

Redaktionskommission

Christian Damsa | Genf
 Thomas Dorn | Zürich
 Jürgen Drewe | Basel
 Jean-Marc Fritschy | Zürich
 Hennric Jokeit | Zürich
 Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)
 Klaus Meyer | Tschugg
 Margitta Seeck | Genf
 Adrian M. Siegel | Zürich
 Gabriele Wohlrab | Zürich

Beirat

Fabio Baronti | Tschugg
 Andrea Capone Mori | Aarau
 Paul-André Despland | Lausanne
 Giovanni B. Foletti | Lavigny
 Jean-Marc Fritschy | Zürich
 Regina Henggeler-Dimmler | Unterägeri
 Christian W. Hess | Bern
 Kazimierz Karbowski | Muri b. Bern
 Max Kaufmann | Basel
 Günter Krämer | Zürich
 Theodor Landis | Genf
 Christoph Pachlatko | Zürich
 Markus Schmutz | Basel
 Franco Vassella | Bremgarten
 Jean-Guy Villemure | Lausanne
 Markus Weissert | St. Gallen
 Heinz-Gregor Wieser | Zürich

Inhalt

Editorial	49 – 50
Neuropsychologische Aspekte der Entwicklung von Vorschulkindern mit Epilepsie <i>Maria Haag Turner Therese Siegenthaler</i>	51 – 55
Cognitive and Behavioral Disorders in Rolandic Epilepsies and Variants <i>Thierry Deonna Claire Mayor-Dubois</i>	56 – 65
Plasticité cérébrale chez des patients hémisphérectomisés à la suite d'un syndrome de Rasmussen <i>Stephanie Ortigue Eugène Mayer</i>	66 – 70
Limbische Ereignis-korrelierte Potenziale und hippocampale Gedächtnisprozesse <i>Thomas Grunwald</i>	71 – 76
Benennstörungen nach epilepsiechirurg- ischen Eingriffen im sprachdominanten Temporallappen <i>Michael Schwarz Elisabeth Pauli Hermann Stefan</i>	77 – 81
Funktionelle Bildgebung in der klinischen Neuropsychologie <i>Martina Schacher Dominik Huber Hennric Jokeit</i>	82 – 88
Neuropsychologie und Psychotherapie in der beruflichen Rehabilitation <i>Anna Dal Farra Adrian Wittwer Klaus Meyer</i>	89 – 91
Liga-Mitteilungen	92 – 94
Kongresskalender	95 – 96



Allgemeines

Epileptologie veröffentlicht sowohl angeforderte als auch unaufgefordert eingereichte Manuskripte über alle Themen der Epileptologie. Es werden in der Regel nur bislang unveröffentlichte Arbeiten angenommen. Die Manuskripte oder wesentliche Teile daraus dürfen auch nicht gleichzeitig anderen Zeitschriften angeboten werden oder anderweitig bereits zur Publikation angenommen worden sein. Alle Manuskripte werden zweifach begutachtet. Von den Beiträgen werden keine Sonderdrucke erstellt, sie werden jedoch als pdf-Datei zusätzlich auf der Liga-Homepage (www.epi.ch) veröffentlicht und können von dort heruntergeladen werden.

Redaktionsanschrift

Unaufgefordert eingereichte Manuskripte (incl. Briefe an die Herausgeber) sind zu richten an:

Frau M. Becker, Redaktion Epileptologie, Schweizerische Liga gegen Epilepsie, Seefeldstr. 84, Postfach 1084, 8034 Zürich. Tel. 0041 43 488 67 79, Fax 0041 43 488 67 78, e-mail: becker@epi.ch.

Hinweise zur Manuskripterstellung

Manuskripte werden nur akzeptiert, wenn sie den folgenden Kriterien entsprechen. Nicht entsprechend abgefasste Manuskripte werden vor der Begutachtung zurückgesandt.

- **Sprache:** Neben deutsch auch englisch und französisch möglich
- **Schreibweise (deutsch):** Als Schreibweise gilt die deutsche Form mit „z“ und „k“ (also z.B. Karzinom), lateinische Fachtermini behalten aber ihre Schreibweise (also z. B. Arteria carotis).
- **Form:** Der gesamte Text, einschliesslich Literaturverzeichnis, Tabellen und Abbildungslegenden, ist folgendermassen zu formatieren:
 - DIN-A4-Papier, einseitig (1 1/2- oder 2-zeilig mit max. 30 Zeilen je Seite)
 - Literaturverweise werden gemäss der Reihenfolge, in der sie im Text vorkommen, arabisch nummeriert; im Text erscheinen die Verweiszahlen in eckigen Klammern
 - Tabellen und Abbildungen haben eine jeweils fortlaufende arabische Nummerierung
- **Reihenfolge:** 1. Titelblatt (ggf. incl. Danksagung, Förderung durch Hilfe anderer oder Drittmittelfinanzierung), 2. Zusammenfassung in Deutsch und Summary in Englisch, 3. Text, 4. Literatur, 5. Tabellen, 6. Abbildungslegenden und 7. Abbildungen:
 - Das Titelblatt enthält den vollen Titel der Arbeit (deutsch und englisch), Namen und Titel der Autoren,

die Kliniken bzw. Institutionen, an denen alle Autoren arbeiten, sowie die vollständige Adresse des federführenden Autors mit Telefon- und Faxnummer sowie e-mail.

- Zusammenfassung und englischer Abstract (mit Titel der Arbeit): Ohne Literaturzitate und Akronyme sowie unübliche Abkürzungen (maximal 250 Wörter).
- Text: Dabei bei Originalarbeiten Gliederung in Einleitung, Methode (incl. Untersuchungsmaterial, Patienten, Versuchstiere etc., ggf. auch Angabe über Einwilligung bzw. Einhaltung der Deklaration von Helsinki inkl. Votum einer Ethikkommission), Ergebnisse und Diskussion. Abkürzungen sind bei ihrem ersten Erscheinen im Text voll auszuschreiben.
- Literaturverzeichnis: Am Ende der Arbeit werden die Literaturstellen in der im Text zitierten Reihenfolge aufgeführt und nach untenstehendem Muster zitiert. Persönliche Mitteilungen, unveröffentlichte Befunde oder zur Publikation eingereichte Manuskripte werden nicht aufgenommen, sondern entsprechend im Text vermerkt. Zitierungen „im Druck“ bzw. „in press“ beziehen sich nur auf von einer Zeitschrift bereits angenommene Arbeiten (mit Angabe von Zeitschrift und – soweit bekannt – Band und Erscheinungsjahr). Das Zitieren von Arbeiten als „in Vorbereitung“ oder „in preparation“ ist nicht zulässig. Kongressmitteilungen können nur als zitierbare Abstracts oder Beitrag in Proceedings-Bänden berücksichtigt werden.
- Tabellen: Jede Tabelle steht auf einer neuen Seite und hat eine kurze erklärende Überschrift. Abkürzungen oder Zeichen sind in einer Fussnote zu erklären.
- Abbildungslegenden: Die Legende für jede Abbildung steht auf einer neuen Seite; alle Abkürzungen oder Zeichen sind darin zu erklären.
- Abbildungen: Strichzeichnungen, schattierte Zeichnungen oder Fotografien (SW oder Farbe).
- Zitierweise: Zeitschriftenartikel: Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia* 2002; 43: 740-743 (bei bis zu vier Autoren werden alle genannt; Abkürzungen der Zeitschriften nach der „List of Journals indexed in Index Medicus“); Bücher: Shorvon S. Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; Buchkapitel: Holthausen H, Tuxhorn I, Pieper T et al. Hemispherectomy in the treatment of neuronal migrational disorders. In: Kotagal P, Lüders HO (eds): *The Epilepsies. Etiologies and Prevention*. San Diego, London, Boston et al: Academic Press, 1999: 93-102

Was ist an die Redaktion einzureichen?

Alle Manuskripte sind inklusive Abbildungen und Tabellen in dreifacher Ausführung einzureichen. Bevorzugt wird eine elektronische Manuskripteinreichung per e-mail (Textverarbeitung: MS Word), alternativ die Zusendung von drei Ausdrucken und einer Diskette (für Abb. und Tab. ist das verwendete Programm anzugeben).



PD Dr. rer. nat. Hennric Jokeit

Mehrheitlich profitieren heute Menschen mit Epilepsie von einer effektiven und nebenwirkungsarmen Behandlung ihrer Anfälle mit modernen Antiepileptika. Einer kleinen aber steigenden Zahl von Patienten, deren Epilepsie nicht oder nur unzureichend durch Antiepileptika kontrolliert ist, kann heute durch epilepsiechirurgische Eingriffe Heilung oder Linderung in Aussicht gestellt werden. Eine umfassende Epilepsiebehandlung, ob sie nun primär pharmakologisch oder epilepsiechirurgisch erfolgt, sollte dem Ziel verpflichtet sein, die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten nachhaltig zu verbessern. Begreift man die Lebensqualität als individuelle Möglichkeit umfassender gesellschaftlicher Teilhabe, drängen sich viele Begleitfaktoren der Epilepsieerkrankung in den Fokus der Aufmerksamkeit. Die Ursachen und Auswirkungen dieser Faktoren sind nicht reduzierbar auf Anfallsfrequenz und Anfallschwere, die primären Zielgrößen der antiepileptischen Therapie. In der Tat sind die psychischen und sozialen Folgen einer Epilepsie für nicht wenige Betroffene beeinträchtigender als das Auftreten epileptischer Anfälle. Neben erduldeten Stigmatisierungen und Einschränkungen bei Berufs- und Freizeitaktivitäten erleben viele Menschen mit Epilepsie ihre kognitive Leistungsfähigkeit zeitweilig und manche auch dauerhaft als beeinträchtigt. Mit dem Wissen, dass dem kognitiven Leistungsvermögen heute ein sehr hoher Stellenwert in der Schule, in der Ausbildung und im Berufsleben beigegeben wird, verändert sich auch die objektive Bedeutung und die individuelle Bewertung kognitiver Dysfunktionen. Die wachsende Konkurrenz und Unsicherheit auf einem Arbeitsmarkt, der heute in vielen Branchen eine hohe kognitive Leistungsfähigkeit fordert, verstärkt zusätzlich den Leistungsdruck und Versagensängste im Berufsalltag. Kognitive Beeinträchtigungen, aber auch kognitive Ressourcen sind Faktoren, die die Lebensqualität von Menschen mit Epilepsie erheblich beeinflussen können, und verdienen daher in der Diagnostik und Therapie eine besondere Beachtung.

Die aktuelle Ausgabe von „Epileptologie“ versammelt

sieben Beiträge zu sehr unterschiedlichen Aspekten des Themas „Kognition und Epilepsie“. Unter kognitiven Funktionen verstehen wir die Fähigkeit des Gehirns zur Informationsverarbeitung und Verhaltenssteuerung, wie zum Beispiel Wahrnehmung, Steuerung der Aufmerksamkeit, Sprache, Gedächtnis, generatives und schlussfolgerndes Denken sowie die Planung und Ausführung von Handlungen. Die kognitiven Neurowissenschaften haben in den letzten Jahren viel zu unserem Verständnis höherer Hirnfunktionen und ihrer neuronalen Grundlagen beigetragen. Diese Erkenntnisse fließen heute mehr und mehr in die Diagnostik, Behandlung und Beratung von Menschen mit Epilepsie ein. Andererseits eröffnen insbesondere invasive diagnostische Verfahren im Vorfeld epilepsiechirurgischer Eingriffe Forschungsmöglichkeiten, von denen heute schon die klinische und die Grundlagenforschung profitieren, aber auch langfristig viele Patienten mit Hirnschädigungen einen Nutzen haben werden.

Kognitive Beeinträchtigungen können verursacht werden durch die der Epilepsie zugrunde liegende Hirnfunktionsstörung, durch epileptische hirnelektrische Aktivität und auch, substanz- und dosisabhängig, durch bestimmte Antiepileptika. Epilepsie ist per se ein dynamisches Störungsgeschehen, dem aber sehr verschiedene biochemische und strukturelle Läsionen unterschiedlichster Ätiologie zugrunde liegen können. Folglich gibt es auch nicht die epilepsiespezifischen kognitiven Störungen, sondern verschiedene Teilfunktionen, aber auch die Gesamtheit kognitiver Funktionen können durch epilepsieverursachende und -assoziierte Faktoren transient oder auch irreversibel beeinträchtigt werden. In den letzten Jahren wandte sich die Forschung mit neuen methodischen Ansätzen der Frage zu, ob epileptische Anfälle zu irreversiblen Beeinträchtigungen von Nervenzellverbänden und ihren Funktionen führen. Molekularbiologische, ultrastrukturelle, strukturelle und funktionelle Bildgebungsuntersuchungen aber auch Verhaltensdaten legen heute nahe, dass direkte anfallsinduzierte irreversible Schädigungen des neuronalen Substrats allenfalls eine untergeordnete Rolle spielen. Durch epileptische Aktivität induzierte neuroplastische und biochemische Veränderungen im Sinne von Umbauprozessen dürften hingegen von grösserer Bedeutung sein und sich letztlich auf die Reifung und die Integrität kognitiver Funktionen auswirken. Damit sind aber auch für die Verbesserung der Epilepsiebehandlung und die Behandlung von assoziierten Funktionsbeeinträchtigungen in Zukunft prinzipiell neue Ansatzpunkte gegeben. Die aktuellen Trends im Bereich der Entwicklung von neuen Substanzgruppen, die alterskorrelierte Beeinträchtigungen von Funktions-

systemen, wie zum Beispiel des Gedächtnisses, kompensieren oder neuroprotektiv wirken, dürften auch längerfristig die Möglichkeit der Behandlung von epilepsieassoziierten kognitiven Beeinträchtigungen einschliessen.

Die Beiträge in dieser Ausgabe reflektieren die Vielfalt möglicher kognitiver Störungen und Begleitscheinungen im Zusammenhang unterschiedlichster Epilepsiesyndrome und ihrer Behandlung. Die Neuropsychologie als klinische Disziplin ist primär im Bereich der Diagnostik angesiedelt. Darum befassen sich auch die Mehrzahl der Beiträge mit Aspekten der Funktionsdiagnostik und der Auswirkungen chirurgischer Epilepsitherapie auf kognitive Funktionen. Die ersten drei Beiträge beschäftigen sich mit der Neuropsychologie im Kindesalter. Nach einer Einführung in den Bereich der neuropsychologischen Diagnostik im Vorschulalter (Maria Haag Turner, Therese Siegenthaler) bieten Ihnen die beiden folgenden Artikel Ergebnisse zu Störwirkungen epileptiformer Entladungen bei der Rolando-Epilepsie (Thierry Deonna, Claire Mayor-Dubois) sowie zum Outcome epilepsiechirurgischer Intervention bei Rasmussen-Enzephalitis (Stephanie Ortigue, Eugène Mayer). Weiterhin lesen Sie in diesem Heft über die Möglichkeit der invasiven Untersuchung von Gedächtnisprozessen bei epilepsiechirurgischen Patienten mit Temporallappenepilepsie (Thomas Grunwald). Risikofaktoren für postoperative Benennstörungen nach einer Temporallappenteilresektion werden im Folgebeitrag beschrieben (Michael Schwarz, Elisabeth Pauli, Hermann Stefan). Eine Darstellung der klinischen Einsatzmöglichkeiten der funktionellen Kernspintomographie im Rahmen der präoperativen Diagnostik finden Sie im vorletzten Beitrag (Martina Schacher, Dominik Huber, Hennric Jokeit). Das Heft schliesst mit einem Artikel (Anna Dal Farra, Adrian Wittwer, Klaus Meyer) zu neuropsychologischen Aspekten der beruflichen Rehabilitation von Menschen mit Epilepsie.

Mein besonderer Dank gilt allen Autorinnen und Autoren dieses Themenheftes. Margret Becker und Birgit Depping danke ich für die sehr gute Zusammenarbeit bei der Entstehung dieser Ausgabe. Ihnen, sehr geschätzte Leserinnen und Leser, wünsche ich eine interessante und anregende Lektüre.



PD Dr. rer. nat. Hennric Jokeit

Maria Haag Turner und Therese Siegenthaler,
Erziehungs- und Frühberatung, Schweizerisches
Epilepsie-Zentrum, Zürich

Zusammenfassung

Neuropsychologische Abklärungen von Klein- und Vorschulkindern mit Epilepsie ermöglichen die frühe Erfassung von Dysfunktionen des zentralen Nervensystems sowie von Fehlentwicklungen im emotionalen oder sozialen Bereich. Die Erhebung des Entwicklungsstandes bei Beginn einer Epilepsie dient einerseits als Baseline für den Entwicklungsverlauf und ist andererseits Grundlage einer gezielten Behandlungsplanung zur Förderung des Kindes. Bei operativen Eingriffen hat sie zudem die Aufgabe, Hinweise zur Sprachdominanz zu geben und die postoperativen Entwicklungsschritte zu objektivieren. Die neuropsychologische Untersuchung beinhaltet die direkte Testung des Kindes sowie Elternbefragungen in Anlehnung an neurologische und entwicklungspsychologische Erkenntnisse und unter Beachtung des sozialen Milieus des Kindes.

Epileptologie 2004; 21: 51 – 55

Neuropsychological Aspects of the Development of Preschool Children with Epilepsy

Neuropsychological assessment of infants and preschool children with epilepsy provides information, which is important in the early discovery and diagnosis of central nervous system dysfunction and maladjustment in emotional or social development. The assessment of the actual state at the outset of epilepsy is both the baseline for the assessment of the ongoing development and an aid in the formulation of the treatment plan for the child. Prior to brain surgery it may have to identify the localisation of the dominance of speech and it helps after the operation to objectify the expected developmental progress. Neuropsychological assessment is based on direct testing of the child, parent-rating scales and draws on neurology and developmental psychology taking into account the social milieu of the child.

Einleitung

Epilepsien treten in den ersten (und letzten) Lebensjahren besonders häufig auf. Die Inzidenz liegt mit 86 pro Hunderttausend im ersten Lebensjahr und 62 in den nachfolgenden Jahren der Vorschulzeit deutlich höher als die durchschnittlich 44 neu diagnostizierten Epilepsien pro Jahr in der Gesamtpopulation ^[1].

Forschungsprojekte befassen sich mit Fragen zur Entwicklung der Kinder in Bezug auf ihre Intelligenz, ihren Schulerfolg und spezifische neuropsychologische Ausfälle, welche mit verschiedenen Formen von Epilepsie bzw. Lokalisationen von epilepsietypischen Entladungen einhergehen. Das Vorhandensein und das Ausmass von neuropsychologischen Auffälligkeiten werden von verschiedenen Autoren je nach Population und Untersuchungsdesign sehr unterschiedlich beurteilt ^[2]. Übereinstimmend stellen sie jedoch fest, dass die Prävalenz von neuropsychologischen Auffälligkeiten bei Kindern mit Epilepsie stark erhöht ist. Diese Abweichungen von der erwarteten Entwicklung sind in der Regel Indikationen für therapeutische Massnahmen wie Heilpädagogische Früherziehung oder Kinderpsychotherapie. Die Diagnostik gestaltet sich nicht immer einfach, da es kaum neuropsychologische Abklärungsverfahren gibt, mit welchen kleine Kinder getestet werden können. Für die Entwicklungsbeurteilung geeignete Verfahren nennen Spreen, Risser und Edgell ^[2]. Auch Lösslein und Deike-Beth geben einen guten Überblick, sie berücksichtigen auch deutschsprachige Verfahren ^[3] und beschreiben die einzige deutschsprachige Testbatterie für Vorschulkinder TÜKI ^[4]. Noch nicht enthalten ist der relativ neue und neuropsychologisch aussagekräftige Entwicklungstest ET 6 – 6 ^[5]. Bei allen Verfahren wird deutlich, dass es bei Kleinkindern um die holistische und integrative Erfassung geht, welche Informationen über verschiedene Entwicklungsbereiche liefert.

