 - 18 Jahren mit neu aufgetretener Epilepsie bezüglich Intelligenz, Sprache, Gedächtnis, Exekutivfunktionen und Psychomotorik, als auch volumetrische Daten der Hirnstruktur (graue und weisse Substanz) mit denen gesunder Kontrollkinder (n = 50).

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass

- Kinder mit einer Epilepsie in allen untersuchten neuropsychologischen Funktionsbereichen milde kognitive Defizite bereits zum Zeitpunkt des ersten zerebralen Anfalles aufwiesen
- Kinder mit einer Epilepsie schlechtere Schulleistungen zeigten, die bei einem Teil der betroffenen Kinder dem ersten beobachteten Anfall bereits vorausgingen, und zwar unabhängig davon, welches Epilepsiesyndrom vorlag
- sowohl bei Patienten mit einer fokalen, als auch mit einer primär generalisierten Epilepsie gegenüber den Kontrollen signifikant schlechtere Intelligenzleistungen nachzuweisen waren
- beeinträchtigte Exekutivfunktionen als auch geringere psychomotorische Geschwindigkeit zu finden waren
- die Kinder mit einer fokalen Epilepsie sich zusätzlich in den Bereichen der Sprache und des Gedächtnisses von den Kontrollkindern signifikant unterschieden.

Anhand einer Subgruppenanalyse konnten die Autoren belegen, dass die durchschnittlich schlechteren kognitiven Leistungen vor allem auf die Subgruppe zurückgeführt werden konnte, die bereits vor dem ersten Anfall in der Schule spezifischer unterstützender Massnahmen bedurfte.

In einer weiteren Studie dokumentierte die Arbeitsgruppe um Hermann et al. (2008) [5], dass die Reduktion der Volumina in bestimmten Hirnregionen zum Zeit-

punkt des ersten Anfalls ebenfalls nicht generell, sondern vor allem bei den Kindern nachweisbar war, die bereits prämorbid durch schlechtere Schulleistungen aufgefallen waren und/oder eine spezifische Anfallslokalisation (Temporallappenepilepsie) aufwiesen.

Verlauf kognitiver Fähigkeiten nach Beginn der Epilepsie

Ein weiterer Aspekt der Assoziation zwischen Kognition und Epilepsie beschäftigt sich mit der klinisch relevanten Frage nach der Entwicklung der kognitiven Fähigkeiten im Verlauf der epileptischen Erkrankung. Rathouz et al. [6] konnten 2014 in Übereinstimmung mit der oben zitierten Arbeit von Hermann et al. nachweisen, dass im Durchschnitt die kognitiven Fähigkeiten bei Kindern mit einer Epilepsie bereits prämorbid reduziert waren, wobei in diesen Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass diese mittlere Differenz gegenüber der gesunden Vergleichspopulation über 5 - 6 Jahre hinweg stabil blieb.

Um den Verlauf der kognitiven Entwicklung bei Kindern mit neu aufgetretener Epilepsie zu beschreiben, untersuchten die Autoren Kinder im Alter von 8 - 18 Jahren (n = 69) mit neu aufgetretener Epilepsie neuropsychologisch bei Diagnosestellung, 2 Jahre nach dem ersten Anfall und 5 - 6 Jahre später im „follow-up“. Es wurden Intelligenz, schulische Leistungen, Exekutivfunktionen und psychomotorische Geschwindigkeit mit einer Gruppe gesunder Kinder verglichen (n = 62). Die Daten wurden im Gruppenvergleich und in einer Subgruppenanalyse untersucht, bei der nach der Diagnose einer fokalen vs. idiopathisch generalisierten Epilepsie differenziert wurde. Kognitive Defizite zeigten die Kinder mit einer Epilepsie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beim Rechnen, in der Aufmerksamkeit, der Reaktionsinhibition, in der feinmotorischen Geschicklichkeit und psychomotorischen Geschwindigkeit. Die Defizite blieben über 5 - 6 Jahre stabil. Diese Verlaufsbeobachtung fand sich für beide Krankheitsgruppen (fokale und generalisierte Epilepsie), wobei die Patienten mit einer fokalen Epilepsie der Gruppe der Kinder mit einer generalisierten Epilepsie in den Bereichen Rechnen, Reaktionsinhibition und psychomotorische Geschwindigkeit überlegen waren.

Aufmerksamkeitsstörung und Epilepsie

Bei der Evaluation der Frage nach einem Zusammenhang zwischen Kognition und Epilepsie im Kindesalter wird der Aufmerksamkeitsleistung ein besonderes Augenmerk gewidmet. Eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) stellt die am häufigsten berichtete komorbide Störung bei Epilepsien im Kindesalter dar. Etwa 1/3 der Kinder mit Epilepsie erfüllen zusätzlich die Kriterien eines ADHS. In einer kontrollier-

ten prospektiven Studie wurde die kognitive Reifung/Entwicklung von Hermann et al. (2008) [5, 7] unter der Bedingung „Präsenz oder Abwesenheit eines zusätzlich bestehenden komorbiden ADHS“ analysiert. Beide Gruppen wurden mit gesunden Kontrollen hinsichtlich Intelligenz, Schulleistungen, Sprache, Gedächtnis, Exekutivfunktionen und psychomotorischer Geschwindigkeit verglichen. Die psychiatrische Symptomatik wurde anhand des „Kiggie-SADS“ und eines semistrukturierteren, DSM-IV-basierten Interviews erfasst. Die Kinder mit einer Epilepsie ohne komorbides ADHS waren in allen neuropsychologisch untersuchten Funktionsbereichen mit gesunden Kindern zum Zeitpunkt der „baseline“ und im „follow-up“, sowie bezüglich des Tempos der kognitiven Entwicklung vergleichbar. Im Gegensatz hierzu scheint ein prämorbid oder komorbid vorhandenes ADHS ein wesentlicher Marker für eine auffällige kognitive Entwicklung zu sein.

Bechtel et al. [8] untersuchten 2012, ob sich Jungen im Alter von 8 - 14 Jahren mit einem konstitutionellen ADHS oder mit einem ADHS als Komorbidität zu einer epileptischen Grunderkrankung hinsichtlich ihrer neuropsychologischen Leistungen und der Effektivität einer Behandlung mit Stimulanzien unterscheiden. In einem 2-back- und 3-back-Verfahren, als Paradigma zur Erfassung der Daueraufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses, und häufig beeinträchtigter exekutiver Funktion im Rahmen eines ADHS, zeigten beide Gruppen im Vergleich zu gesunden Kontrollkindern eine signifikante Beeinträchtigung der Arbeitsgedächtnisleistungen. In beiden Gruppen konnte eine funktionelle Verbesserung nach Gabe von Stimulanzien dokumentiert werden.

In einer Nachuntersuchung zeigten Bechtel und Weber 2015 [9], dass bei 16 der zuvor untersuchten Jungen mit Epilepsie plus ADHS und 14 Jungen mit konstitutionellem ADHS die Kern-Symptomatik über die Zeit in beiden Gruppen signifikant abnahm – betont in der Gruppe der Kinder mit einer Epilepsie (Werte Conners Fragebogen). Die Autoren schlossen daraus, dass die Entwicklung der Aufmerksamkeitsleistung bei beiden Patientengruppen denselben positiven Verlauf nehmen kann.

Funktionelle Bedeutung der Kognitionsdefizite

Neben der Beschreibung und Diagnostik von kognitiven Beeinträchtigungen bei Kindern und Jugendlichen mit einer Epilepsie mittels einer detaillierten neuropsychologischen Diagnostik stellt sich im Sinne der „International Classification of Functioning, Disability and Health“ die Frage nach ihrer alltagrelevanten funktionellen Bedeutung. Bei Kindern und Jugendlichen stehen dabei die Bereiche Schulleistung, Entwicklung der Selbstständigkeit, Lebensqualität und das soziale Outcome im Fokus.