Erstes Lebensjahr

Sofia war knapp sieben Monate alt, als sie durch ihre Mutter für Heilpädagogische Früherziehung angemeldet wurde. Wenige Wochen zuvor waren die ersten Anfälle beobachtet, eine Epilepsie diagnostiziert und die Behandlung mit Valproinsäure eingeleitet worden. Aufgrund ihrer Erfahrung in der Pflege von mehrfachbehinderten Kindern mit Epilepsie war die Mutter in Sorge, dass auch die Entwicklung ihres Kindes nun stark beeinträchtigt verlaufen könnte. Sie wollte mit der Förderung von Sofia so rasch wie möglich beginnen. Die Durchführung der Aufgaben verschiedener Entwicklungsskalen und die Beobachtungen in der Abklärungssituation wiesen auf eine Verzögerung der Lautentwicklung um etwa zwei Monate hin, während der Stand ihrer psychomotorischen Entwicklung altersgerecht war. Bereits ab dem zweiten Lebensmonat beginnt der Säugling Lautäusserungen als Ausdruck von Willensäusserungen einzusetzen. Im dritten Monat wird die Stimmqualität

der Bezugspersonen unterschieden und ab dem sechsten Monat beginnt das Kleinkind, seine eigenen Lautäusserungen nachzuahmen, das heisst das Hören der eigenen Lautäusserungen animiert das Kind zu Wiederholungen und Verknüpfungen zwischen Sprache und Höreindruck. Ab dem achten oder neunten Monat ahmt das Kind die Lautäusserungen seiner Bezugspersonen nach, und es kommt zu ersten sprachlichen Dialogen mit seinen Eltern. Gegen Ende des ersten Lebensjahres entwickelt sich allmählich verbales Verständnis, das über den Tonfall hinausgeht. Das Kind reagiert auf seinen Namen und auf die Benennung von vertrauten Gegenständen^[3].

Entwicklung verstehen wir als Wechselspiel zwischen biologischer Reifung und Erfahrung in der Umwelt mit dem Ziel des Erwerbs von Kompetenzen. Die „Teilleistungsschwäche im sprachlichen Bereich“ von Sofia, falls die Entwicklungsstörung in diesem Alter bereits so benannt werden will, ist demzufolge eine Störung des Zusammenspiels der hirnanorganischen Reifung und Sofias Erfahrungen in ihrer Umwelt, wobei unklar bleibt, wo die engere Ursache der Störung liegt. Wir konnten nur die Umwelterfahrungen von Sofia beeinflussen und hoffen, so auch die biologische Reifung anzuregen. Dabei bleibt weitgehend unklar, ob wir damit die Plastizität des Gehirns ausnützen, oder ob es gelingt, die primäre Repräsentation im entsprechenden Hirnareal anzuregen. Als gesichert gilt, dass die synaptische Plastizität für Veränderungen in der neuronalen Repräsentation – und damit fürs Lernen insgesamt – verantwortlich ist, und dass umgekehrt alltägliches Lernen und alltägliche Erfahrung zu einer Veränderung der synaptischen Plastizität führen^[4]. Bei Sofia war wichtig, die Aufmerksamkeit, zunächst der Umwelt und später auch von ihr selber, auf ihre Lautäusserungen zu richten. Trotz guter Fortschritte, auch in der sprachlichen Entwicklung, besucht Sofia mit vier Jahren einen Sprachheilkindergarten.

Im ersten Lebensjahr wird hauptsächlich zwischen einer altersentsprechenden Entwicklung, einem allgemeinen Entwicklungsrückstand, einer vorwiegend motorischen Entwicklungsretardierung, bei welcher der Muskeltonus, verschiedene neurologische Auffälligkeiten zum Beispiel der Reflexe oder der primitiven Bewegungsmuster sowie Seitenunterschiede zu beachten sind, einem vernachlässigten Erkundungsverhalten und einer Verzögerung der Lautentwicklung unterschieden. In neueren Publikationen wurden Kinder bereits im ersten Lebensjahr in die Untersuchungen einbezogen, wenn es um die Erfassung von Aufmerksamkeit bzw. Ablenkbarkeit beim Spielen ging^[7]. Zudem wurde erkannt, dass sich die Sensitivität für Stimuli des temporalen Gesichtsfeldes in den ersten Lebensmonaten viel schneller entwickelt als diejenige des nasalen Gesichtsfeldes, so dass visuelle Eindrücke von Säuglingen fast ausschliesslich auf die kontralaterale Hirnhemisphäre übertragen werden. Dies hat zur Folge, dass eine frühe Deprivation visueller Eindrücke durch das linke

Auge auf die rechte Hirnhemisphäre (zum Beispiel bei linksseitigem kongenitalem Katarakt) zu Störungen in der späteren Entwicklung der Gesichtererkennung führt^[8].

Zweites und drittes Lebensjahr

Am Übergang ins zweite Lebensjahr ist das Erlernen des aufrechten Gangs ein zentrales Ereignis. Die Kinder erleben bewusster, dass sie sich aus eigenem Antrieb von ihren Bezugspersonen entfernen können. Sie erhalten dadurch ein besseres Verständnis für räumliche Beziehungen und Distanzen und vertiefen ihre bisherigen Erfahrungen zur Lage im Raum. Die grobmotorischen Fertigkeiten werden ausserhalb der Schlafenszeiten fast ständig angewendet und geübt. Anfälle mit Stürzen können dieser, in der Regel emotional hoch besetzten Entwicklung einen massiven Dämpfer versetzen. Neben der motorischen Entwicklung macht auch die Sprachentwicklung enorme Fortschritte. Dazu notwendig sind intakte somatische Voraussetzungen, ein stabiles emotionales und soziales Klima sowie sprachliche Anregung^[2]. Jetzt nimmt auch die Verarbeitung von visuellen Eindrücken und die Fähigkeit zur Interpretation von Bildern rasch zu. Mit drei Jahren können Kinder Zusammenhänge zwischen Bildern erkennen und einfachen Bildgeschichten folgen. Es gelingt ihnen zunehmend besser, ihre Aufmerksamkeit gerichtet einzusetzen. Wenn ein Kind sprunghaft ist und keine Aufgabe zu Ende führt, können das erste Anzeichen einer Aufmerksamkeitsstörung sein^[7].

Matthias wurde mit 2³/₄ Jahren neuropsychologisch untersucht. Er litt in seinem ersten Lebenshalbjahr an rezidivierenden und zum Teil bis zu 15 Minuten dauernden Fieberkrämpfen. Ab dem zweiten Halbjahr traten die Anfälle auch ohne Fieber auf und wurden medikamentös behandelt. Bei der Abklärung war er unter Medikation mit Valproat nicht anfallsfrei. Er verfügte über eine durchschnittliche Testintelligenz und löste die meisten Aufgaben der Entwicklungstests altersgerecht. Es fiel aber auf, dass er Details einer Abbildung nicht beachtete, und dass er dort sprachlich versagte, wo das Abrufen innerer bildhafter Vorstellungen nötig war. Es gelang ihm auch nicht, von Einzelheiten auf ein Ganzes zu schliessen und unvollständige Gestalten zu erfassen. Es kann daher auf eine Störung von Funktionen der nicht-dominanten Hirnhemisphäre geschlossen werden. Es gelingt Matthias nicht, die gesehenen Bildelemente mit gespeicherten bildhaften Inhalten zu vergleichen und sie dann sprachlich abzurufen. Der rechtsbetonte Herdbefund zentral bis frontopräzentral im EEG weist auf mögliche Störungen beim komplexen Prozess des Abrufens von mit Hilfe von Bildern gespeicherten sprachlichen Inhalten hin^[9].

Viertes und fünftes Lebensjahr

Larissa war 3¹/₄ Jahre alt, als sie uns erstmals für die Erfassung ihres Entwicklungsstandes in Zusammenhang mit einer therapieresistenten symptomatischen Epilepsie mit fokal-tonischen Anfällen angemeldet wurde. Im MRI war eine fokale kortikale Dysplasie und Heterotopie temporal links aufgefallen. Bei einer allgemeinen Entwicklungsverzögerung von elf Monaten waren die sprachlichen und die handlungsbezogenen, mehr visuell-räumlichen Leistungen ausgewogen. Allerdings fiel auf, dass ihre Kooperationsbereitschaft bei sprachlichen Aufgaben deutlich geringer war. Aufgrund der Abklärungsbefunde wurde Larissa bei der regionalen Heilpädagogischen Früherziehung angemeldet. Wir sahen sie ein halbes Jahr später wieder, sie stand jetzt kurz vor einem epilepsiechirurgischen Eingriff. In den sechs Monaten hatte sie in den visuo-motorischen Fertigkeiten und im visuell-räumlichen Bereich fünf bis sechs Monate ihres Entwicklungsrückstandes aufgeholt, das heisst sie hatte sich in ihrem Entwicklungsalter um zehn bis elf Monate verbessert, während ihre sprachlichen Fertigkeiten sowohl expressiv als auch rezeptiv praktisch unverändert geblieben waren. Aufgrund der aktiven Epilepsie im linken Temporalbereich war es ihr nicht möglich, neue sprachliche Fertigkeiten zu erwerben. Seit der Operation vor einem Jahr ist sie anfallsfrei geblieben. Wieweit sich auch ihre sprachlichen Kompetenzen verbessern werden, kann erst die Zukunft zeigen.

In diesem Lebensabschnitt perfektioniert sich in der Regel der sprachliche Ausdruck, das Kind kann nun praktisch alle Laute der Muttersprache korrekt bilden, sein Wortschatz wächst rasch und im Satzbau treten erste Haupt- und Nebensatzstrukturen auf. Phonologische Bewusstheit, wie sie sich bereits in diesem Alter beim Erlernen von Rhythmen, Kinderreimen und -versen zeigt, ist einer der wichtigsten Prädiktoren für die späteren Lesefertigkeiten^[10]. Daneben entwickeln sich auch visuell-räumliche und graphomotorische Fertigkeiten, und es entstehen erste figurliche Zeichnungen. Del Giudice et al. analysierten die visuell-räumliche und visuo-konstruktive Entwicklung von achtzig Kindern im Alter von drei bis fünf Jahren. Sie stellten in diesem Alter sehr grosse Fortschritte innerhalb eines halben Jahres fest, wobei das Muster der Fortschritte nicht homogen war. Während das visuelle Suchverhalten schon im vierten Lebensjahr gut ausgebildet ist, verbessern sich die Repräsentationsfähigkeiten und die graphomotorischen Fertigkeiten vor allem im fünften Lebensjahr deutlich^[11]. Im Alter von 18 Monaten entwickelt sich die Objektkonstanz, welche die Grundlage für die sich in diesem Alter festigende „Theory of Mind“ ist. Darunter wird die Fähigkeit verstanden, durch Zuschreibungen von Intentionen, Wissen, Denken und Wollen bestimmte Verhaltensweisen anderer Menschen vorherzusagen zu können. Auch die Grundlagen für die Fähigkeit, Dinge zu behalten, „holding in mind“,

wird jetzt gelegt^[12], woraus sich nun sukzessive das Arbeitsgedächtnis ausbilden kann.

Sechstes und siebtes Lebensjahr

Michael wurde mit 5¹/₂ Jahren während eines stationären Aufenthaltes in der Klinik zur Abklärung angemeldet. Er zeigte ausgesprochen grosse Schwankungen in seinem Verhalten, das von interessiert, kooperativ, ehrgeizig und sehr flink zu extrem umtriebig, unruhig, achtlos und zerstörerisch wechselte. Auffallend war eine extrem niedrige Frustrationstoleranz, welche in keiner Weise seinem Lebensalter entsprach. Michael agierte seine Impulse direkt aus, war nicht in der Lage, eine Intention anzukündigen, einen Wunsch zu verbalisieren oder eine Handlung vorgängig zu kommentieren. Wenn ihm etwas nicht passte, legte er sich mit dem Rücken auf den Boden und traktierte alles in seiner Nähe mit den Füßen. Dabei schien er kaum zwischen bekannten und unbekannt Personen zu unterscheiden. Nicht-anwesende Personen schien er nicht zu vermissen. Wichtig war für ihn die momentane Zuwendung, durch wen sie geschah, schien sekundär zu sein. Eine grosse Kontaktfreudigkeit bei einer gewissen Beziehungslosigkeit war auffällig.

Die Untersuchung ergab insgesamt ein sehr heterogenes Entwicklungsprofil mit Spitzen bei analytisch-synthetischen Formverarbeitungsprozessen und bei handlungsbezogenen Leistungen. Abklärungsbefunde zeigten, dass visuelle Repräsentationen vorhanden waren, sofern es sich nicht um Merkmale von Gesichtern handelte. Es stellte sich heraus, dass Michael eine ausgesprochene Schwäche im Wiedererkennen von Gesichtern hatte. Von der Mutter erfuhren wir, dass es ihm auch mit 5¹/₂ Jahren oftmals nicht gelang, sie von ihrer Zwillingsschwester zu unterscheiden. Da sie und ihre Schwester sich sowohl in der Betreuung von Michael als auch im eigenen Geschäft ablösten, bestand für Michael niemals Gewissheit, ob er seine Mutter oder seine Tante vor sich hatte. Er versuchte sich in Unterscheidungskriterien zu perfektionieren, was seine guten und äusserst geübten Fähigkeiten bei verschiedenen visuellen Aufgaben erklärt. Andererseits versuchte er sich mit sprachlicher Unterstützung zu helfen, wodurch er aber die kommunikativen Anteile der Sprache weitgehend ausser Acht liess und wenig pflegte. Diese Schwäche in der Wiedererkennung menschlicher Gesichter und vermutlich auch des menschlichen Gesichtsausdruckes liess uns im Zusammenhang mit dem sowohl links als auch rechts temporal registrierten Anfallsursprung und dem MRI-Befund eines residuellen Parenchymdefekts im rechten Temporallappen, Mitte, an die Möglichkeit einer Art „Gesichtsblindheit“ denken. Ob es sich dabei um eine Prosopagnosie handeln könnte und der Gyrus fusiformis, der an der Wiedererkennung von Gesichtern beteiligt ist, von der Läsion betroffen war, entzieht sich unseren Kenntnissen^[13]. Da auch die Speicherfähigkeit

für andere bildhafte und figurale Inhalte reduziert war, könnte es sich allgemein um eine Störung von Funktionen des rechten Temporallappens handeln.

Die altersbezogenen Veränderungen des verbalen und non-verbalen Gedächtnisses stehen in Zusammenhang mit der Verbesserung der sprachlichen Fähigkeiten^[14]. Jetzt entwickeln sich auch für das Arbeitsgedächtnis notwendige Strukturen. Gemäss Untersuchungen von Gathercole und Pickering^[15] verbessern sich die „Zentrale Exekutive“, das heisst die exekutiven Kontrollprozesse, und die „Phonologische Schleife“ des Gedächtnismodells von Baddeley & Hitch^[16, 17] ab vier Jahren und sind gemeinsam mit der Funktion des „Visuell-räumlichen Zeichenblocks“ mit sechs Jahren entwickelt. Die Kapazität aller drei Komponenten nimmt linear zum Alter ab vier Jahren bis in die frühe Adoleszenz zu^[18]. Mit dem sechsten Lebensjahr wird ausserdem die Hemisphärendominanz abgeschlossen. Die Links-Rechtsunterscheidung gelingt ab sechs Jahren von einem egozentrischen Verständnis aus.

In diesem Altersabschnitt schreitet auch die Entwicklung der exekutiven Funktionen voran. Dazu gehören die höheren kognitiven Aktivitäten in der Informationsverarbeitung wie strategisches Planen, Impulskontrolle, systematisches Suchen, Flexibilität des Denkens und Handelns sowie Selbstkontrolle und Selbstbeobachtung des eigenen Verhaltens. Der Frontallappen wird wichtig für die Kontrolle der organisierten integrierten Systemfunktionen. In den letzten Jahren wurde die Erfassung der exekutiven Funktionen auch bei Klein- und Vorschulkindern zunehmend erforscht^[19]. Untersuchungen von Murray und Kochanska ergaben signifikante Korrelationen zwischen bestimmten exekutiven Funktionen von 2¹/₂ - und 4-jährigen Kindern. Dies betraf in erster Linie die Impulsunterdrückung und -kontrolle^[20]. Korkman konnte bestätigen, dass diese Fähigkeit mit sechs Jahren ausgebildet ist^[21]. Die Möglichkeit der Selbstbeurteilung beginnt ab dem Alter von sechs bis sieben Jahren. Die Entwicklung weiterer exekutiver Funktionen setzt sich sukzessive bis ins zwölfte Altersjahr fort^[22].

Schlussfolgerungen

Neuropsychologische Untersuchungen gehören bei Klein- und Vorschulkindern mit Epilepsie zu einer umfassenden klinischen Abklärung. Die Erfassung des Entwicklungsstands beim Auftreten der Epilepsie dient auch als Baseline für den Entwicklungsverlauf. Dies ist vor allem dann wichtig, wenn Kinder bedingt durch Anfallshäufungen einen Entwicklungsstillstand aufweisen oder gar Rückschritte machen, oder wenn sie zum Beispiel gewisse Antiepileptika schlecht vertragen und unter unerwünschten Nebenwirkungen leiden, welche objektiviert werden sollen. Diese unerwünschten Wirkungen betreffen nicht selten das (Lern-)Verhalten des Kindes, indem es zum Beispiel hyperaktiv oder lethargisch

wird. Auf der Grundlage dieser Diagnostik, welche Informationen über die neuromotorische Integrität, die Sprachentwicklung, die räumlich-konstruktiven und visuell-räumlichen Kompetenzen, das Sozialverhalten, das Spiel und die familiären Interaktionen beinhaltet, können die entsprechend notwendigen medizinisch- oder pädagogisch-therapeutischen Massnahmen eingeleitet werden. Insofern ist es erfreulich, dass sich die Forschung in letzter Zeit zunehmend mit neuropsychologischen Funktionen von Klein- und Vorschulkindern befasst und auch dabei ist, Instrumente zur Messung von Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutiven Funktionen von Kleinkindern zu erarbeiten.