Kognitionsdefizite und Schulleistung

In einer jüngst veröffentlichten longitudinalen Analyse zeigten Almane et al. [10], dass Kinder mit Epilepsien im schulischen Alltag häufiger spezielle pädagogische Unterstützung und zusätzliche Förderhilfen benötigen als Gleichaltrige (53 % vs. 18 %), wobei diese in über 80 % bereits vor dem ersten Anfall in Anspruch genommen wurden.

Die Häufigkeit der Inanspruchnahme von akademischen Supportmassnahmen wurde gemeinsam mit der Entwicklungs- und Krankengeschichte bei 91 Kindern (28 fokale Epilepsien, 22 generalisierte Epilepsien, 41 Kontrollkinder) durch ein strukturiertes Eltern-Interview erhoben und mit den Werten objektiver Leistungstests im Lesen, Rechtschreiben und Rechnen verglichen. Kinder mit einer Epilepsie zeigten signifikant schlechtere Leistungen in allen überprüften schulischen Fertigkeiten, sowohl zu Beginn der Erkrankung, als auch in den Erhebungen 2 und 5 Jahre nach Krankheitsbeginn. Die schulischen Probleme bei Krankheitsbeginn persistierten in der Mehrheit auch nach 5 Jahren.

Kognitionsdefizite und Alltagsfähigkeit

Was bedeuten die Kognitions- und konsekutiven Leistungsdefizite für die Fähigkeiten der Kinder in ihrer Alltagsbewältigung?

Buelow et al. [11] untersuchten 2012 die Beziehung zwischen neuropsychologischen und adaptiven Funktionen bei 50 Kindern mit einer Epilepsie und Lernproblemen. Der geschätzte mittlere IQ (Screening) lag bei 72,8 (SD = 18,3), die adaptiven Funktionen, eingeschätzt über die „Vineland Adaptive Behavior Scales“, lagen im Mittel zwei Standardabweichungen unter der Norm, wobei selbst bei Kindern mit normaler Intelligenz (IQ > 80) deutliche Defizite in den adaptiven Funktionen nachweisbar waren. Darüber hinaus waren auch erhebliche neuropsychologische und psychische Probleme erkennbar.

Kognitionsdefizite und Lebensqualität

Den Zusammenhang zwischen Anfallsfreiheit, Schweregrad der Epilepsie, psychiatrischen und anderen komorbiden Störungen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersuchten Baca et al. [12] in einer prospektiven Studie an Kindern mit einer neu diagnostizierten Epilepsie. Dazu wurde die „Health related quality of life“ bei 277 Kindern zwischen 8 - 9 Jahren nach Diagnosestellung anhand eines Lebensqualitätsfragebogens für Eltern und Kinder erfasst. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug 4,4 Jahre (SD 2,6); bei der 9 Jahre später durchgeführten Nachuntersuchung waren die Kinder im Mittel 13 Jahre alt (SD 2,6). Inzwischen waren 64 %

der Kinder seit mindestens 5 Jahren anfallsfrei, 31 % nahmen weiterhin antiepileptische Medikamente ein, 19 % zeigten eine komplizierte Epilepsie.

In der „follow-up“-Untersuchung lag die Prävalenz psychiatrischer Diagnosen bei 26 %, die entwicklungs-neurologischer Störungen bei 39 %, die chronischer Erkrankungen bei 24 %, die der Migräne bei 15 %. Das Vorhandensein einer psychiatrischen Diagnose war mit den Lebensqualitätsskalen der Kinder und Eltern stark assoziiert; die Anfallsfreiheit hatte dagegen keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die Lebensqualität.

Bedeutung der Epilepsie und kognitive Komorbidität für das soziale Outcome

Wie sind die langfristigen gesundheitlichen und sozioökonomischen Folgen einzuschätzen, welche Faktoren sind für eine Prognose bezüglich des Sozialisationserfolges ausschlaggebend?