Referenzen

1. Hauser WA, Hesdorffer DC. *Epilepsy: Frequency, Causes and Consequences*. New York: Demos Medical Publishing, Inc., 1990
2. Spreen O, Risser AH, Edgell D. *Developmental Neuropsychology*. New York, Oxford: Oxford University Press, 1995
3. Lösslein H, Deike-Beth C. *Hirnfunktionsstörungen bei Kindern und Jugendlichen*. 3. Aufl. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2000
4. Deegener G et al. *Tübinger Luria-Christensen Neuropsychologische Untersuchungsreihe für Kinder (TÜKI)*. 2. Aufl. Göttingen: Hogrefe-Verlag, 1997
5. Petermann F, Stein IA. *Entwicklungstest ET 6-6*. Frankfurt: Swets & Zeitlinger B.V., Swets Test Services, 2000
6. Heubrock D, Petermann F. *Lehrbuch der klinischen Kinderneuropsychologie*. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe-Verlag, 2000
7. Ruff HA, Capozzoli MC. *Development of attention and distractibility in the first 4 years of life*. *Dev Psychol* 2003; 5: 877-890
8. Le Grand R, Mondloch CJ, Maurer D, Brent HP. *Expert face processing requires visual input to the right hemisphere during infancy*. *Nature Neuroscience* 2003; 10: 1108-1112
9. Schmidt D et al. *Brain systems engaged in encoding and retrieval of word-pair associates independent of their imagery content or presentation modalities*. *Neuropsychologia* 2002; 40: 457-470
10. Carroll JM, Snowling MJ, Hulme C, Stevenson J. *The development of phonological awareness in preschool children*. *Dev Psychol* 2003; 5: 913-923
11. Del Giudice E et al. *Spatial cognition in children. I. Development of drawing-related (visuospatial an constructional) abilities in preschool and early school years*. *Brain & Development* 2000; 22: 362-367
12. Gordon ACL, Olson DR. *The relation between acquisition of a theory of mind and the capacity to hold in mind*. *J Exp Child Psychol* 1998; 68: 70-83
13. Kress T, Daum I. *Wenn Gesichter bedeutungslos sind*. *NEURORubin Sonderheft* 2003; 9-12
14. Simcock G, Hayne H. *Age-related changes in verbal and nonverbal memory during early childhood*. *Dev Psychol* 2003; 5: 805-814
15. Gathercole SE, Pickering SJ, Ambridge B, Wearing H. *The structure of working memory from 4 to 15 years of age*. *Dev Psychol* 2004; 2: 177-190
16. Baddeley AD, Hitch GJ. *Working memory*. In: Bower GA (ed): *Recent Advances in Learning and Motivation*, Vol 8. New York: Academic Press, 1974: 47-90
17. Baddeley A. *Working memory and language: an overview*. *J Commun Disord* 2003; 36: 189-208
18. Gathercole SE, Pickering SJ. *Assessment of working memory in six- and seven-year-old children*. *J Educ Psychol* 2000; 2: 377-390
19. Espy KA, Kaufmann PM, Glisky ML, McDiarmid MD. *New procedures to*

assess executive functions in preschool children. *Clin Neuropsychol* 2001; 1: 46-58

20. Murray KT, Kochanska G. Effortful control: factor structure and relation to externalizing and internalizing behaviors. *J Abnorm Child Psychol* 2002; 5: 503-514

21. Korkman M. Executive functions in children: assessment, development, and disorders. *Revue de Neuropsychologie* 2000; 3: 471-487

22. Klenberg L, Korkman M, Lathi-Nuutila P. Differential development of attention and executive functions in 3- to 12-year-old Finnish children. *Dev Neuropsychol* 2001; 1: 407-428

Korrespondenzadresse:

Maria Haag Turner

Erziehungs- und Frühberatung

Schweizerisches Epilepsie-Zentrum

Bleulerstr. 60

CH 8008 Zürich

Tel. 0041 1 387 63 54

Fax 0041 1 387 63 97

maria.haag@swissepi.ch

Liga-Fachveranstaltung in Sion

Donnerstag, 7. Oktober | 18.00 – 20.15 Uhr

Clinique romande de réadaptation (SuvaCare),
salle polyvalente, 1er étage

Programm

18.00 – 18.30 Uhr

Apéro in der Halle im Erdgeschoss

18.30 – 18.35 Uhr

Begrüssung durch Liga-Vorstandsmitglied

18.45 – 19.15 Uhr

Traitement de l'épilepsie / Evaluation
professionnelle de l'épilepsie
Referat Dr. med. Philippe Vuadens

19.15 – 19.25 Uhr

Diskussion

19.25 – 19.55 Uhr

Arten der Epilepsie
Referat Dr. med. Urban Venetz

19.55 – 20.05 Uhr

Diskussion

Anmeldung | Information:

Schweiz. Liga gegen Epilepsie

Postfach 1084

Seefeldstrasse 84

8034 Zürich

Tel. 043 488 67 77

Fax 043 488 67 78

info@epi.ch

Thierry Deonna and Claire Mayor-Dubois, Unité de Neuropédiatrie du Département médico-chirurgical de Pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

Summary

This article reviews the data on the frequent temporary cognitive-behavioral disorders encountered in BPERS (Benign Partial Epilepsy with Rolandic Spikes) with emphasis on their probable direct epileptic origin. Although behavioral and school problems had been mentioned in initial descriptions of the syndrome, BPERS was for a long time seen as a benign epilepsy syndrome and other problems tended to be dismissed and not envisaged as a possible "cognitive" manifestation of epilepsy. It was gradually realized that there was a close relationship between BPERS and acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome), which was the first example of a mainly "cognitive" epilepsy in children. Prolonged reversible oromotor deficits were subsequently recognized during the active epilepsy phase in some children with an otherwise typical syndrome and good final prognosis. These cases showed that this epilepsy syndrome could cause prolonged "epileptic" deficits. Several neuropsychological studies confirmed the clinical experience that children with BPERS had normal intelligence but that a proportion showed variable attentional or selective (language, visuospatial etc.) deficits as compared to normal controls. This was thought to possibly explain some of the learning and school problems that many of these children experienced in the active phase of the syndrome. Rare longitudinal correlative EEG-neuropsychological studies have recently shown that acquired temporary cognitive-behavioral problems correlate with epileptic activity (EEG) in some children. The open question is now whether this epilepsy can cause a specific developmental learning or more general cognitive disability if the onset is severe, early and affects brain areas other than the strictly "rolandic". BPERS is a model for the study of the cognitive manifestations of focal epileptic discharges in a developing brain, although the prolonged fluctuating and cognitive manifestations and their dynamics of onset and recovery can not be explained in terms of simple ictal-postictal symptoms and suggest that several different mechanisms are probably involved. The practical clinical implications of these cognitive manifestations are also discussed.

Troubles cognitifs et du comportement dans les épilepsies partielles bénignes (BPERS) et variantes

Cet article résume les données récentes concernant les troubles cognitifs et comportementaux qui accompagnent souvent l'épilepsie partielle bénigne de l'enfant, et les arguments suggérant une origine épileptique directe à ces troubles. Les premières descriptions du syndrome mentionnaient déjà des difficultés d'apprentissage et du comportement, mais cet aspect a été longtemps méconnu, l'accent étant mis sur la bénignité de l'affection et de son pronostic sur le plan épileptique, sans étudier s'il pourrait s'agir là d'une manifestation „cognitive“ de l'épilepsie. On a ensuite reconnu la parenté de ce syndrome avec l'aphasie acquise avec épilepsie (syndrome de Landau-Kleffner), qui fut le premier exemple d'épilepsie „cognitive“ de l'enfant. Plus tard, des troubles oromoteurs prolongés réversibles ont été décrits pendant la phase active du syndrome chez des enfants qui avaient par ailleurs tous les signes typiques du syndrome, y compris l'évolution favorable. Ce syndrome pouvait donc entraîner des déficits neurologiques prolongés de nature „épileptique“. L'impression clinique selon laquelle ces enfants ont une intelligence normale, mais avec, dans une proportion variable, des difficultés attentionnelles ou spécifiques (langage, visuo-spatiales, etc.) a été confirmée par plusieurs études neuropsychologiques avec sujets-contrôles. Ces résultats pouvaient expliquer certains problèmes d'apprentissage ou scolaires dans la phase aiguë du syndrome. Plus récemment, de rares études longitudinales ont démontré la corrélation des troubles neuropsychologiques transitoires avec l'activité paroxystique à l'EEG. La question est ouverte de savoir si cette épilepsie peut causer des difficultés spécifiques d'apprentissage ou des problèmes cognitifs plus globaux, lorsqu'elle débute tôt, est sévère et touche d'autres régions cérébrales que l'aire strictement rolandique. L'épilepsie partielle bénigne de l'enfant est un modèle pour l'étude des manifestations cognitives générées par des décharges épileptiques focales dans un cerveau en plein développement. Cependant les manifestations prolongées et fluctuantes, ainsi que leur dynamique d'installation et de récupération, ne s'expliquent pas simplement en termes de symptômes critiques ou post-critiques, et suggèrent que des mécanismes physiopathologiques propres à ces épilepsies entrent probablement en jeu. Enfin, l'attitude pratique à adopter en présence de manifestations cognitives ou comportementales est discutée.

Kognitive Störungen und Verhaltensstörungen bei Rolando-Epilepsien und anderen idiopathischen Partialepilepsien des Kindesalters

Dieser Artikel bietet eine umfassende Übersicht zu kognitiven und Verhaltensstörungen bei Rolando-Epilepsie und anderen idiopathischen Partialepilepsien des Kindesalters unter besonderer Berücksichtigung ihrer möglichen epileptischen Verursachung. Der Artikel stellt den Begriff der Benignität vor dem Hintergrund einer kognitiven Manifestation der Rolando-Epilepsie deutlich infrage. In einer vergleichenden Analyse werden Gemeinsamkeiten und Unterschiede zum Landau-Kleffner-Syndrom als „kognitivem“ Epilepsie-Syndrom dargestellt. Es werden Studienergebnisse vorgestellt, die eine Chronifizierung kognitiver Defizite und das Bestehen von spezifischen sprachlichen und visuospatialen Beeinträchtigungen belegen, die nicht auf allgemeine intellektuelle Minderleistungen zurückgeführt werden können. Es wird die Frage diskutiert, wie und ob die Epilepsie in Hirnreifungsprozesse kognitiver Funktionen eingreift. Die Rolando-Epilepsie ist eine Modellerkrankung, um diese Frage zu beantworten, die aber in ihren Auswirkungen nicht auf das Bestehen aktueller und interiktualer Symptome reduzierbar ist. Abschliessend werden praktische Implikationen diskutiert.

Epileptologie 2004; 21: 56 – 65

***The personal longitudinal studies discussed in this work have been possible thanks to regular support from the Swiss National Fund (FNRS 32.32440.91) and from the Fondation Leopold Mayer.**

Introduction

BPERS is the most frequent type of idiopathic epilepsy in children. It is a genetically determined epilepsy syndrome. Focal cortical brain regions (mainly the lower perisylvian area) develop an abnormal local electrical activity with corresponding occasional clinical seizures. The bioelectrical disturbance may last for a brief or a more extended period of childhood, but normalizes at or before puberty. It manifests on the EEG as focal sharp waves (FSW) mainly in the centrotemporal (“rolandic”) areas. Seizures are simple partial motor and sensory seizures involving the lower face and the pharyngeal region, the so-called “sylvian” seizures, and tend to occur during sleep (after falling asleep or before arousal in the morning) sometime with extension to the hemibody or with generalization. The seizures are usually rare, disappear before puberty and the children have no mental or neurological handicap. Rolandic epilepsy was long considered the prototype of a specific epileptic syndrome with sharp boundaries.

Over the years, it became apparent that some children with the typical syndrome had epileptic foci in other locations either at the time of initial diagnosis (as an additional focus or as the only focus) or later in the course. This could occur in the same or the contralateral hemisphere sometime with a changing preponderance of left or right sided discharges. Rarely, children develop atypical features such as frequent or difficult to treat seizures, other types of seizures (myoclonic-astatic) or acquired neurological or cognitive deficits. It was also increasingly realized that a significant proportion had learning and/or behavioral problems. Family studies showed that not all children with these EEG abnormalities had clinical seizures^[1, 2].

All these data have gradually brought the concept that BPERS is only the most typical and frequent manifestation of a spectrum of genetically determined partial epilepsies of childhood with focal sharp waves on the EEG (FSW). See table 1 and table 2.

Cognitive and behavioral problems in BPERS and variants (table 3)

In the initial descriptions of the syndrome, it was recognized that some children with rolandic epilepsy had behavioral, learning or school problems. This tended to be explained by the psychological consequences of the disease or side-effects of drugs^[3, 4]. An influential view on the cause of the associated cognitive and behavioral problems in children with BPERS was later put forward by Doose^[1, 2]: After extensive clinical and EEG studies of affected children and their siblings, he proposed that children with FSW had a hereditary impairment of brain maturation (HIBM) which was manifested either by seizures or intellectual impairment or both. However, most children with this syndrome, even those with many seizures and/or frequent EEG discharges do not show any intellectual decline, learning or behavioral problems. This would suggest that the hereditary impairment manifests itself either as epilepsy or as a developmental problem in a totally dissociated manner which would be surprising if both were manifestations of the same basic disorder. Doose did not think that the paroxysmal EEG abnormalities could by themselves interfere directly with cognitive function, a possibility which has proved difficult to accept and to demonstrate but which appears now very likely if not evident and will be further discussed. Quantitative neuropsychological studies with normal controls are now being increasingly published and show mild but significant differences in either attentional abilities, language or visuospatial competences as well as school problems (despite normal intelligence) and behavior disturbances in a proportion of a quarter to half of the children^[5, 6, 7]. However such cross-sectional data do not allow to tell if the deficits are due to the basic brain dysfunction responsible for the epilepsy or to other factors, for

Table 1: Prototypical features importance of syndrome and evolution of ideas.

Benign epilepsy of childhood with rolandic spikes

Prototypical features	Importance	Evolution of ideas
<ul style="list-style-type: none"> School-age, seizures mainly in sleep Sylvian, hemicorporeal +/- generalization EEG with centrotemporal spikes Neurologically and cognitively normal children Remission before adolescence Genetically determined epilepsy 	<ul style="list-style-type: none"> Most frequent form of non-symptomatic childhood epilepsy Concept of epileptic syndromes Focal (multifocal) hyperexcitability during maturation without lesion Model of cognitive effects of focal epilepsy/epileptic discharges 	<ul style="list-style-type: none"> Too narrowly defined electroclinical syndrome Variability in clinical expression, location of discharges and associated problems Rolandic epilepsy: only one manifestation of a spectrum (see table 2) Minor cognitive, behavioral problems frequent in active phase of syndrome

Table 2: *The spectrum of idiopathic (genetic) partial childhood epilepsy with FSW.

Clinical epilepsy syndrome	Major features	Comment
Benign partial with rolandic spikes	“sylvian” seizures	Most frequent, benign, the prototype
Benign partial epilepsy with acquired neurologic “cognitive” disorders	Oromotor (anterior opercular syndrome), graphomotor, gait disturbances	Prolonged deficits related to upper or lower rolandic area
Acquired epileptic aphasia Landau-Kleffner	Acquired auditory agnosia	May start or be followed by more typical benign rolandic epilepsy
Atypical partial epilepsy of childhood (“pseudo-Lennox”)	Myoclonic-astatic seizures in addition to partial seizures with FSW	Severe epilepsy phases with variable cognitive stagnation, deterioration, sometimes none
Partial epilepsy with CSWS **	Cognitive arrest-dementia, psychiatric disturbances	Link with above syndromes less clear. Can be symptomatic of various focal cortical lesions with thalamic involvement (?)

**Childhood epilepsy with CSWS (Continuous Spike-Waves during Slow Wave Sleep). Some cases of partial childhood epilepsies within the rolandic spectrum develop a marked increase of the epileptic activity on the EEG during sleep (the so-called continuous spike-waves on the EEG, CSWS) for instance in the Landau-Kleffner syndrome. In some cases, there is a catastrophic, rapid or insidious stagnation or regression of some cognitive functions and a behavioral deterioration [34, 35, 15, 36]. Convergent clinical data and new evidence drawn from electrophysiological studies and functional imaging [37] suggest that the cognitive and behavioral dysfunction is directly related to the particular role that the affected cortical area plays when the epileptic process becomes active. The mechanisms however are ill-understood [15]. The CSWS phenomenon is probably due to a disturbance of corticothalamic oscillatory mechanisms at work during slow sleep and which seem to play a role in consolidation of material acquired during waking [38]. One especially dramatic example of how partial epilepsy can lead to a progressive dementia and/or a massive behavioral regression in children is the “acquired epileptic frontal syndrome” [36]. Cases of partial epilepsy with CSWS are increasingly described in a variety of developmental and acquired focal cortical pathologies in children (also in association with thalamic lesions) [39].

Table 3: Cognitive and behavioral disorders in BPERS. Historical perspective.

- Behavioral-school problems mentioned in initial descriptions of the syndrome.
- Rolandic epilepsy: benign epilepsy syndrome, normal children; other problems dismissed.
- Close relationship between BPERS and acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome) recognized.
- Prolonged reversible oromotor deficits in some children during active epilepsy phase reported in some children with otherwise typical BPERS.
- Neuropsychological studies confirmed normal intelligence but showed variable attentional or selective (language, others) deficits in a proportion of children as compared to normal controls.
- Longitudinal correlative EEG-neuropsychological studies with acquired temporary cognitive-behavioral problems correlate with epileptic activity (EEG) in some children.
- (Transient cognitive impairment during EEG discharges suspected, but not largely confirmed.)

example the effect of the epileptic activity on cognitive functions. In this respect, “benign partial epilepsy with rolandic spikes” (BPERS) is a model for the study of the cognitive manifestations of focal epileptic discharges in a developing brain. The syndrome is frequent, there is no obvious brain lesion, the focal EEG abnormalities are usually numerous, the epilepsy most often starts at a relatively advanced stage of brain maturation and the children are normal and easily testable. The study of this syndrome may also help us to understand what can happen with other focal epilepsies in which presence of a lesion and other confounding factors complicate the issue.

Evidence for a direct link between epilepsy (or paroxysmal epileptic EEG abnormalities) and cognitive-behavioral disturbances in BPERS and variants

Acquired prolonged reversible “neurological” deficits in BPERS

Long-lasting, fluctuant but fully reversible oromotor deficits have been demonstrated in longitudinal studies of individual cases which can be related to a dysfunction of the perisylvian region. These deficits can be either mild such as drooling or oromotor apraxia^[8,9] or more severe with facial lingual and pharyngeal motor dysfunction resulting in an opercular syndrome^[10,11,12]. Some of these children also have phonological impairments or word finding difficulties indicating that neuronal circuits specific to speech and language can also be involved^[13]. The EEG shows abundant focal, often bilateral focal “rolandic” discharges with marked increase and generalization during sleep, sometime amounting to “Continuous Spike-Waves during Sleep” (CSWS). The clinical deficit and its recovery correlates with the onset and disappearance or decrease of the paroxysmal EEG. The dysfunction however in most cases does not seem to be a typical focal status epilepticus or repeated seizures with prolonged postictal states, and has been called paraictal^[11]. It is suspected that a strong local inhibition around the epileptic focus is what determines the dysfunction, not clearly in relation to the clinical seizures^[14].

These cases offer a very striking demonstration that the intense focal epileptic activity occurring in this epilepsy syndrome can interfere in a prolonged sometime

insidious way with a very specific aspect of a cortical function. In some cases the neurological deficit happens without recognized seizures so that the diagnosis of epilepsy is delayed.