Chin et al. [13] untersuchten aus einem Pool der National Child Development Study (UK), 101 Kinder mit einer Epilepsie, die vor dem 16. Lebensjahr begonnen hatte, im Alter von 33 Jahren nach. Der mittlere „follow-up“-Zeitraum betrug 28 Jahre („range“ 17 - 33 Jahre). Bei 46 % begann die Epilepsie mit < 5 Jahren, 49 % litten an einer symptomatischen, 51 % an einer idiopathischen Epilepsie. Davon waren 48 % wegen der Epilepsie weiterhin in ärztlicher Kontrolle, 42 % der Kohorte waren erwerbsunfähig, nur 39 % besaßen einen Führerschein. 65 % der Patienten waren der Auffassung, dass es durch die Epilepsie schwieriger sei, eine berufliche Tätigkeit kontinuierlich beizubehalten.

In dieser Untersuchung zeigte sich die Epilepsie assoziiert mit einer geringeren allgemeinen und psychischen Gesundheit und stellte ein erhöhtes Risiko dar, unverheiratet und kinderlos zu bleiben.

Bei guter kognitiver Entwicklung ohne Komorbiditäten zeigten die jungen Erwachsenen mit Epilepsie verglichen mit der Kontrollgruppe die gleichen Ergebnisse hinsichtlich Gesundheit, Bildung und Beschäftigung, allerdings hatten sie vermehrt Schwierigkeiten, persönliche Beziehungen einzugehen und aufrecht zu erhalten.

Eine Kombination von kindlicher Epilepsie und schwacher kognitiver Entwicklung ist mit ungünstigeren Entwicklungsverläufen verbunden. Kinder mit einer Epilepsie haben zudem ein erhöhtes Sterberisiko in jungen Jahren.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass ein rein pharmakologisches Management in der Betreuung epilepsiekranker Kinder und Jugendlicher meist ungenügend und eine langfristige psychosoziale Unterstützung mit erforderlich ist.

Pathophysiologische Vorstellungen

Welche Faktoren tragen zur beeinträchtigten Entwicklung der Kognition bei Kindern bei? Neben konstitutionellen Faktoren werden in neuerer Zeit drei Faktoren in der Forschung favorisiert: kontinuierliche epileptische Entladungen im EEG, eine veränderte Schlafphysiologie und ein veränderter neuronaler Erholungsmodus.

Epileptische Entladungen „stören“ die synaptische Konsolidierung

Die Bedeutung der epileptischen Entladungen für eine gestörte kognitive Entwicklung wird paradigmatisch am Beispiel der Bedeutung der persistierenden Hypsarrhythmie im Rahmen eines West-Syndroms diskutiert. Mehrere Studien konnten zeigen, dass eine anhaltende Hypsarrhythmie trotz Beendigung der klinischen Anfälle mit einem schlechteren kognitiven Outcome verbunden ist – ebenso wurde in mehreren Studien gezeigt, dass ein verspäteter Behandlungsbeginn mit einem schlechteren Outcome verbunden ist [14]. Auch jenseits des Säuglingsalter wird durch verschiedene Untersuchungen, zum Beispiel von Ebus et al. 2012 [15, 16] nahe gelegt, dass eine lebhaftere „spike-wave“-Aktivität im Schlaf unabhängig vom Auftreten klinischer Anfälle zu einer Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten beitragen kann.

Epileptische Entladungen stören die synaptische Homöostase im Schlaf

Die Bedeutung der hypersynchronen Aktivität im Schlaf für die Entwicklung einer kognitiven Beeinträchtigung wurde auch in der Arbeit von Galer et al. 2015 [17] thematisiert. Die Autoren zeigten einen engen korrelativen Zusammenhang zwischen dem „spike-wave“-Index im Non-REM-Schlaf und den Gedächtnisleistungen am Tag nach dem Schlaf. Je höher der „spike-wave“-Index war, desto stärker war der Verlust des am Vortag Gelernten in der Abrufleistung.