Importantly, these children have clinical and EEG findings otherwise similar to the other cases of BPERS with a same final benign course of the epilepsy, and no evidence of an underlying focal pathology on MRI.

From such cases, one can suppose that location of the epileptic activity (focus or foci) and the specific role that this area plays at the time the epileptic disorder becomes active is what will determine the nature and severity of the deficit and the occurrence (or not) of cognitive or behavioral consequences. For instance if the main epileptic activity is situated in the superior temporal area (Heschel's gyrus) or spreads to it, it will impact on the decoding of sounds causing an acquired auditory agnosia that is the Landau-Kleffner syndrome [15]. In this frame of thinking, one can expect a variety of possible cognitive / behavioral problems in BPERS and variants, knowing that there is a great variability in the age at onset and localization of these focal sharp waves (FSW) [16].

Example of selective "epileptic" deficit in BPERS. Acquired reversible graphomotor dysfunction

An example of very selective "epileptic" deficit in an otherwise typical BPERS is illustrated by the following privileged case in whom the graphomotor function was selectively involved [17] and its dynamics of recovery over a prolonged period could be studied quantitatively (figure 1). SC, an 11 year old boy with typical BPERS from the age of 7 years, was seen because of progressive deterioration of writing that could not be explained by a motor, praxic or sensory deficit. This could be documented by computerized analysis of the graphic act and compared to the results in normal age-matched children. His initial very low score improved spectacularly and very rapidly (within one to 2 weeks) in correlation with the reduction of the epileptic activity, probably due to withdrawal of carbamazepine, but very far from becoming normal. We thought that he had reached his best level, reasoning that his focal epilepsy which involved cortical areas concerned with fine motor control, had been active for a long time and had caused a permanent "weakness" of this particular function.

Surprisingly, follow-up during the next 2 years showed a continuous regular improvement until normalization of almost all writing parameters. We could thus document a prolonged recovery period. Interestingly, his epilepsy had started at the age of 7 years and by history, writing had become difficult from that time on. We concluded that the acute reversible

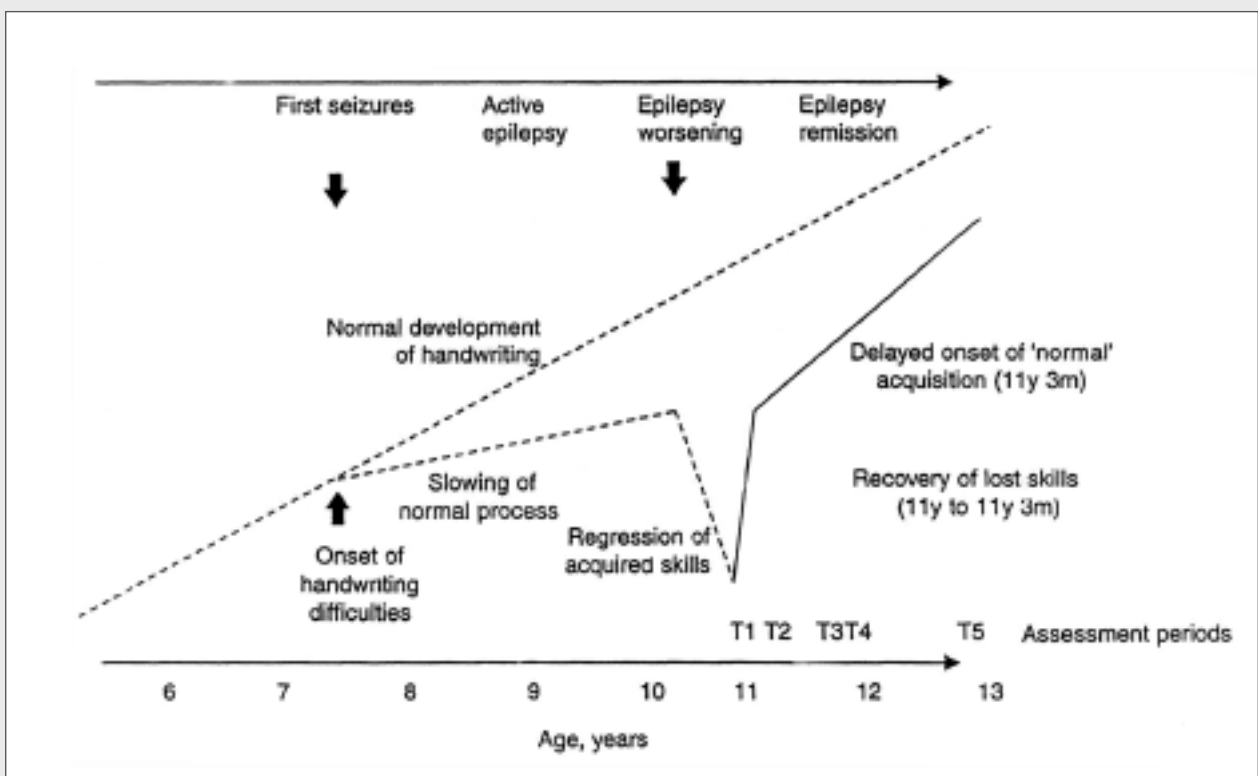


Figure 1. Acquired reversible isolated graphomotor deficit in BPERS. An example of selective "epileptic" developmental deficit (see text).

deterioration of his handwriting at 11 years was due to a sudden worsening of his epilepsy, but that the learning and automatization of this skill had been interfered with for a long time previously and needed a prolonged period to reach an almost normal function. Whatever the mechanisms for this, it has important implications for other dysfunctions of a more direct cognitive nature and which can occur in the course of these epilepsies.

Acquired cognitive deficits during the active epilepsy phase of BPERS

Most children with BPERS and moderately active epileptic disease do not show easily measurable cognitive changes, even though they have clinically difficulties in school, attentional or behavior problems. A direct chronological relationship between the activity of the epileptic disease (measured by the intensity of epileptic discharges on the EEG and sometime also clinical seizures) is difficult to document and can only be done in longitudinal studies. A few prospective studies have suggested a relationship^[21] between the general activity of the epileptic disease at successive periods and the quality of cognitive functioning. We have performed a neuropsychological and EEG follow-up study of children with typical BPERS from the time of diagnosis. Out of 22 children, 8 showed sectorial weaknesses in visuospatial or verbal short term memory or in attention which disappeared on follow-up concomitant with improvement or normalization of the EEG^[18]. These transient difficulties were interpreted as a subclinical effect of epileptic EEG activity on cognitive functions which reflected also on the school results. We felt that our data had to be taken with caution, as the differences were minor and could have had other explanations. Baglietto et al.^[19] made a longitudinal controlled study of 9 children with BPERS. These children were probably a selected group of the more severe cases of this syndrome, because they had an intense EEG activity during sleep which could be quantified at different time periods of the disease and was coupled with cognitive evaluations. They performed a sleep EEG every 3 months until remission of the discharges and performed detailed neuropsychological testing at the peak of the disorder (T0) and at remission (T1) as determined by the disappearance or the marked decrease of the discharges during sleep, 6 to 24 months later. They showed a significantly lower IQ and other test results (although still in the normal range) at T0 in the patients as compared to the controls. There was also marked improvement at T1 in the patients who performed this time as well as the controls. These findings support the view that a cognitive dysfunction occurs during the time of active epilepsy (the marker here being the EEG activity during sleep), but this recovered in that study without evidence of a persistent problem.

BPERS as a cause of developmental learning disability?

If BPERS can be the cause of stagnation or regression of an acquired cognitive skill, could it also cause a specific learning disability if the onset of epilepsy coincides with the period when the skill in question is just starting to be acquired and affects the relevant neuronal networks (for instance reading)? To demonstrate it, such a situation must be followed prospectively with EEG correlation. One must show that epilepsy interferes with that skill directly and exclude that this is not due to predisposing or other general cognitive, psychological or medical factors (drugs), which all could prevent progress in that skill. This exceptional opportunity occurred in a case initially seen in our prospective study of 22 cases with BPERS^[18: case 8] which was regularly followed after publication for a further 4 years with an isolated specific difficulty in learning to read. The decisive data came only after a long follow-up with stagnation, regression and rapid improvement in correlation with the paroxysmal EEG activity (Mayor, in preparation 2004).

Transient cognitive impairment (TCI) during EEG discharges

Studies looking for transient cognitive impairment during the focal EEG discharges in BPERS have been very rare, which is surprising given the importance of the problem and the availability of cases. After the initially often quoted study of Binnie^[20] who found evidence of TCI in typical cases of BPERS, no clear confirmatory studies have been published. It is not clear whether this is due to the difficulty to demonstrate minor changes during these brief discharges or whether there are in fact no cognitive correlates of this particular type of EEG epileptic anomaly. In a detailed longitudinal case study, De Saint-Martin^[12] described a child with BPERS who had a prolonged oromotor deficit and facial myoclonias. Long-lasting drooling, dysarthria and dysphagia occurred in the periods when interictal abnormalities were abundant and bilateral, but not during severe or repeated seizure episodes. The authors suggested that the deficits therefore did not represent ictal or postictal manifestations but powerful enhanced inhibition around these "interictal" spike foci.

In summary, it is still not completely clear and well understood whether subtle on-line brief epileptic dysfunction during the interictal EEG discharges do occur and can be an important cause of cognitive or behavioral dysfunction observed in this syndrome^[21].

Other frequent problems of uncertain but possible relationship to the epileptic activity

Behavioral problems in BPERS

Behavioral problems have been found in a proportion of children with BPERS, as compared to normal controls, mainly using questionnaires ^[7]. As in other epilepsies they could be explained as a reaction to the diagnosis with all its psychological and social implications or as possible side-effects of medication. However, when it occurs even before the diagnosis is made or in cases with only one or few nocturnal seizures, which are untreated and in which all attempts have been made to dedramatize the situation, one can suspect that they may have a physiological origin more directly related to the epileptic disease. Recently some cases of idiopathic partial epilepsy of frontal origin with many characteristics of BPERS and transient but severe behavior and attentional problems have been observed ^[22]. It may be that within the spectrum of BPERS there are cases with more anterior epileptic foci and "frontal" epileptic dysfunction, mainly or exclusively in the behavioral-attentional domain, but this needs to be further studied.

Attentional deficits in BPERS

The different abilities which one refers to under the global term of attention (alerting responses, sustained attention, divided attention, inhibition) are the most complex and also the most vulnerable of the human brain functions. It is thus not surprising that "inattention" is frequently found in children with epilepsy for many different reasons other than the epileptic activity itself. In an inattentive child with BPERS who has school problems, one has to distinguish the deficits which can be attributed to a localized cortical epileptic dysfunction in the perisylvian region and which implicate a specific instrumental capacity (i.e. graphomotor skill, verbal expression, language comprehension, reading) from those due to a more general disturbance in the domain of attention ^[23]. This could be due to a diffuse effect of the epileptic dysfunction or an involvement of the prefrontal regions. There is no clear demonstration that an isolated attention-hyperactivity disorder can be an acquired reversible manifestation of BPERS, although this can in theory occur, especially in the rare cases in which the epileptic focus is located or spreads to the prefrontal region ^[22]. The recent findings of a higher frequency of FSW in children with ADD-H (Attention Deficit Disorder with Hyperactivity) needs to be further explored ^[24]. At the present time, there is no evidence of a close link between ADD-H and BPERS.

Specific developmental disorders, mental retardation with co-occurrence of rolandic epilepsy or epileptic abnormalities (FSW) on the electroencephalogram

Children with simple developmental delay, developmental language disabilities or autistic spectrum disorders occasionally have seizures with clinical and EEG characteristics of BPERS. More often, epileptic EEG abnormalities including FSW are sometime found during the etiological diagnostic work-up of such children who never had clinical epilepsy. This can be either the association of two unrelated disorders or the FSW (which is not specific to BPERS) or the marker of another disorder, typically fragile-X-syndrome or Rett syndrome in which very similar EEG characteristics can be found ^[25, 26]. The possibility of a direct link between FSW and the cognitive problems must be envisaged with caution. When a child is diagnosed as having rolandic epilepsy he may have paroxysmal EEG discharges for a long time and possibly also previous several unrecognized seizures (typically during sleep). The recognized active epilepsy phase is not necessarily that of the basic epileptic disorder which could have interfered with developing cognitive functions for a long time already.

A particularly early and prolonged epileptic activity in developing and « specializing » neuronal networks could induce a permanent structural dysfunction, that is an abnormal connectivity of the involved structures, particularly if it occurs at the time of active learning and synaptic stabilisation. Thus, a same child could have developmental retardation for these reasons but at a later age show a stagnation or even a regression in a given domain during a new phase of activity of his epilepsy as a more direct consequence of the ongoing epileptic disease. It is a challenge to demonstrate that this really does happen.

It is a priori difficult to envisage that some children within the BPERS spectrum could have mental delay or specific developmental problems when the huge majority of children have normal (and sometime superior) cognitive abilities and suffer no decline during the active epilepsy phase. It can be hypothesized that school-aged children with typical BPERS (i.e. with sylvian seizures) are those least at risk of cognitive dysfunction because the epileptic disorder is located in a zone with early maturation and no direct involvement in cognition. In others, possibly when the epileptic activity is more anteriorly situated in the frontal area or starts exceptionally early and is long-lasting it could have severe developmental consequences. So far, it remains unproven ^[18].

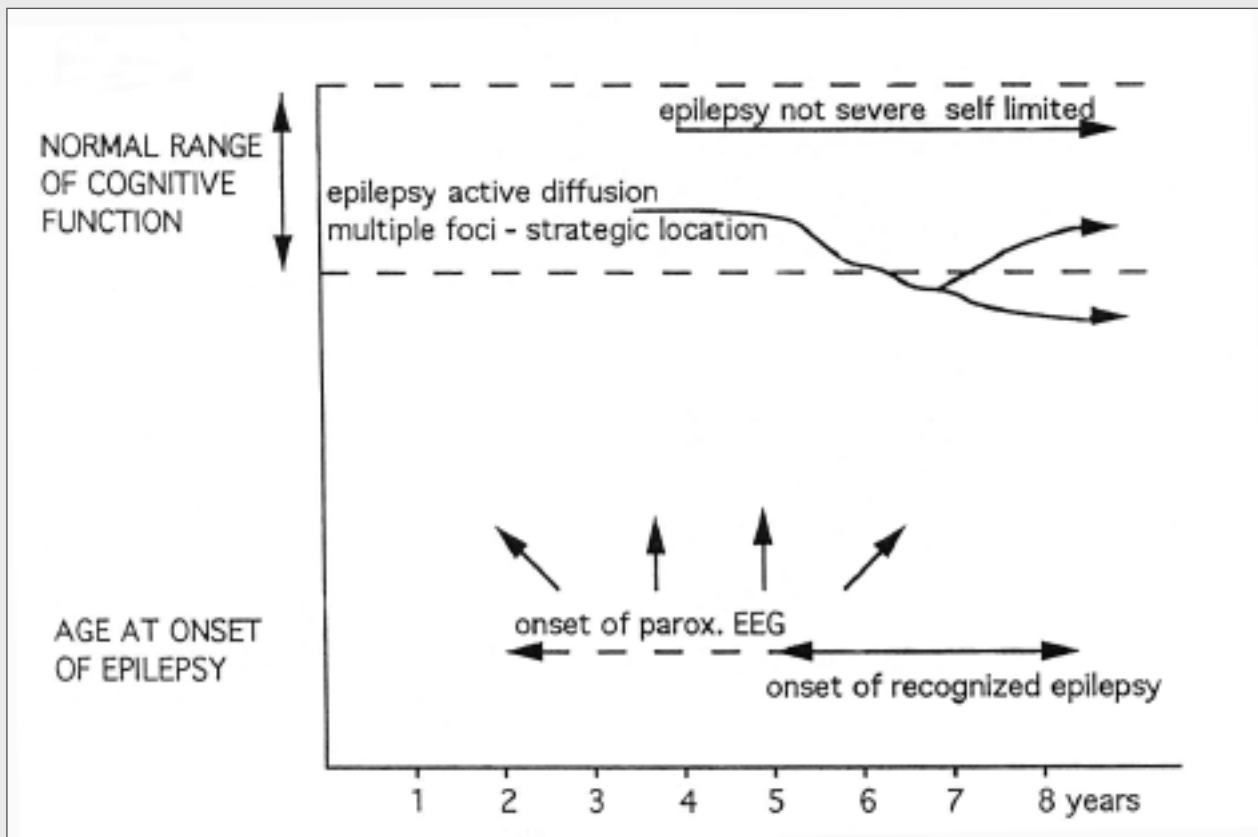


Figure 2. Evolution of cognitive functions in BPERS. This figure shows the evolution of cognitive functions, learning abilities and school progress in children with BPERS and the possible role of epilepsy. Most children will overcome the active period without problems, although some will have fluctuations, relative stagnations or even regressions, even though they may remain statistically in the "normal" range. Age at onset of the epileptic disease, age at diagnosis (which may be much later) and location, extent, and activity of epilepsy (not shown on figure) will all influence the course.

Practical implications

It should be stressed that the majority of children with BPERS will have no significant short and long term consequences of their epilepsy (figure 2), but one can not really predict at onset those who may have an atypical course of their epilepsy. In a very large study of children with BPERS, 26/378 children (7%) had atypical evolutions (other seizures: 11; Landau-Kleffner: 3; operculum syndrome: 7, mixed: 5) [27]. However, minor cognitive disturbances, as discussed in this review, would certainly pass unrecognized in a large transversal study since they are not the cause of a major scholastic handicap and since the clinical epilepsy is mild. One may even wonder why so much importance should be given to them. One reason is that a child whose cognitive competences fluctuate or are not in keeping with his potential or who develops behavioral problems during most important and prolonged periods of his childhood may suffer, as well as his family, more than one can imagine, especially when these are misunderstood.

In a newly diagnosed case who has no behavioral or cognitive problems, one would recommend a good documentation of his school and cognitive abilities, but

there is no rationale to start antiepileptic therapy (unless there are frequent seizures or other special reasons) in such a situation even if the EEG is very active. The children should be followed even if they have no new seizure episodes, so that possible acquired cognitive-behavioral problems might be evaluated and their possible relationship to the epilepsy considered [28]. When there are already school or behavior problems it may be very difficult to know if the epileptic activity is the cause of the problems and if it is justified to attempt to suppress the EEG discharges unless these were clearly acquired, or are markedly fluctuating. Unfortunately, most antiepileptic drugs, with the exception of sulthiame, do not suppress EEG discharges in BPERS and can sometimes markedly aggravate the situation. The significance and reality of these transient cognitive deficits in BPERS could be better asserted if it could be shown that effectively suppressing the EEG discharges with antiepileptic drugs clearly improves the cognitive function concerned. Paradoxically, more has been learned about the direct effect of epilepsy on cognitive function in BPERS by those cases who markedly aggravate their epilepsy with AEDS (especially Carbamazepine) and produce temporary cognitive

symptoms such as aphasia than by demonstration of improvement of cognitive symptoms with successful AED therapy [29, 30]. Sulthiame is an old and recently "revisited" drug which is useful in controlling seizures in BPERS (when therapy is necessary) [31]. It has also been shown to have a clear suppressing effect on EEG discharges but this is sometimes only transitory and it is variable [32, 33]. There is suggestive clinical experience but there are no controlled studies showing a clear difference in cognitive and/or behavioral problems between untreated and treated cases using sulthiame. Further studies are necessary, but a trial of this drug in suspect cases in which cognitive functions and EEG activity can be monitored and correlated appear justified. But it should be maintained only if clearly beneficial. When the deficit is clear and marked, benzodiazepines, ethosuximide and exceptionally corticosteroids will need to be tried. These are the difficult situations in which the Landau-Kleffner syndrome or partial epilepsy with CSWS are the extreme examples.