Pathophysiologisch wird in der neueren Literatur hierfür eine Veränderung in der physiologischen Abnahme der Synchronisierung kortikaler Neurone als Ausdruck der synaptischen Homöostase und damit der Erholung des Gehirns im Schlaf diskutiert (zusammenfassend siehe Bölsterli et al., 2011 [18]). Eine Veränderung des physiologischen Markers dieser als „downscaling“ bezeichneten Abnahme der Synchronisation, dem sogenannten „slow-wave sloop“, wurde sowohl bei Patienten mit einem „electrical status epilepticus during slow wave sleep“, als auch bei Kindern mit infantilen Spasmen beobachtet [18, 19].

Epileptische Entladungen stören die „resting state“-Konnektivität

In zahlreichen Studien wurde die „resting state“-Aktivität des Gehirns über die Zeitachse als Mass für die Verbindung von Hirnregionen im Ruhezustand untersucht und in Zusammenhang gebracht mit der kognitiven Leistungsfähigkeit, da bei verschiedenen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, die mit einer eingeschränkten kognitiven Fähigkeit einher gehen, eine gestörte „resting state“-Konnektivität dokumentiert wurde. Im Fokus der epileptologischen Studien steht das „default-mode network“ [20].

Gestörte „default-mode network“-Aktivitäten wurden dabei nicht nur bei Kindern mit therapierefraktärer Epilepsie [22] und Frontallappen-Epilepsie [21] nachgewiesen, sondern auch bei Kindern mit einer epileptologisch als benigne geltenden Rolando-Epilepsie [23]. Die Autoren diskutieren dies als Grundlage der in dieser Patientengruppe gehäuft beobachtbaren Veränderung der Sprachleistungen.

Neuropsychologische Diagnostik

In den vorhergehenden Abschnitten wurde versucht zu dokumentieren, dass die Erfassung der neuropsychologischen Beeinträchtigungen für eine umfassende Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit einer Epilepsie wesentlich ist, sowohl um Effekte der Epilepsie und/oder Medikation auf die Kognition anschaulich zu machen, aber auch, um kognitive Entwicklungsverläufe zu erkennen/beschreiben und bei Bedarf entsprechend intervenieren zu können, und damit das kognitive, aber auch soziale Outcome der Patienten zu verbessern.

Eine umfassende neuropsychologische Diagnostik ist oftmals auch unter dem Aspekt der Verlaufskontrollen aufwendig und scheitert nicht selten an den zur Verfügung stehenden Ressourcen. Aus diesem Grunde sind Bestrebungen zu begrüßen, die anamnestischen Informationen zum Beispiel über Schulleistungen mittels eines Screeninginstruments zu ergänzen, womit diejenigen Kinder ökonomisch, valide und reliabel selektioniert werden können, die einer aufwendigeren Diagnostik zugeführt werden müssen.

Triplett et al. (2015) [24] stellten für den amerikanischen Raum eine Machbarkeitsstudie vor, in der ein solches Screeninginstrument zur Erfassung der verbalen und visuellen Gedächtnisleistung, der exekutiven Funktionen, der kognitiven Arbeitsgeschwindigkeit und Flexibilität, der komplexen Aufmerksamkeit und Reaktionszeit sowie des psychomotorischen Tempos eingesetzt wurde. Die durchschnittliche Bearbeitungszeit beträgt 32 Minuten, alle Patienten durchliefen das ganze Untersuchungsverfahren in weniger als 45 Minuten. Die Forschergruppe, die deutliche Leistungsunterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe darlegen konnte, kam zu dem Schluss, dass ein kurzes

Verfahren, bestehend aus einem computergestützten Screeningtest und einem standardisierten Fragebogen für Eltern ein wertvolles Instrument darstellt, um Hinweise auf kognitive Beeinträchtigungen als auch Verhaltens- und emotionale Auffälligkeiten bei Kindern mit einer Epilepsie zu erhalten.