Despite the great difficulties to evaluate the possible developmental effects or subtle prolonged and fluctuating problems of epileptic origin, BPERS and its more severe variants, offer exceptional opportunities to study a great variety of cognitive and behavioral effects of epilepsy in childhood.

References

1. Doose H, Baier WK. Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Europ J Pediatr* 1989; 149: 152-158
2. Doose H, Neubauer B, Carlsson G. Children with benign focal sharp waves in the EEG – Developmental disorders and epilepsy. *Neuropediatrics* 1996; 27: 227-241
3. Loiseau P, Cohadon F, Mortureux Y. A propos d'une forme singulière d'épilepsie de l'enfant. *Rev Neurol* 1967; 116: 244-248
4. Beaussart M, Faou R, Pellerey C. Evolution of epilepsy with rolandic paroxysmal foci. *Epilepsia* 1978; 19: 337-342
5. D'Alessandro P, Piccirilli M, Tiacci C et al. Neuropsychological features of benign partial epilepsy in children. *Ital J Neurol Sci* 1990; 11: 265-269
6. Staden UE, Isaacs E, Boyd SG et al. Language dysfunction in children with rolandic epilepsy. *Neuropediatrics* 1998; 29: 242-248
7. Weglage J, Demsky A, Pietsch M, Kurlermann G. Neuropsychological, intellectual, and behavioral findings in patients with centrotemporal spikes with and without seizures. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 646-651
8. Roulet E, Deonna T, Despland PA. Prolonged intermittent drooling and oromotor dyspraxia in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 1989; 30: 564-568
9. Kramer U, Ben-Zeev B, Harel S, Kivity S. Transient oromotor deficits in children with benign childhood epilepsy with central temporal spikes. *Epilepsia* 2001; 42: 616-620
10. Colamaria V, Sgro V, Caraballo R et al. Status epilepticus in benign rolandic epilepsy manifesting as anterior opercular syndrome. *Epilepsia* 1991; 32: 329-334
11. Shafirir Y, Prensky AL. Acquired epileptiform opercular syndrome: a second case report, review of the literature, and comparison to the Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 1995; 36: 1050-1057
12. de Saint-Martin A, Petiau C, Massa R et al. Idiopathic rolandic epilepsy with "interictal" facial myoclonia and oromotor deficit: a longitudinal EEG and PET study. *Epilepsia* 1999; 40: 614-620
13. Deonna T, Roulet E, Fontan D, Marcoz JP. Speech and oromotor deficits of epileptic origin in benign partial epilepsy of childhood with rolandic spikes: relationship to acquired epileptic aphasia. *Neuropediatrics* 1993; 24: 83-87
14. de Saint-Martin AD, Carcangiu R, Arzimanoglou A et al. Semiology of typical and atypical rolandic epilepsy: a video-EEG analysis. *Epileptic Disorders* 2001; 3: 173-182
15. Deonna T. Acquired epileptiform aphasia in children (Landau-Kleffner syndrome). *J Clin Neurophysiol* 1991; 8: 288-298
16. Pan A, Luders HO. Epileptiform discharges in benign focal epilepsy of childhood. *Epileptic Disorders* 2000; 2S1: 29-36
17. Mayor C, Zesiger P, Roulet Perez E et al. Acquired epileptic dysgraphia: a longitudinal study. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 807-812
18. Deonna T, Zesiger P, Davidoff V et al. Benign partial epilepsy of childhood: a neuropsychological and EEG study of cognitive function. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 595-603
19. Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili L et al. Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or rolandic spikes. *DMCN* 2001; 43: 407-412
20. Binnie CD, Marston D. Cognitive correlates of interictal discharges. *Epilepsia* 1992; 33S6: 11-17
21. Metz-Lutz MN, Kleitz C, de Saint-Martin A et al. Cognitive development in benign focal epilepsies of childhood. *Dev Neurosci* 1999; 21: 182-190
22. Raffo E, de Saint-Martin A, Carcangiu R et al. Epilepsie idiopathique à paroxysmes frontaux: à propos de 5 observations. XIe Réunion de la Société Française de Neurologie Pédiatrique. Clermont-Ferrand, 25-27 January 2001 (Abstract)
23. Chevalier H, Metz-Lutz MN, Segalowitz SJ. Impulsivity and control of inhibition in benign focal childhood epilepsy (BFCE). *Brain and Cognition* 2000; 43: 86-90
24. Holtmann M, Becker K, Kentner-Figura B, Schmidt MH. Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children. *Epilepsia* 2003; 44: 1241-1244
25. Berry-Kravis E. Epilepsy in fragile X-syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 724-728
26. Niedermeyer E, Naidu SB. Further EEG observations with the Rett syndrome. *Brain Dev* 1990; 12: 53-54
27. Fejerman N, Caraballo R, Tenenbaum SN. Atypical evolutions of benign localization-related epilepsies in children: are they predictable? *Epilepsia* 2000; 41: 380-390
28. Massa R, de Saint-Martin A, Carcangiu R et al. EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 1071-1079
29. Prats JM, Garaizar C, Garcia-Nieto ML, Madoz P. Antiepileptic drugs and atypical evolution of idiopathic partial epilepsy. *Pediatric Neurology* 1998; 18: 402-406
30. Battaglia D, Iuvone L, Stefanini MC et al. Reversible aphasic disorder induced by lamotrigine in atypical benign childhood epilepsy. *Epileptic Disorders* 2001; 3: 217-222
31. Rating D, Wolf C, Bast T. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sulthiame study group.

Epilepsia 2000; 41: 1284-1288

32. Engler F, Maeder-Ingvar M, Roulet E, Deonna T. Treatment with Sulthiame (Ospolot®) in benign partial epilepsy of childhood and related syndromes: an open clinical and EEG study. *Neuropediatrics* 2003; 34: 105-109
33. Bast T, Volp A, Wolf C, Rating D, Sulthiame Study Group. The influence of sulthiame on EEG in children with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Epilepsia* 2003; 44: 215-220
34. Boel M, Casaer P. Continuous spikes and waves during slow wave sleep: a 30 months follow-up study of neuropsychological recovery and EEG findings. *Neuropediatrics* 1989; 20: 176-180
35. Hirsch E, Marescaux C, Maquet P et al. Landau-Kleffner syndrome: a clinical and EEG study of 5 cases. *Epilepsia* 1990; 31: 768-777
36. Roulet-Perez E, Davidoff V, Despland PA, Deonna T. Mental deterioration in children with epilepsy and continuous spike-waves during sleep: Acquired epileptic frontal syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1993; 33: 495-511
37. Maquet P, Hirsch E, Metz-Lutz MN et al. Regional cerebral glucose metabolism in children with deterioration of one or more cognitive functions and continuous spike-and-wave discharges during sleep. *Brain* 1995; 118: 1497-1520
38. Steriade M, Contreras D. Spike-wave complexes and fast components of cortically generated seizures. I. Role of neocortex and thalamus. *J Neurophysiol* 1998; 80: 1439-1455
39. Monteiro JP, Roulet Perez E, Davidoff V, Deonna T. Primary neonatal thalamic haemorrhage and epilepsy with continuous spike-wave during sleep: a longitudinal follow-up of a possible significant relation. *Europ J Paediat Neurol* 2001; 5: 41-47

Address for correspondence:

Thierry Deonna, MD

Département médico-chirurgical de pédiatrie

Unité de neuropédiatrie

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

CH 1011 Lausanne

Tel. 0041 21 314 35 63

Fax 0041 21 314 35 58

Thierry.Deonna@chuv.hospvd.ch

Stephanie Ortigue^{1,2}, Eugène Mayer²,

¹ Laboratoire d'évaluation préchirurgicale d'épilepsie ;
Programme de Neurologie et de Neurochirurgie
Fonctionnelle des Universités de Genève et Lausanne

² Unité de Neuropsychologie, Hôpital Universitaire de Genève

Résumé

Le syndrome de Rasmussen, décrit en 1958, est une forme rare d'encéphalite chronique associée à une épilepsie partielle secondairement généralisée et pharmaco-résistante (l'encéphalite de Rasmussen). De nos jours, le traitement neurochirurgical apparaît être le plus efficace pour contrôler ces crises d'épilepsie d'apparition fréquente. Bien que l'évolution neuropsychologique post-opératoire de ces patients soit généralement favorable, il existe une variabilité inter-individuelle certaine. Au cours de cet article, nous viserons à mieux comprendre cette variabilité inter-individuelle en soulignant l'influence que peut avoir l'âge d'apparition du syndrome de Rasmussen sur l'évolution neuropsychologique post-hémisphérectomie.

Cerebral Plasticity in Patients with Rasmussen Syndrome After Hemispherectomy

First described in 1958, Rasmussen syndrome is a rare form of chronic encephalitis that is associated to severe pharmaco-resistant epilepsy (Rasmussen-encephalitis). Surgery is the most effective treatment for advanced Rasmussen encephalitis. Despite the relatively extensive intervention, post-operative neuropsychological evolution is usually favorable and related to good seizure control. However, inter-individual differences with respect to the neuropsychological recovery exist. Here, we describe two patients with right functional hemispherectomy aiming at better understanding the impact of inter-individual differences with respect to the impact of age of onset of this pathology.

Epileptologie 2004; 21: 66 – 70

*Cette étude a été supportée par les Fonds Nationaux Suisses n° 3100-065232 et n°31-65096.01.

Introduction

En 1958, Rasmussen et ses collaborateurs ont identifié une forme rare d'encéphalite chronique comme cause d'une épilepsie partielle secondairement généralisée et pharmaco-résistante (l'encéphalite de Rasmus-

sen). L'encéphalite (ou syndrome) de Rasmussen touche le plus souvent les enfants en bas âge et se caractérise par le développement : (1) d'une épilepsie partielle continue (EPC) et d'un état de mal récurrent (status epilepticus) et en conséquence : d'une épilepsie pharmaco-résistante; (2) d'une atrophie progressive restreinte à un seul hémisphère, dans la majorité des cas étudiés ; (3) de plusieurs foyers au niveau de l'hémisphère atteint, (4) d'un déclin cognitif; et (5) d'une hémiparésie progressive controlatérale à l'hémisphère atteint^[1-5].

Cette encéphalite de Rasmussen s'inscrit dans les EPC cryptogéniques, à savoir, selon la classification internationale, dans les épilepsies partielles présumées symptomatiques mais d'étiologie inconnue. En effet, bien qu'Aguilar et Rasmussen^[6] aient interprété cette EPC de l'enfant comme étant la réponse à une inflammation périvasculaire ou à une infection virale, et que son diagnostic ait été confirmé par des conclusions pathologiques telles qu'une astrocytose, une infiltration du cortex par une microglie incluant des nodules microgliaux ou encore une dégénérescence neuronale, aucune étiologie n'est encore connue à ce jour.

Concernant les manifestations neuropsychologiques de l'encéphalite de Rasmussen, elles dépendent souvent de l'hémisphère atteint^[7], et peuvent varier en fonction de l'âge d'apparition des crises d'épilepsie^[8]. A ce jour, le traitement neurochirurgical (hémisphérectomie fonctionnelle) apparaît être le plus efficace pour contrôler l'épilepsie sévère (jusqu'à 100 crises par jour) observée dans ce syndrome. Néanmoins, bien que l'évolution neuropsychologique de ces patients soit généralement favorable à l'issue d'une telle opération, il existe une variabilité inter-individuelle certaine. Au cours de cet article, nous tenterons de mieux comprendre cette variabilité inter-individuelle en soulignant l'influence que peut avoir l'âge d'apparition du syndrome de Rasmussen sur l'évolution neuropsychologique post-hémisphérectomie.

Pour ce faire, nous décrirons tout d'abord les diverses manifestations neuropsychologiques généralement observées au cours du syndrome de Rasmussen. Puis, nous étudierons les différentes évolutions neuropsychologiques rapportées jusqu'à ce jour dans la littérature, après des hémisphérectomies droite et gauche. Enfin, nous démontrerons l'importance de l'âge d'apparition du syndrome de Rasmussen sur l'organisation (et la ré-organisation) des fonctions cognitives en présen-

tant deux patients ayant développé un syndrome de Rasmussen à des âges différents (3 ans pour la patiente 1 et 21 ans pour le patient 2). Le suivi pré- et post-opératoire de ces patients, ayant tous deux subi une hémisphérectomie droite, nous permettra ainsi d'aborder la question de la réorganisation fonctionnelle dans le cadre du concept de plasticité cérébrale.

I. Manifestations neuropsychologiques du syndrome de Rasmussen

Les études neuropsychologiques réalisées chez les patients souffrant du syndrome de Rasmussen mettent souvent en évidence un affaiblissement mental dépendant de l'hémisphère lésé. En effet, en plus de la perte des fonctions sensorielles et motrices controlatérales à l'hémisphère lésé, des atteintes spécifiques de certaines fonctions cognitives peuvent apparaître [5, 7]. Ces atteintes fonctionnelles soulignent ainsi la notion de spécialisation hémisphérique. La nature de la spécialisation fonctionnelle hémisphérique a été l'objet de nombreuses recherches effectuées tant chez des patients souffrant de lésions cérébrales unilatérales, des patients ayant subi une commissurotomie dans le but de contrôler une épilepsie pharmaco-résistante, que chez des sujets neurologiquement sains. Le principe général sur lequel se base la notion de spécialisation hémisphérique est d'inférer, à partir d'une perturbation comportementale, la fonction d'une localisation donnée. Cependant, il est peu probable qu'une lésion cérébrale ne détruise qu'un seul système fonctionnel sans toucher d'autres systèmes ou sans provoquer de disconnection entre eux. Par conséquent, des changements comportementaux peuvent être attribués à des perturbations dans d'autres régions que celle de la lésion. Des modifications peuvent également être dues à des relâchements de l'inhibition d'autres aires cérébrales où la fonction est médiatisée. De ce fait, si une fonction donnée est perturbée par une lésion cérébrale dans une certaine région, on ne pourra pas automatiquement conclure que cette fonction est « localisée » dans cette région. Tout au plus, on admettra que cette région est nécessaire à une utilisation normale de cette fonction.

Propriétés fonctionnelles attribuées à l'hémisphère gauche : chez la plupart des sujets droitiers (environ 95%), des lésions situées au niveau de l'hémisphère gauche produisent des désordres langagiers tels qu'une perturbation de : la compréhension du langage parlé ; la dénomination ; la répétition ; la discrimination de phonèmes ; la lecture ; et de l'écriture. Les lésions hémisphériques gauches peuvent également provoquer des troubles des fonctions associées au langage, telles que : des troubles du calcul, des difficultés dans la dénomination des couleurs, des troubles dans la distinction des doigts, la perturbation des notions droite-gauche ou encore une atteinte de la mémoire verbale. Dans le domaine non-langagier, les lésions hémisphériques

gauches peuvent être associées à : des troubles praxiques ; des perturbations de la programmation de gestes séquentiels ; ou des troubles de la production d'émotions positives (Hellige, 2002 pour revue).

Propriétés fonctionnelles attribuées à l'hémisphère droit : les lésions hémisphériques droites provoquent fréquemment des désordres visuo-spatiaux tels que les troubles de : la localisation de stimuli ; la rotation mentale ou encore de la mémoire visuo-spatiale. Par ailleurs, les lésions hémisphériques droites peuvent entraîner des difficultés dans la discrimination de visages et la production d'émotions négatives. Ces lésions peuvent aussi engendrer des désordres de répartition de l'attention provoquant un phénomène appelé hémignégligence gauche (déficit à s'orienter vers ou à répondre à des stimuli présentés dans l'espace controlésionnel). Enfin, les lésions hémisphériques droites peuvent également être associées à des atteintes linguistiques telles que : une dysprosodie ; des difficultés à traiter des phrases abstraites ou encore à comprendre les phrases à doubles sens et les métaphores (Hellige, 2002 pour revue).

Dans le cas du syndrome de Rasmussen, l'atteinte focale de l'hémisphère cérébral gauche, se caractérise généralement par des troubles massifs du langage ; alors qu'une atteinte focale de l'hémisphère droit se manifeste principalement par une hémignégligence spatiale gauche. Néanmoins, dans les cas plus sévères, une démence progressive peut également survenir.

II. Traitement

Le traitement neurochirurgical est le plus efficace pour contrôler l'épilepsie sévère dans le syndrome de Rasmussen [9, 10]. Dans ce syndrome, plusieurs foyers sont retrouvés au sein d'un même hémisphère, ce qui ne peut pas être traité par la resection d'une seule région corticale, mais nécessite l'isolation de l'hémisphère malade de l'hémisphère intact. En effet, l'hémisphérectomie fonctionnelle, contrairement à l'hémisphérectomie anatomique, consiste à déconnecter les structures hémisphériques résiduelles des structures hémisphériques dites « malades » tout en préservant le réseau vasculaire [9, 10, 4, 5].

D'un point de vue neuropsychologique, il s'est avéré que les patients « Rasmussen » ayant subi des hémisphérectomies gauches, ont dans l'ensemble des performances moins bonnes que les patients « Rasmussen » ayant subi une hémisphérectomie droite [11, 7]. Ceci a été principalement mis en évidence dans des tâches intellectuelles globales (échelle d'intelligence de Wechsler), des tâches de compréhension ou encore d'expression verbale [7]. Les patients Rasmussen hémisphérectomisés gauches auraient ainsi plus de difficultés que les patients Rasmussen hémisphérectomisés droits dans les tâches requérant des habilités langagières de communication, alors qu'ils auraient des

capacités sociales et adaptatives préservées ^[7]. A notre connaissance, peu d'études ont jusqu'à présent testé systématiquement les capacités visuo-spatiales des patients Rasmussen après hémisphérectomie droite ^[12,11].

III. Présentation de cas

III.1. Patients

Patiente 1 (âge d'apparition des crises : 3 ans) : patiente droitrière, souffrant d'une épilepsie devenue pharmaco-résistante depuis l'âge de trois ans dans le contexte d'une « encéphalite de Rasmussen ». Elle est hospitalisée en 1998, à l'âge de 33 ans, en vue d'un traitement chirurgical de son épilepsie pharmaco-résistante. L'examen neurologique préopératoire met en évidence un ralentissement psychomoteur, des troubles attentionnels, une olfaction diminuée à droite, une hémianopsie homonyme latérale gauche, une quadranopsie temporale droite, une hypoacousie gauche, un hémisyndrome spastique sensitivomoteur gauche. Un EEG de 24 heures met alors en évidence des anomalies épileptogènes très fréquentes, se manifestant souvent en crises sous-cliniques qui sont plus importantes sur l'hémisphère gauche. Cependant, au vu de la sémiologie et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), les anomalies épileptogènes observées sur l'hémisphère gauche semblent plutôt être l'effet d'une propagation d'origine hémisphérique droite. Cette hypothèse a été renforcée par la présence d'une diminution importante du tracé EEG enregistré au niveau de l'hémisphère droit. L'imagerie fonctionnelle ne montre d'ailleurs qu'un reste d'activité faible dans les régions basale temporo-centrale et frontales droites. Le rapport de biopsie montre une atrophie corticale sévère, une astrocytose, un aspect microkinétique et une démyélinisation cortico-sous-corticale, compatibles avec un processus dégénératif de longue durée dans un contexte clinique de syndrome de Rasmussen.