Im deutschsprachigen Raum wurde von Helmstaedter et al. (2010) [25] ein valides und reliables Untersuchungsinstrument zur Einschätzung von Aufmerksamkeits- und exekutiven Funktionen, sowie zur Kontrolle antikonvulsiver Therapieeffekte auf die kognitiven Funktionen entwickelt. Es handelt sich um ein 12 - 15 Minuten dauerndes Verfahren, das sechs Untertests umfasst, mit denen folgende Domänen erfasst werden: psychomotorische Geschwindigkeit, Flexibilität, Planung, Reaktionsinhibition, Wortflüssigkeit und Arbeitsgedächtnis.

Dieses Verfahren wurde in einer Studie mit 277 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 - 18 Jahren validiert.

Zur Erfassung verschiedener Aspekte der exekutiven Funktionen, basierend auf beobachtbarem alltäglichem Verhalten, steht das inzwischen in deutschsprachiger Übersetzung und Validierung vorliegende Verhaltensinventar BRIEF [26] zur Verfügung, eine deutschsprachige Adaptation des Behavior Rating Inventory of Executive Function von Gioia et al. [27]. Es liefert Informationen über Art und Ausprägung verschiedener exekutiver Funktionsdefizite anhand klinischer Fragebogen. Zur Beurteilung möglicher Beeinträchtigungen liegen drei Versionen vor: Fremdbeurteilung durch Eltern und Lehrer, sowie die Selbsteinschätzung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 11 - 16 Jahren.

Es werden aus verschiedenen Skalen zwei Hauptindizes ermittelt: ein Verhaltensregulationsindex und ein kognitiver Regulationsindex, aus beiden kann ein exekutiver Gesamtwert errechnet werden.

Die Ergebnisse einiger weniger Studien [28, 29] geben Hinweise darauf, dass objektive Messdaten exekutiver Funktionsdefizite zwar stärker als die subjektiven Einschätzungen mit epilepsierelevanten Faktoren korrelieren, sie aber andererseits beobachtbare Defizite nicht vorhersagen können. Daher sollte eine umfassende Beurteilung dieser Defizite beides mit einbeziehen: sowohl objektive Messdaten, als auch eine subjektive Einschätzung der Eltern und Betreuer sowie des Betroffenen selbst.

Referenzen

1. Reilly C, Atkinson P, Das KB et al. Factors associated with quality of life in active childhood epilepsy: a population based study. *Eur J Paediatr Neurol* 2015; 19: 308-313
2. Rantanen K, Eriksson K, Nieminen P et al. Cognitive impairment in preschool children with epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 1499-1505
3. Reilly C, Atkinson P, Das KB et al. Cognition in school-aged children with "active" epilepsy: A population based study. *J Clin Exp Neuropsychol* 2015; 37: 429-438

4. Hermann BP, Jones JE, Shet R et al. Children with new-onset epilepsy: neuropsychological status and brain structure. *Brain* 2006; 129: 2609-2619
5. Hermann BP, Jones JE, Shet R et al. Growing up with epilepsy: A two year investigation of cognitive development in children with new onset epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 1847-1858
6. Rathouz PJ, Zhao Q, Jones JE et al. Cognitive development in children with new onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56: 635-641
7. Hermann BP, Dabbs K, Allen CA et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain* 2007; 130: 3135-3148
8. Bechtel N, Kobel M, Penner IK et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood epilepsy: a neuropsychological and functional imaging study. *Epilepsia* 2012; 53: 325-333
9. Bechtel N, Weber P. Attention problems in children with epilepsy. How is the long-term outcome? *Eur J Paediatr Neurol* 2015; 19: 383-385
10. Almane D, Jones EJ, Jackson DC et al. Brief clinical screening for academic underachievement in new-onset childhood epilepsy: Utility and longitudinal results. *Epilepsy Behav* 2015; 43: 117-121
11. Buelow JM, Perkins SM, Johnson CS et al. Adaptive functioning in children with epilepsy and learning problems. *J Child Neurol* 2012; 27: 1241-1249
12. Baca CB, Vickrey BG, Caplan R et al. Psychiatric and medical comorbidity and quality of life outcomes in childhood-onset epilepsy. *Pediatrics* 2011; 128: 1532-1543
13. Chin RF, Cumberland PM, Pujar SS et al. Outcomes of childhood epilepsy at age 33 years: a population-based birth-cohort study. *Epilepsia* 2011; 52: 1513-1521
14. Widjaja E, Go C, McCoy B, Carter Snead OC. Neurodevelopmental outcome of infantile spasms: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2015; 109: 155-162
15. Nicolai J, Ebus S, Biemans DP et al. The cognitive effects of interictal epileptiform EEG discharges and short nonconvulsive epileptic seizures. *Epilepsia* 2012; 53: 1051-1059
16. Ebus S, Nicolai J, Biemans DP et al. Cognitive effects of interictal epileptiform discharges in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 697-706
17. Galers S, Urbain C, De Tiege X et al. Impaired sleep related consolidation of declarative memories in idiopathic focal epilepsies of childhood. *Epilepsy Behav* 2015; 43: 16-23
18. Bölsterli BK, Schmitt B, Bast T et al. Impaired slow wave sleep downscaling in encephalopathy with status epilepticus during sleep ESES. *Clin Neurophysiol* 2011; 122: 1779-1787
19. Fattinger S, Schmitt B, Bölsterli Heinzle BK et al. Impaired slow-wave sleep downscaling in patients with infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol* 2015; 19: 134-142
20. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1124: 1-38
21. Widjaja E, Zamaydi M, Raybaud C et al. Abnormal functional network connectivity among resting-state networks in children with frontal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 2386-2392
22. Widjaja E, Zamaydi M, Raybaud C et al. Impaired default network on resting-state fMRI in children with medically refractory epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 552-557
23. Oser N, Datta AN, Hubacher M et al. Default mode network alterations during language task performance in children with benign epilepsy with centrottemporal spikes BECTS. *Epilepsy Behav* 2014; 33: 12-17
24. Triplett RL, Asato MR. Brief cognitive and behavioral screening in children with new-onset epilepsy: A pilot feasibility trial. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 49-55
25. Helmstaedter C, Schoof K, Rossmann T et al. Introduction and first validation of EpiTrackJunior, a screening tool for the assessment of cognitive side effects of antiepileptic medication on attention and executive functions in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010; 19: 55-64
26. Steinhausen HC, Drechsler R. BRIEF Verhaltensinventar zur Beurteilung exekutiver Funktionen. Deutschsprachige Adaptation des Behavior Rating Inventory of Executive Function von Gioia GA et al. Bern: Verlag Hans Huber, 2013
27. Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L. Behavior Rating Inventory of Executive Function: Professional Manual. Lutz, Florida, U.S.A.: Par-Verlag, 2000
28. Mc Allister WS, Bender HA, Whitman L et al. Assessment of executive functioning in childhood epilepsy: The Tower of London and BRIEF. *Child Neuropsychol* 2012; 18: 404-415
29. Slick DJ, Lautzenhiser A, Sherman EM, Eryl K. Frequency of scale elevations and factor structure of the behavior rating inventory of executive function BRIEF in children and adolescents with intractable epilepsy. *Child Neuropsychol* 2006; 12: 181-189

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Peter Weber
Universitäts-Kinderspital beider Basel
Abteilung Neuropädiatrie und Entwicklungspädiatrie
Spitalstr. 33
CH 4056 Basel
Tel. 0041 61 7041906
Fax 0041 61 70412
peter.weber@ukbb.ch