Patient 2 (âge d'apparition des crises : 21 ans) : patient droitier, âgé de 35 ans, connu pour une « encéphalite de Rasmussen » ayant débuté à l'âge de 21 ans. Malgré trois opérations (réséction d'une aire corticale sous suspicion d'une tumeur temporo-pariétale droite à l'âge de 23 ans ; amygdalo-hippocampectomie droite puis une cortectomie frontale droite 2 ans plus tard), le patient souffre toujours de son épilepsie, d'un hémisyndrome sensitivo-moteur gauche et de troubles neuropsychologiques quand il s'est présenté dans notre unité pour la première fois. Il est alors hospitalisé en vue d'un traitement chirurgical de son épilepsie pharmaco-résistante. L'EEG montre un tracé pathologique par la présence d'ondes à front raide dans la région pariéto-occipitale droite. L'IRM montre une atrophie associée à un hypométabolisme hémisphérique droit.

III.2. Comparaison inter-individuelle pré- et post-hémisphérectomie

L'étude comparative des bilans neuropsychologiques préopératoires révèle qu'avant l'opération, ces deux patients présentaient tous deux un ralentissement psycho-moteur, une perturbation modérée des fonctions exécutives et des capacités d'apprentissage déficitaires sur matériel visuo-spatial (difficultés à apprendre des formes géométriques). Par ailleurs, la patiente 1 présentait une apraxie constructive ; alors que le patient 2 avait des performances déficitaires en mémoire à court-terme tant sur le plan verbal que visuo-spatial.

De manière intéressante, l'étude des bilans postopératoires met en évidence une évolution positive du tableau neuropsychologique chez les deux patients et ce, dès les premiers mois suivant l'hémisphérectomie fonctionnelle. Par exemple, les bilans neuropsychologiques postopératoires effectués trois mois après l'hémisphérectomie pour le patient 2 et sept mois après pour la patiente 1 montrent une légère amélioration des rendements mnésiques sur matériel verbal (passent des normes inférieures à la moyenne).

D'un point de vue général, cette amélioration des fonctions cognitives de ces deux patients suggère que la « déconnection » de l'hémisphère en souffrance (hémisphère droit) a permis à l'hémisphère gauche d'être dégagé des influences inhibitrices liées aux décharges épileptiques excessives de l'hémisphère droit.

Néanmoins, notons que l'évolution neuropsychologique postopératoire ne s'est pas effectuée de la même manière chez ces deux patients. En effet, chez le patient 2, le dernier examen neuropsychologique, effectué 11 mois après l'hémisphérectomie fonctionnelle, a mis en évidence : la persistance de rendements mnésiques insuffisants sur matériel visuo-spatial, de discrets signes d'héminégligence gauche ainsi qu'une perturbation des fonctions exécutives malgré une meilleure flexibilité mentale. En revanche, chez la patiente 1, bien que le dernier bilan neuropsychologique postopératoire (neuf mois après l'hémisphérectomie fonctionnelle) ait montré la persistance de troubles gnosiques tant visuels que spatiaux, une nette amélioration des praxies constructives ainsi que des rendements mnésiques sur matériel visuo-spatial a été ensuite observée.

Cette différence inter-individuelle concernant l'évolution postopératoire de ces deux patients ayant développé un syndrome de Rasmussen à des âges différents (3 ans pour la patiente 1 et 21 ans pour le patient 2), suggère une récupération fonctionnelle différente entre ces deux patients. Sur la base de ces comparaisons pré- et postopératoires, nous avons donc formulé deux hypothèses.

Notre première hypothèse suggère que la patiente qui a développé précocement la maladie (patiente 1) a une organisation fonctionnelle différente de celle du patient 2 en raison d'une réorganisation cérébrale plus

précoce.

Notre seconde hypothèse suppose que s'il y a effectivement eu un transfert cérébral précoce des compétences cognitives de l'hémisphère droit vers l'hémisphère gauche chez la patiente 1. Des mécanismes compensatoires différents de ceux du patient 2 devraient alors être observés.

III.3. Comparaison inter-individuelle pré- et post-hémisphérectomie

Afin d'objectiver les deux hypothèses ci-dessus, nous avons soumis ces deux patients à une série de tests évaluant respectivement une propriété spécifique de l'hémisphère droit, à savoir l'attention visuo-spatiale. Par ailleurs, de nombreux travaux indiquant que l'attention visuo-spatiale peut être différemment allouée en fonction des différents compartiments de l'espace (espace personnel (espace du corps); proche (espace que l'on peut toucher); lointain (espace que l'on peut seulement observer) ; nous avons proposé trois tâches nous permettant d'évaluer ces trois espaces^[13], Landis, 2001 pour revue.

Dans l'espace personnel :

Tâches de bissections de lignes sur le corps : Dans cette épreuve, les patients ont le dos tourné vers l'expérimentateur et doivent tenter de savoir quand une stimulation sensitive faite dans leur dos atteint exactement le milieu de leur corps. Dès que le patient acquiesce, une mesure en centimètre est effectuée. Les stimulations sensibles sont réalisées de façon aléatoire, soit en partant de la gauche, soit de la droite (n=10 par condition).

Patiente 1 :

Lors de ce test, la patiente 1 n'a montré aucun signe classique d'héminégligence gauche. En effet, lorsque la stimulation tactile commençait à gauche, elle indiquait parfaitement le milieu de son dos (-0,6 %). En revanche, quand la stimulation débutait à droite, elle avait tendance à dévier le centre de son « plan sagittal » vers la gauche (-10,6 %). De manière intéressante, ces derniers résultats (tendance à l'héminégligence droite) vont à l'encontre des données habituellement trouvées dans la littérature et témoignent d'une hypercompensation vers le côté controlésionnel.

Patient 2 :

Lors de ce test, une tendance à l'héminégligence gauche a été observée. Lorsque la stimulation tactile commençait à gauche, une discrète déviation du centre de son « plan sagittal » vers la gauche est observée (-6 %). En revanche, lorsque la stimulation tactile débute à droite, le patient déplaçait systématiquement le

centre de son dos vers la droite (+17,8 %), ce qui témoigne d'une héminégligence gauche. Ces résultats coïncident avec les résultats de Vallar et collaborateurs^[14] obtenus chez des patients cérébrolésés droits.

De même, lors du « Comb-test » (test visant à évaluer l'espace personnel du patient en lui demandant de se peigner pendant 30 secondes en essayant de ne pas privilégier un côté plus que l'autre^[15], la patiente 1 n'a montré aucun signe d'héminégligence (index : 0 %), alors que le patient 2 a révélé un nombre de coups de peigne nettement plus important à droite qu'à gauche chez MA (index de déviation: +25 %). Les résultats sont calculés grâce à un index de déviation : $(D-G/D+G)*100$. Ces résultats montrent donc des signes d'héminégligence gauche personnelle chez le patient 2.

Dans l'espace extrapersonnel :

Tâches de bissections de lignes : Au cours de ce test, les patients doivent indiquer le milieu de lignes placées en face d'eux selon deux distances différentes (à 30 cm pour l'espace proche; et à deux mètres pour l'espace lointain).

Patiente 1 :

Aucun signe d'héminégligence gauche n'a été observé tant en espace proche (-10,4 %) qu'en espace lointain (-3,6 %). En revanche, on observe une nette déviation du milieu des lignes vers la gauche (héminégligence droite en espace proche), témoignant d'une hypercompensation vers le côté gauche.

Patient 2 :

Présence d'une héminégligence gauche tant en espace proche (+16,6%) qu'en espace lointain (+24%).

IV. Discussion

Cette étude comparative des bilans neuropsychologiques pré- et post-opératoires montre clairement des différences d'évolution des performances cognitives entre les deux patients. Ceci va donc dans le sens de notre première hypothèse qui stipule que la patiente 1, ayant développé un « syndrome de Rasmussen » très tôt (3 ans), présente une organisation cérébrale différente de celle du patient 2.

En ce qui concerne le phénomène d'héminégligence, le patient 2 présente le tableau « classique » d'une personne ayant subi une souffrance hémisphérique droite. En effet, lors des tâches de bissection de lignes, il produit des déviations du centre vers la droite. Ces signes d'héminégligence gauche apparaissent aussi bien dans l'espace extrapersonnel que personnel. En revanche, la patiente 1 présente, quant à elle, un tableau d'héminégligence quelque peu inhabituel. En effet, elle produit principalement des signes d'héminégligence

droite lors de bissections de lignes effectuées tant dans l'espace extrapersonnel que personnel. Ceci tend à témoigner des signes de « surexploration » de son espace gauche, ce qui pourrait être attribué à des phénomènes compensatoires [16, 17].

Ces résultats vont donc dans le sens de notre deuxième hypothèse qui suggère un transfert de compétences de traitement de l'information de l'hémisphère « malade » (droit) vers l'hémisphère sain (gauche). En effet, l'absence d'héminégligence gauche après une hémisphérectomie droite semble indiquer que l'hémisphère gauche peut s'occuper des deux côtés des espaces personnel et extrapersonnel d'un point de vue attentionnel [18, 16]. Il est donc envisageable qu'à l'âge de trois ans, le partage de l'attention n'ait pas encore été établi entre les deux hémisphères et qu'une réorganisation se soit établie spontanément pour faire face aux décharges excessives et synchrones de son épilepsie.

Par ailleurs, nos résultats renforcent l'adage : « le plus tôt est le mieux » [19]. En d'autres termes, plus l'apparition du syndrome de Rasmussen est précoce, plus l'évolution neuropsychologique post-opératoire semble être positive, et cela même pour une atteinte hémisphérique droite. En effet, alors qu'il ait été établi que les fonctions langagières (habituellement gérées par l'hémisphère gauche) peuvent être prises en charge par l'hémisphère droit après hémisphérectomie gauche [11, 7]; il n'était, à notre connaissance, pas encore clairement établi que l'hémisphère gauche pouvait prendre en charge les fonctions visuo-spatiales généralement attribuées à l'hémisphère droit [7]. Les résultats obtenus chez la patiente 1 (absence de signe d'héminégligence gauche) nous permettent donc de souligner les capacités visuo-spatiales de l'hémisphère gauche après une hémisphérectomie droite. Ceci renforce donc l'idée selon laquelle l'âge d'apparition des crises d'épilepsie est un bon indicateur de l'évolution post-hémisphérectomie droite [8]. Nos résultats montrent donc une possible réorganisation hémisphérique des capacités visuo-spatiales attentionnelles sur la base d'une certaine plasticité cérébrale. Cependant, n'ayant pas effectué de tests globaux d'intelligence avant et après l'hémisphérectomie, nous ne savons pas si ce bénéfice au niveau de la récupération des fonctions visuo-spatiales n'a pas été acquis au détriment d'autres fonctions cognitives.

Références

1. Rasmussen T. Further observations on the syndrome of chronic encephalitis and epilepsy. *Appl Neurophysiol* 1978; 41: 1-12
2. Schomer DL. Focal status epilepticus and *epilepsia partialis continua* in adults and children. *Epilepsia* 1993; 34: 29-36
3. So NK, Andermann F. Rasmussen's syndrome. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds): *Epilepsy: a Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 2379-2388
4. Lilly DJ. Functional hemispherectomy: radical treatment for Rasmussen's

encephalitis. *J Neurosci Nurs* 2000; 32: 89-92

5. Ptito M, Fortin A, Ptito A. Vivre avec la moitié du cerveau: les effets de l'hémisphérectomie humaine. *Rev Neuropsychol* 2002; 12: 185-210
6. Aguilar MJ, Rasmussen T. Role of encephalitis in pathogenesis of epilepsy. *Arch Neurol* 1960; 2: 663-676
7. Pulsifer MB, Brandt J, Salorio CF et al. The cognitive outcome of hemispherectomy in 71 children. *Epilepsia* 2004; 45: 243-254
8. Curtiss S, deBode S. Age and etiology as predictors of language outcome following hemispherectomy. *Dev Neurosci* 1999; 21: 174-181
9. Smith SJ, Andermann F, Villemure JG et al. Functional hemispherectomy: EEG findings, spiking from isolated brain postoperatively, and prediction of outcome. *Neurology* 1991; 41: 1790-1794
10. Villemure JG, Rasmussen T. Functional hemispherectomy in children. *Neuropediatrics* 1993; 24: 53-55
11. Devlin AM, Cross JH, Harkness W et al. Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain* 2003; 126: 556-566
12. Verity CM, Strauss EH, Moyes PD et al. Long-term follow-up after cerebral hemispherectomy: neurophysiologic, radiologic, and psychological findings. *Neurology* 1982; 32: 629-639
13. Grüsser O-J, Landis T. Hemispheric Specialization in Human Face Perception Revealed by Tachistosopic Tests. *Visual Agnosias and other Disturbances of Visual Perception and Cognition*. London: Cronly-Dillon, 1991; 30: 230-235
14. Vallar G, Guariglia C, Nico D, Bisiach E. Spatial hemineglect in back space. *Neuropsychologia* 1995; 118: 467-472
15. McIntosh RD, Brodie EE, Beschin N, Robertson IH. Improving the clinical diagnosis of personal neglect: a reformulated comb and razor test. *Cortex* 2000; 36: 289-292
16. Robertson IH, Halligan PW, Bergego C et al. Right neglect following right hemisphere damage? *Cortex* 1994; 199-213
17. Barton JJS, Black SE. Line bisection in hemianopia. *J of Neurol, Neurosurg and Psychiat* 1998; 64: 660-662
18. Smith A. Non dominant hemispherectomy. *Neurology* 1969; 19: 442-445
19. Kennard M. Relation of age to motor impairments in man and subhuman primates. *Arch Neurol Psychiatry* 1940; 44: 377-397

Correspondance à:

Stephanie Ortigue, MS

The Functional Brain Mapping Laboratory

Neurology Clinic

University Hospital of Geneva

24 rue Micheli-du-Crest

CH 1211 Geneva

Tél. 0041 22 372 83 39

Fax 0041 22 372 83 58

stephanie.ortigue@hcuge.ch

Zusammenfassung

Gelegentlich erfordert die prächirurgische Diagnostik von Patient(inn)en mit einer pharmakoresistenten Temporallappenepilepsie die Implantation von Tiefenelektroden. In diesen Fällen können ereigniskorrelierte Potenziale direkt aus der Hippokampus-Formation abgeleitet werden. Auf diese Weise wurden N400-ähnliche limbische Potenziale im anterioren mesialen Temporallappen (AMTL) identifiziert, die auf die Neuheit eines Stimulus reagieren und mit der Leistungsfähigkeit des Sprachgedächtnisses korrelieren. Eine Hippokampus-sklerose reduziert die Amplituden der AMTL-N400 auf erstpräsentierte („neue“) aber nicht wiederholte („alte“) Wörter, und die Grösse der AMTL-N400 auf neue (aber nicht auf alte) Wörter korreliert mit der Dichte der Pyramidenzellen im Hippokampussektor CA1. Zudem sind hohe aber nicht niedrige Amplituden der AMTL-N400 mit einem erfolgreichen Enkodieren in das deklarative Gedächtnis assoziiert. Die systemische Gabe des NMDA-Rezeptorantagonisten Ketamin reduziert dagegen die Amplitude der AMTL-N400 auf neue Wörter, eliminiert die typischen AMTL-N400-Wiederholungseffekte und führt zu einer signifikanten Gedächtnisbeeinträchtigung. Die Epilepsiechirurgie ermöglicht zudem die Untersuchung aktivitätsinduzierter Plastizität im humanen Hippokampus durch in-vitro-Experimente mit lebenden Hippokampus-Schnitten. Auf diese Weise fanden wir, dass AMTL-N400-Wiederholungseffekte nur in nicht sklerotischen humanen Hippokampi abgeleitet werden können, in denen es postoperativ möglich ist, eine NMDA-Rezeptorabhängige assoziative „Long-term potentiation“ zu induzieren. Ausgehend von diesen Befunden schlagen wir vor, dass (1) die menschliche Hippokampus-Formation zur Verarbeitung der relativen oder situativen Neuheit sprachlicher Stimuli beiträgt und dass (2) die erfolgreiche Enkodierung für das deklarative Gedächtnis zumindest zum Teil von einer NMDA-Rezeptorabhängigen Neuheitsdetektion in der menschlichen Hippokampus-Formation abhängt.

Limbic Event-Related Potentials and Hippocampal Memory Processes

The occasional need to implant depth electrodes for the presurgical evaluation of patients with medically intractable temporal lobe epilepsies makes it possible to record event-related potentials directly from the hippocampal formation. These recordings have identified N400-like limbic potentials in the anterior medial temporal lobes (AMTL) that are sensitive to novelty and

Thomas Grunwald,
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich

correlate with verbal memory performance. Hippocampal sclerosis reduces AMTL-N400 amplitudes to first presentations („new“) but not repetitions („old“) of words, and the magnitude of AMTL-N400s to new but not old words is correlated with the neuronal density of pyramidal cells within the hippocampal CA1 subfield. Moreover, high but not low amplitude AMTL-N400s to words are associated with successful encoding for declarative memory. Administration of the NMDA-receptor antagonist ketamine reduces the amplitude of the AMTL-N400 to new words, eliminates the typical AMTL-N400 repetition effects, and leads to significant memory impairment. In the setting of an epilepsy surgery program it is also possible to investigate activity-induced plasticity in the human hippocampus by in-vitro experiments using living brain slices after surgical removal of the epileptogenic area. Thus, we found that the AMTL-N400 repetition effect can only be recorded in non-sclerotic human hippocampi in which it is postoperatively possible to induce NMDA-receptor dependent associative long-term potentiation. Based on these findings, we suggest that: (1) the human hippocampal system contributes to the processing of relative or situational verbal novelty and (2) that successful encoding for declarative memory is at least in part mediated by NMDA-receptor dependent novelty detection within the human hippocampal system.

Epileptologie 2004; 21: 71 – 76

Einleitung

Im Jahre 1953 unterzog sich der damals 23-jährige Patient H. M. einem epilepsiechirurgischen Eingriff, bei dem ihm die Hippokampi beider Hemisphären entfernt wurden, um seine pharmakoresistente Temporallappen-Epilepsie zu behandeln. Dies führte tatsächlich zu einer guten postoperativen Anfallskontrolle – allerdings zu einem zum damaligen Zeitpunkt völlig unerwarteten Preis: H. M. entwickelte ein bis zum heutigen Tag persistierendes schweres anterogrades amnestisches Syndrom. Seit seiner Operation behält er alle neuen Eindrücke und Informationen allenfalls für wenige Minuten. Da sich H. M. aber bis zum heutigen Tage immer wieder neuropsychologischen Tests zur Verfügung stellte, hat ihm die Gedächtnisforschung viel zu verdanken ^[1]. So wurde etwa durch Untersuchungen der Neuropsychologin Brenda Milner deutlich, dass es verschiedene Gedächtnissysteme gibt, von denen einige entscheidend – andere aber gar nicht – von der Funktionsfähigkeit der Hippokampi abhängen ^[2].

Aber auch die Temporallappen-Epilepsie (TLE) selbst kann Gedächtnisprobleme verursachen, vor allem, wenn sie mit einer Hippokampus- oder Ammonshornsklerose (AHS) einhergehen: Speziell die Leistungen des deklarativen^[3] bzw. episodischen Gedächtnisses^[4] werden hier beeinträchtigt, das heißt die Fähigkeit (begrifflich fassbare) sprachliche und nicht-sprachliche Inhalte und Ereignisse abzuspeichern und sich diese explizit und bewusst zu vergegenwärtigen. Eine solche Störung betrifft damit auch das autoönetische Gedächtnis, die (möglicherweise spezifisch menschliche) Fähigkeit, sich quasi in der Zeit zurück zu versetzen, um einer vergangenen Episode erneut gewahr zu werden. Unberührt von einer Läsion des Hippokampus bleiben dagegen prozedurale Gedächtnisinhalte wie Fertigkeiten oder Gewohnheiten etc. und andere implizite Gedächtnisspuren. Diese können sich etwa darin zeigen, dass die Reaktion auf einen Zielreiz schneller erfolgt, wenn dieser wiederholt wird, auch wenn die Tatsache der Wiederholung selbst nicht bewusst wird („priming“). Eine mesiale TLE mit einer AHS in der sprachdominanten Hemisphäre geht in der Regel mit Defiziten im Bereich des deklarativen Verbalgedächtnisses einher^[5], während eine AHS auf der nicht-dominanten Seite zu Beeinträchtigungen im Bereich des bildhaften Gedächtnisses führt^[6]. Eine Resektion beider Hippokampi, wie sie bei H. M. durchgeführt wurde, führt zwangsläufig zu einer vollständigen anterograden (sowie einer partiellen retrograden) Amnesie und wird, seit dies erkannt wurde, nicht mehr durchgeführt. Was aber genau ist es, das die Hippokampusformation zu deklarativen Gedächtnisprozessen beiträgt? Und ist es möglich, eine Brücke von der Psychologie deklarativer Gedächtnisprozesse hinüber zur Physiologie zu schlagen und zellphysiologische Korrelate des menschlichen Verbalgedächtnisses zu untersuchen?

Ereigniskorrelierte Potenziale

Ereigniskorrelierte Potenziale (EKP) sind Spannungsschwankungen der elektrischen Hirnaktivität, die genau definierten Ereignissen, wie spezifischen visuellen oder akustischen Stimuli, folgen oder vorangehen. Im Gegensatz zu frühen, exogenen Potenzialen, werden die späteren Teilkomponenten (die EKP im eigentlichen Sinne) endogen oder kognitiv genannt, da sie weniger von den physikalischen Eigenschaften der Stimuli abhängen als von der Art und Weise, wie diese verarbeitet werden^[7]. Die Hauptquelle der neuronalen Aktivität, die der Erzeugung der EKP zu Grunde liegt, sind dendritische exzitatorische post-synaptische Potenziale. Die so generierten Spannungsschwankungen sind jedoch klein im Vergleich zu den spontan im „Hintergrund“-EEG auftretenden Fluktuationen. Um EKP sichtbar zu machen und den Signal-Rausch-Abstand zu vergrößern, ist es daher in der Regel nötig, EEG-Episoden zu

mitteln, die von experimentell äquivalenten Stimuli hervorgerufen wurden. Die einzelnen Komponenten der so evozierten EKP werden nach ihrer Polarität und Gipfelatenz benannt. „P300“ bezeichnet somit eine positive Auslenkung der EKP-Wellenform mit einer mittleren Gipfelatenz von 300 ms. Diese Komponente wird typischerweise in so genannten Oddball-Paradigmata von seltenen Zielreizen ausgelöst, die zufällig verteilt zwischen häufigen Distraktoren auftreten und meist mit einem Tastendruck beantwortet werden sollen. Die Amplitude der so genannten N400-Komponente wird dagegen insbesondere von sprachlichen Stimuli beeinflusst. So nimmt sie etwa bei Wort-Wiederholungen ab, während innerhalb eines Satzes unerwartete oder semantisch abweichende Wörter N400-Potenziale höherer Amplitude evozieren als erwartete und semantisch passende Wörter. Die Untersuchung neuropsychologischer Teilprozesse mit Hilfe von EKP hat sich seit den Erstbeschreibungen der P300^[8] und der N400^[9] zu einer wesentlichen Forschungsmethode etabliert. EKP-Untersuchungen können nicht nur den Zeitverlauf einzelner Teilprozesse von Gedächtnisvorgängen mit hoher Auflösung darstellen, sondern ermöglichen es auch, die assoziierten Gedächtnissysteme und -prozesse genauer einzugrenzen. Wenn etwa ein zu lernendes Wort später nicht mehr reproduziert werden kann, so kann dies einerseits daran liegen, dass es nicht erfolgreich ins Gedächtnis eingespeichert (enkodiert) wurde, oder dass der Abruf des abgespeicherten Gedächtnisinhaltes nicht gelang. Massgeschneiderte EKP-Experimente können hier zur Klärung beitragen.

Derartige EKP-Untersuchungen werden nicht-invasiv mit Oberflächen Elektroden durchgeführt und haben eine hohe, zeitlich aber nur eine begrenzte räumliche Auflösung. Wo im Gehirn etwaige Generatoren einzelner EKP-Komponenten genau lokalisiert sind, ist daher nur schwer zu bestimmen. In manchen Fällen ist es jedoch auch möglich, EKP mit Tiefenelektroden unmittelbar in der Hippokampusformation abzuleiten: Viele Patient(inn)en mit einer pharmakoresistenten fokalen Epilepsie können von einem epilepsiechirurgischen Eingriff profitieren, wenn es gelingt, den Anfallsursprung zu identifizieren und diese Region ohne zu großes Risiko entfernt werden kann. Insbesondere bei einer TLE mit einer AHS kann in ca. 70% der Fälle eine vollständige Anfallsfreiheit erreicht werden. Wenn es jedoch nicht gelingt, das primäre epileptogene Areal mit nicht-invasiven Methoden zu identifizieren, so kann die prächirurgische Epilepsiediagnostik bei manchen Patienten die Implantation von Tiefenelektroden in beiden Temporallappen notwendig machen (**Abbildung 1**). In diesen Fällen können dann auch limbische EKP direkt aus dem Hippokampus und dem angrenzenden (ento)rinalen Cortex abgeleitet werden, ohne dass damit ein zusätzliches Risiko verbunden wäre.

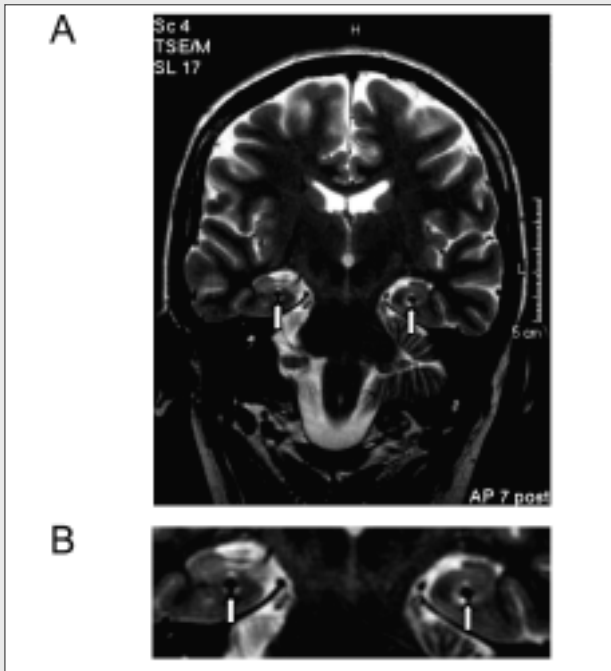


Abbildung 1: Postoperative MRT-Kontrolle der Elektrodenlage. (A) Koronare T2-gewichtete Darstellung hippocampaler Tiefenelektroden-Kontakte in situ. (B) Vergrößerung temporo-mesialer Strukturen. Die Pfeile zeigen auf jeweils einen der 10 Kontakte der stereotaktisch von okzipital in der Längsachse der Hippokampi implantierten Tiefenelektroden.

Detektion verbaler Neuheit und Enkodierung ins deklarative Gedächtnis

Wie also trägt die menschliche Hippokampusformation zu deklarativen Gedächtnisprozessen bei und ist

sie dabei als Ganzes beteiligt – oder vermitteln verschiedene Subregionen unterschiedliche Teilprozesse? Um diesen Fragen nachzugehen, führten wir eine Reihe von Untersuchungen durch, bei denen wir ein so genanntes kontinuierliches verbales Rekognitionsparadigma einsetzten. Hierbei werden einzelne Wörter auf einem Monitor gezeigt. Ein Teil dieser Wörter wird im Verlauf der Untersuchung je einmal wiederholt. Die Patient(inn)en werden dabei gebeten, für jeden Stimulus durch Druck auf jeweils eine von zwei Tasten einer Computermaus anzuzeigen, ob sie ihn für eine Erstpräsentation (= „neu“) oder eine Wiederholung (= „alt“) halten. N400-Potenziale, die einen Wiederholungseffekt aufwiesen, das heisst deren Amplitude bei Wiederholungen abnahm, fanden wir in zwei unterschiedlichen Hirnregionen: im temporo-lateralen Neocortex des Gyrus temporalis medius sowie im anterioren mesialen Temporallappen (AMTL) [10]. Verschiedene Arbeitsgruppen haben zeigen können, dass die letztere, AMTL-N400 genannte, Komponente im rhinalen (genauer: entorhinalen) Cortex generiert wird [11-13]. Der eigentliche Hippokampus („hippocampus proper“) ist jedoch zumindest teilweise an ihrer Entstehung beteiligt [14, 15]. Erkannte Wort-Wiederholungen evozieren dagegen im Körper des Hippokampus eine hochamplitudige späte negative Komponente („late negative component“, LNC; Abbildung 2).

Wir korrelierten nun die Amplituden der verschiedenen intrakraniellen N400-Potenziale beider Hemisphären mit den Leistungen der Patient(inn)en in einem neuropsychologischen Test ihres Verbalgedächtnisses, bei dem sie eine Wortliste in fünf Durchgängen lernen und nach 30 Minuten reproduzieren mussten. Dabei fanden wir, dass die durch Wörter im sprachdominanten Temporallappen evozierten N400-Potenziale mit spezifischen Teilleistungen assoziiert waren:

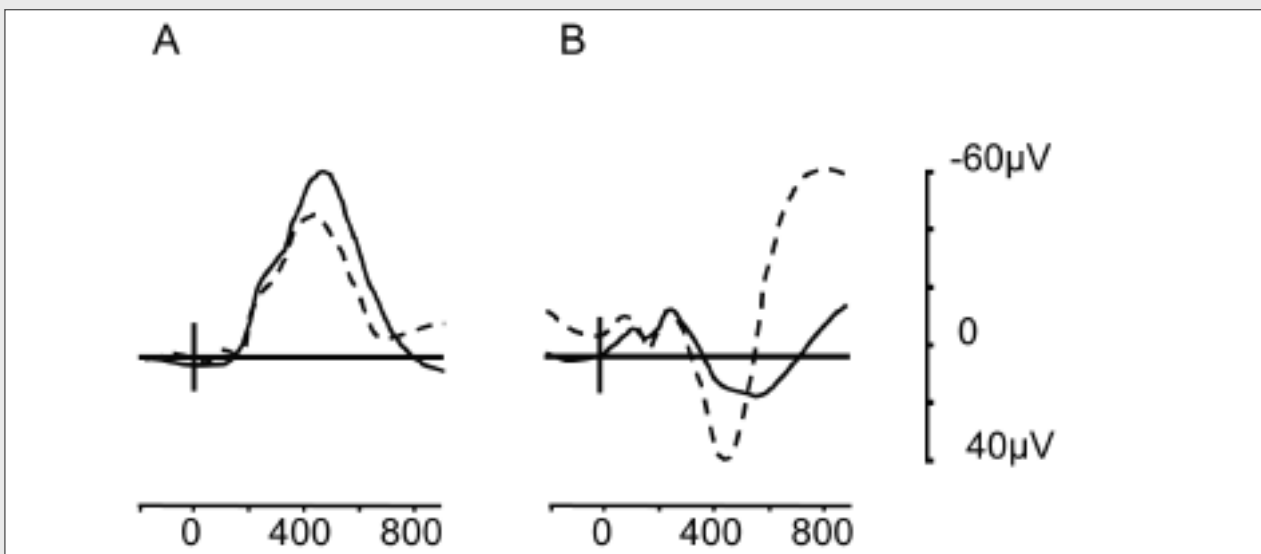


Abbildung 2: Limbische EKP auf Erstpräsentationen von „neuen“ Wörtern (durchgezogene Linie) und Wiederholungen von „alten“ Wörtern (gestrichelte Linie). (A) Rhinale AMTL-N400 Potenziale, (B) hippocampale späte negative Komponente („Late Negative Component“, LNC).

Die Amplitude der temporo-lateralen, neokortikalen N400 korrelierte mit der Zahl von Wörtern, die unmittelbar nach dem fünften Lerndurchgang noch in Erinnerung waren. Die Amplituden der limbischen AMTL-N400 korrelierten dagegen hochsignifikant mit der Zahl von Wörtern, die nach einer 30-minütigen Pause noch abgerufen werden konnten. Dies zeigt bereits, dass temporo-laterale und -mesiale Strukturen der sprachdominanten Hemisphäre unterschiedliche Beiträge zu verbalen Gedächtnisprozessen leisten. Offenbar ist der Gyrus temporalis medialis mehr für das verbale Lernen und den unmittelbaren Abruf wichtig, während das längerfristige Behalten zuvor gelernter Wörter mehr auf der Aktivität der Hippokampus-Formation beruht.

Aber wiederum lässt sich fragen: Was genau trägt die Hippokampus-Formation zum längerfristigen Behalten bei? Um zur Beantwortung dieser Frage beizutragen, verglichen wir die AMTL-N400 Potenziale von Patient(inn)en mit einer unilateralen AHS mit denen von Patient(inn)en mit einer TLE und einem extrahippokampalen Anfallsursprung und intaktem Hippokampus^[14]. Hierbei zeigte sich, dass bei Patient(inn)en mit einer AHS auf der erkrankten Seite nur die AMTL-N400 auf „neue“, nicht aber die auf „alte“ Wörter in ihrer Amplitude signifikant reduziert war. Eine Atrophie und Sklerose des Hippokampus stört also nur dann die mit der AMTL-N400 assoziierte Verarbeitung der präsentierten Wörter, wenn diese zum ersten Mal gezeigt aber nicht, wenn sie wiederholt werden. Daraus kann geschlossen werden, dass der eigentliche Hippokampus des Menschen an der Detektion verbaler Neuheit beteiligt ist.

Für diese Hypothese spricht auch der Befund, dass die Amplituden der AMTL-N400 auf „neue“ Wörter signifikant mit der Neuronendichte der Pyramidenzellen im hippokampalen Sektor CA1 korrelieren, nicht jedoch die Amplituden der durch „alte“ Wörter evozierten AMTL-N400 Potenziale^[15]. (Für eine Übersicht über Hirnstrukturen, die zur Detektion von Neuheit beitragen siehe zum Beispiel Ranganath & Rainer, 2003^[16].) Unsere Hypothese lautet also, dass die menschliche Hippokampus-Formation an der Detektion verbaler Neuheit beteiligt ist und dass die typischen verbalen Gedächtnisdefizite von Patient(inn)en mit einer (linksseitigen) TLE auf einer Störung eben dieser „novelty detection“ beruht. Eine solche Annahme macht allerdings nur Sinn, wenn gezeigt werden kann, dass die mit der Detektion von Neuheit assoziierten AMTL-N400-Effekte tatsächlich auch mit einer gelungenen Enkodierung verbaler Stimuli in das deklarative Gedächtnis einhergehen.

Dieser Frage ging Guillen Fernández mithilfe eines EKP-Paradigmas nach, bei dem limbische EKP abgeleitet wurden, während den Patient(inn)en Listen einzelner Wörter gezeigt wurden, die sie sich merken sollten^[13]. Nach einer Distraktionsaufgabe, mit der verhindert werden sollte, dass die zu lernenden Wörter durch ständige stumme Wiederholung im Arbeitsgedächtnis

präsent gehalten wurden, wurden die Patient(inn)en gebeten, die Wörter zu nennen, an die sie sich noch erinnern konnten. Die während der Lernphase aufgezeichnete EKP wurde dann getrennt für später behaltene und für wieder vergessene Wörter gemittelt. Dabei zeigte sich, dass erfolgreich enkodierte Wörter sowohl eine signifikant grössere AMTL-N400 im rhinalen Cortex als auch eine später beginnende und länger anhaltende positive hippokampale EKP-Antwort evozierten als die Wörter, die nicht gelernt bzw. wieder vergessen wurden.

In einer weiteren Untersuchung konnte Jürgen Fell zudem nachweisen, dass erfolgreiches Enkodieren in einem Zeitfenster von 100 ms nach Stimuluspräsentation bis ungefähr zur Gipfellatenz der AMTL-N400 mit einer signifikanten Zunahme der Phasensynchronisation entorhinaler und hippokampaler EEG-Aktivität im Gamma-Band einher geht^[17]. Eine solche Synchronisierung entorhinaler und hippokampaler Aktivität fand sich dagegen nicht bei der Präsentation von Wörtern, die nicht gelernt, bzw. wieder vergessen wurden.

Brücken zwischen Psychologie und Physiologie?

Unsere Hypothese lautet also nun, dass der Hippokampus des Menschen wesentlich an der Detektion des Neuigkeitsgrades wahrgenommener Stimuli beteiligt ist („novelty detection“^[18]), und dass dies durch Synchronisierung entorhinaler und hippokampaler Aktivität zu einer erfolgreichen Enkodierung verbaler Stimuli in das deklarative Gedächtnis beiträgt. Der oben zitierte Befund, dass die Amplituden der AMTL-N400-Potenziale auf neue, nicht aber auf alte Wörter mit der Zelldichte im hippokampalen Sektor CA1 korreliert, würde auch mit den beobachteten Gedächtnisdefiziten nach isolierter Läsion dieser Region übereinstimmen^[19]. Dieser Sektor des Hippokampus ist nicht zuletzt auch deshalb besonders interessant, da hier (allerdings nicht nur hier) in Tiermodellen der Vorgang der assoziativen „Long-Term Potentiation“ (LTP) nachgewiesen werden konnte. Die LTP ist eine Form der synaptischen Plastizität, bei der eine hochfrequente Stimulation afferenter Fasern zu einer nachhaltigen Steigerung der synaptischen Effizienz führt. Sie setzt eine hohe postsynaptische Kalzium-Konzentration voraus, wobei der wichtigste Kalzium-Einstrom während der Induktion der LTP durch Ionenkanäle erfolgt, die an den NMDA-Subtyp der Glutamat-Rezeptoren gekoppelt sind. NMDA-Rezeptoren im CA1-Sektor des Hippokampus könnten daher eine entscheidende Rolle für die assoziative LTP spielen, die wiederum als ein mögliches physiologisches Substrat von Lern- und Gedächtnisprozessen angesehen wird. Um zu überprüfen, ob auch die mit der AMTL-N400 assoziierten Prozesse der Detektion verbaler Neuheit und der Enkodierung ins deklarative Gedächtnis von der Aktivierung von NMDA-Rezeptoren abhängen, untersuchten wir die Wirkung des nicht-

kompetitiven NMDA-Rezeptorblockers Ketamin auf limbische EKP und die Wiedererkennungsleistung im Rahmen unseres kontinuierlichen Wort-Rekognitionsparadigmas^[15]. Dabei fanden wir, dass die Blockade der NMDA-Rezeptoren zu einer signifikanten Amplitudenreduktion der AMTL-N400 auf neue, nicht aber der AMTL-N400 auf alte Wörter führte, so dass der „neuminus-alt“-Wiederholungseffekt durch Ketamin völlig unterdrückt wurde. Dagegen erwiesen sich andere hippocampale Potenziale wie die „Late Negative Component“ (LNC) und die mit ihnen assoziierten Rekognitionseffekte als völlig unbeeinflusst durch die Gabe von Ketamin. Der Effekt von Ketamin auf die AMTL-N400 muss daher als spezifisch angesehen werden, und er ist nicht bloss Folge einer generellen Reduktion aller limbischen EKP durch dieses Medikament. Gleichzeitig wurde unter Ketamin auch die Gedächtnisleistung gemessen an der Zahl erkannter Wortwiederholungen signifikant schlechter. Auch diese Befunde unterstützen die Hypothese, dass die hippocampale Dekodierung des Neuigkeitswertes eines Stimulus zur Enkodierung verbaler Gedächtnisinhalte beiträgt. Sie legen zudem nahe, dass diese Prozesse nicht zuletzt auf der Aktivierung hippocampaler NMDA-Rezeptoren beruhen.

Heinz Beck et al.^[20] führten nun elektrophysiologische in-vitro-Untersuchungen an Hippokampuspräparaten von Epilepsiepatienten nach epilepsiechirurgischen Eingriffen durch, um zu überprüfen, ob eine NMDA-Rezeptorabhängige LTP tatsächlich auch im menschlichen Hippokampus ausgelöst werden kann, und ob diese durch die Präsenz eines hippocampalen Anfallsherdes vermindert wird. Es zeigte sich, dass bei TLE-Patient(inn)en mit einem extrahippocampalen Anfallsfokus (auf der Grundlage eines Tumors, einer Entwicklungsfehlbildung oder einer anderen Läsion) eine klassische NMDA-Rezeptorabhängige LTP in der Tractus perforans-Körnerzellsynapse des Hippokampus ausgelöst werden konnte. Bei Patient(inn)en mit einem hippocampalen Anfallsursprung auf der Grundlage einer AHS war dies dagegen nicht möglich. Diese Reduktion synaptischer Plastizität bei Patient(inn)en mit einem hippocampalen Anfallsfokus und einer AHS korreliert mit den vermehrten Defiziten im sprachlichen Gedächtnis bei dieser Patientengruppe. Bei einem Teil der in diese Untersuchung eingeschlossenen Patient(inn)en konnten wir zudem präoperativ mit Tiefenelektroden die beschriebenen, durch Wörter evozierte AMTL-N400-Komponente untersuchen. Auch hierbei fanden wir eine deutliche Beeinträchtigung dieses Potenzials nur in sklerotischen Hippokampi, in denen postoperativ keine LTP ausgelöst werden konnte^[21].

Insgesamt erscheinen uns diese Ergebnisse die folgende Spezifikation unserer Hypothese zu erlauben: Die Atrophie und Sklerose eines Hippokampus bei einer TLE beeinträchtigt die hippocampale synaptische Plastizität, und zwar speziell die NMDA-Rezeptorabhän-

gige assoziative LTP. Dies geht mit einer Beeinträchtigung der Detektion der Neuheit verbaler Stimuli einher und stört so die Enkodierung in das deklarative Gedächtnis. Natürlich beruhen unsere Ergebnisse auf Korrelationen und können so keine kausale Verknüpfung der Einzelbefunde beweisen. Wir glauben aber, dass die gefundenen Korrelationen stark genug sind, um zumindest die vorgeschlagene Hypothese rechtfertigen zu können. Nach dieser Auffassung würde man also eher das Auftreten eines neuen (und damit vielleicht „wichtigeren“) Stimulus in einer bestimmten Situation enkodieren und sich später besser daran erinnern als an das Auftreten eines alten (und vielleicht weniger wichtigen) Ereignisses. Wenn nun aber perisylvische Sprachareale bereits die linguistische Verarbeitung eines verbalen Stimulus leisten, so könnte die hippocampale „novelty detection“ vielleicht auch weniger materialspezifisch sein und somit – prinzipiell – auch von beiden Hippokampusformationen geleistet werden. Schliesslich führt die epilepsiechirurgische Resektion des Hippokampus der sprachdominanten Hemisphäre eben nicht zu einem völligen Verlust des Sprachgedächtnisses – zumindest dann, wenn der kontralaterale Hippokampus nicht (oder nur wenig) funktionsgestört ist. Tatsächlich hängt die postoperative Gedächtnisleistung wesentlich von der funktionalen Integrität des kontralateralen Hippokampus ab. Bei Patient(inn)en mit linksseitiger Sprachdominanz ist es daher auch möglich, mithilfe der vor der Operation im rechten Hippokampus gemessenen AMTL-N400 (auf neue – nicht auf alte – Wörter) die Leistungsfähigkeit des Sprachgedächtnisses nach der Resektion des linken Hippokampus vorherzusagen^[22].

Schlussfolgerungen

Unsere Befunde betonen den Beitrag des menschlichen Hippokampus zur Detektion des Neuigkeitsgrades verbaler Stimuli. Eine scheinbar konträre Auffassung legen Untersuchungen nahe, die eine wesentliche Funktion des Hippocampus proper in der Knüpfung assoziativer Verbindungen zwischen zuvor nicht assoziierten Stimuli sehen^[23,24]. Beide Sichtweisen sind jedoch nicht zwingend widersprüchlich. Sie scheinen vielmehr zwei verschiedene Aspekte hippocampaler Funktionen zu betonen, die durchaus miteinander verbunden sein können. So könnte die Markierung eines in unserem Rekognitionsparadigma zum ersten Mal präsentierten Wortes als „neu“ auch als Schaffung einer Assoziation zwischen einem (der Versuchsperson eben durchaus alt-) bekannten Wort und einem neuen aufgabenrelevanten Kontext verstanden werden. Umgekehrt besitzt auch eine erst herzustellende Assoziation zwischen zwei „alten“ Elementen Neuheitswert. Insofern erscheinen beide Interpretationen eher als einander ergänzend denn als konkurrierend. So konnte auch zumindest für nicht-humane Primaten inzwischen

nachgewiesen werden, dass hippocampale Neurone an der initialen Bildung neuer assoziativer Gedächtnisinhalte beteiligt sind^[25].

Die neuropsychologische Forschung im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik verfolgt immer eine doppelte Zielsetzung: Einerseits sollen Einsichten in die neurobiologischen Grundlagen kognitiver Prozesse das Verständnis menschlicher Gedächtnisprozesse vertiefen, und andererseits sollen diese Erkenntnisse möglichst unmittelbar für die Verbesserung der klinischen Betreuung der Patienten und Patientinnen umgesetzt werden können, deren Teilnahme an derartigen Untersuchungen diese Forschung überhaupt erst ermöglicht^[26]. Die Fortschritte der Epileptologie und insbesondere die der bildgebenden Verfahren machen es heute in vielen Fällen möglich, die prächirurgische Epilepsiediagnostik bei Temporallappen-Epilepsien völlig nicht-invasiv oder zumindest semi-invasiv (mit Foramen-ovale-Elektroden) durchzuführen. Dennoch gibt es auch heute noch komplizierte Befundlagen, die eine stereotaktische Implantation von Tiefenelektroden angeraten erscheinen lassen^[27]. Wenn dies nötig ist, sollte auf die Ableitung limbischer EKP nicht verzichtet werden. Denn erstens können diese durchaus zur Prognose des Outcomes eines möglichen epilepsiechirurgischen Eingriffs beitragen^[22, 28]. Und zweitens ermöglicht uns die nach einer rein medizinisch indizierten Implantation von Tiefenelektroden risikolose zusätzliche Ableitung limbischer EKP wichtige Einsichten in die Funktionsweise gedächtnisrelevanter Hirnstrukturen, auf die wir nicht leichtfertig verzichten sollten.

Referenzen

1. Corkin S. What's new with the amnesic patient H.M. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 153-160
2. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1957; 12: 103-113
3. Squire LR. Memory and the hippocampus: A synthesis from findings in rats, monkeys and humans. *Psychol Rev* 1992; 99: 195-231
4. Tulving E, Markowitsch HJ. Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus* 1998; 8: 198-204
5. Hermann BP, Wyler AR, Steenman H, Richey ET. The interrelationship between language function and verbal learning/memory performance in patients with complex partial seizures. *Cortex* 1988; 24: 245-253
6. Helmstaedter C, Pohl C, Elger CE. Visual learning deficits in nonresected patients with right temporal lobe epilepsy. *Cortex* 1991; 27: 547-555
7. Rugg MD, Coles MGH (eds): *Electrophysiology of Mind. Event-Related Brain Potentials and Cognition*. Oxford, New York, Toronto: University Press, 1995
8. Sutton S, Braten M, Zubin J, John ER. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965; 150: 1187-1188
9. Kutas M, Hillyard SA. Reading senseless sentences: brain potentials reflect semantic incongruity. *Science* 1980; 207: 203-205
10. Elger CE, Grunwald T, Lehnertz K et al. Human temporal lobe potentials in verbal learning and memory processes. *Neuropsychologia* 1997; 35: 657-668
11. Halgren E, Baudena P, Heit G et al. Spatio-temporal stages in face and word processing. 1. Depth recorded potentials in the human occipital and parietal lobes. *J Physiol (Paris)* 1994; 88: 1-50
12. McCarthy G, Nobre AC, Bentin S, Spencer DD. Language-related field potentials in the anterior medial temporal lobe: I. Intracranial distribution and neural generators. *J Neurosci* 1995; 15: 1080-1089
13. Fernández G, Effern A, Grunwald T et al. Real-time tracking of memory formation in the human rhinal cortex and hippocampus. *Science* 1999; 285: 1582-1585
14. Grunwald T, Lehnertz K, Heinze HJ et al. Verbal novelty detection within the human hippocampus proper. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3193-3197
15. Grunwald T, Beck H, Lehnertz K et al. Evidence relating human verbal memory to hippocampal NMDA-receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 12085-12089
16. Ranganath C, Rainer G. Neural mechanisms for detecting and remembering novel events. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 193-202
17. Fell J, Klaver P, Lehnertz K et al. Human memory formation is accompanied by rhinal-hippocampal coupling and decoupling. *Nat Neurosci* 2001; 4: 1259-1264
18. Knight RT. Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature* 1996; 383: 256-259
19. Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG. Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J Neurosci* 1986; 6: 2950-2967
20. Beck H, Goussakov IV, Lie A et al. Synaptic plasticity in the human dentate gyrus. *J Neurosci* 2000; 20: 7080-7086
21. Grunwald T, Beck H, Elger CE. Bausteine des Gedächtnisses: Untersuchungen der menschlichen Hippokampusfunktion in vivo und in vitro. *Neuroforum* 2002; 3: 114-120
22. Grunwald T, Lehnertz K, Helmstaedter C et al. Limbic ERPs predict verbal memory after left-sided hippocampectomy. *Neuroreport* 1998; 9: 3375-3378
23. Henke K, Buck A, Weber B, Wieser HG. Human hippocampus establishes associations in memory. *Hippocampus* 1997; 7: 249-256
24. Henke K, Weber B, Kneifel S et al. Human hippocampus associates information in memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5884-5889
25. Wirth S, Yanike M, Frank LM et al. Single neurons in the monkey hippocampus and learning of new associations. *Science* 2003; 300: 1578-1581
26. Grunwald T, Beck H. *Epilepsie und Gedächtnis. Hardware und Software*. Nürnberg: Novartis Pharma Verlag, 2003
27. Kral T, Clusmann H, Urbach J et al. Preoperative evaluation for epilepsy surgery (Bonn Algorithm). *Zentralbl Neurochir* 2002; 63: 106-110
28. Grunwald T, Lehnertz K, Pezer N et al. Prediction of postoperative seizure control by hippocampal event-related potentials. *Epilepsia* 1999; 40: 303-306

Korrespondenzadresse:
PD Dr. Dr. med. Thomas Grunwald
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstrasse 60
CH 8008 Zürich
thomas.grunwald@swissepil.ch
Tel. 0041 1 387 63 42
Fax 0041 1 387 63 94

Michael Schwarz, Elisabeth Pauli, Hermann Stefan,
Neurologische Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg

Zusammenfassung

Epilepsiechirurgische Eingriffe im sprachdominanten Temporallappen sind mit einem erhöhten Risiko postoperativer Benennstörungen verbunden. 25% der untersuchten Patienten wiesen eine deutliche postoperative Verschlechterung der Benennleistung (70% gegenüber Ausgangswert) im „Boston Naming Test“ auf. Am Beispiel eines multivariaten Datensatzes mit den Prädiktoren Beginn der Epilepsie, Operationsalter, präoperatives Leistungsniveau und grösste neokortikale Resektionsstrecke wurde gezeigt, dass die Identifikation von Risikopatienten im Vorfeld einer Operation gut möglich ist. Mittels des verwendeten Diskriminanzmodells liessen sich 90% der Patienten mit späterer Benennstörung präoperativ identifizieren. Die Ergebnisse werden im Kontext intrahemisphärischer Reorganisationen diskutiert, und es wird dargestellt, welche Patienten besonders von einer differenzierten neurochirurgischen Vorgehensweise profitieren.

Naming Deficits After Epilepsy Surgery in the Speechdominant Temporal Lobe

Epilepsy surgery in the speechdominant temporal lobe is associated with an increased risk of postoperative naming decline. In the examined patient sample 25% demonstrated a postoperative decrement in naming ability (70% compared to baseline results) in the Boston Naming Test. Multivariate data analysis with the predictors age at onset of epilepsy, age at operation, preoperative baseline performance and extent of neocortical resection showed that the identification of risk patients before the surgical treatment is possible. On the basis of the employed discriminant model 90% of the patients with a postoperative naming deficit could be identified preoperatively. In relation to processes of intrahemispheric reorganization different postoperative results are demonstrated with respect to the possible benefits from tailored neurosurgical approaches.

Epileptologie 2004; 21: 77 – 81

Einleitung

Läsionen neokortikaler lateraler und basaler Strukturen des Temporallappens der sprachdominanten Hemisphäre führen häufig zu Wortfindungsproblemen und Defiziten in der visuellen Objektbenennung [1-3].

Oftmals treten diese Störungen, die im Schweregrad weit über vorbestehende Defizite hinaus gehen, auch nach epilepsiechirurgischen Eingriffen im sprachdominanten Temporallappen auf [4-6]. Aus neuropsychologischer Sicht ist deshalb die Ermittlung valider Prädiktoren wünschenswert, die eine individuelle Prognose postoperativer Veränderungen ermöglichen.

Variable Effekte links temporaler Operationen auf kognitive Funktionen basieren auf einem dynamischen Zusammenwirken läsioneller, funktioneller und altersspezifischer Komponenten. Günstige postoperative Leistungsentwicklungen können häufig bei Patienten mit einem frühen Auftreten epileptischer Anfälle (zum Beispiel <12 Jahre) [5] und einem frühen Operationsalter (zum Beispiel <20 Jahre) [7] beobachtet werden. Hohe Risiken postoperativer Funktionsminderungen lassen sich indessen bei Patienten mit einem späteren Erkrankungsalter [4,5] und insbesondere einer guten präoperativen Leistungsfähigkeit finden [8].

Ursachen hierfür liegen in einer prinzipiell altersabhängigen Wirksamkeit zerebraler Plastizitätsmechanismen. Speziell bei Schädigungen des linken Temporallappens ist neben der Möglichkeit eines kompletten oder partiellen Transfers von Sprachfunktionen in die kontralaterale Hemisphäre [9, 10] auch das kompensatorische Potential ipsilateraler Areale [5, 11] gut bekannt. Während interhemisphärische Reorganisationen häufig mit sehr frühen [12] und umfangreichen [13] Läsionen assoziiert sind, werden im Ausmass variierende intrahemisphärische Reorganisationen durch residuale funktionelle Kapazitäten anliegender temporaler bzw. extratemporaler Areale [14, 15] begünstigt. Zudem kann, abgesehen von ätiologischen Faktoren, wahrscheinlich bereits die epileptische Aktivität allein eine Entstehung atypischer Sprachrepräsentationen fördern [16].

Die Effizienz funktioneller Reorganisationen ist nicht unter allen Umständen optimal, da Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen frühem Erkrankungsalter und kognitiven Leistungsminderungen belegen [17-19]. Hermann et al. [20] fanden bei Patienten mit frühem Anfallsbeginn (Mittelwert 7,8 Jahre) ipsilateral und kontralateral zum temporalen Fokus weitreichend reduzierte Gewebsvolumina, die nur eine geringe Substitution von Sprachfunktionen ermöglichten. Eine Verbindung zwischen atypischer Sprachorganisation und begleitender Benennstörung zeichnet sich speziell für die intrahemisphärische Reorganisation ab. Dafür sprechen Ergebnisse von Schwarz et al. [15], die bei Patienten mit frühem Anfallsbeginn (<6 Jahre) im linken temporalen Neokortex eine hohe Inzidenz anteriorer bzw. diffuser Sprachrepräsentationen

fanden, während Patienten mit späterem Anfallsbeginn eine zunehmende Konzentration von Spracharealen zum posterioren Temporallappen hin aufwiesen.

Werden diese Befunde auf die operative Epilepsiebehandlung übertragen, wird deutlich, dass eine sprachliche Leistungsprognose nicht ohne Kenntnis der Indikatoren für eine durch Plastizitätsprozesse veränderte Sprachrepräsentation möglich ist. Obwohl Untersuchungen die Validität einzelner Prädiktoren (Beginn der Epilepsie, Operationsalter, Ausgangsniveau) durch univariate Methoden hinreichend belegen, ist eine Evaluation des gemeinsamen Einflusses bislang ausgeblieben. Deshalb wurde in dieser Studie im Rahmen eines prospektiv ausgerichteten, multivariaten Ansatzes die Hypothese geprüft, dass die kombinierte und gewichtete Einbeziehung der Prädiktoren eine zuverlässige Identifikation von Risikopatienten erlaubt. In Anlehnung an thematisch ähnliche Studien wurde als Indikator für das sprachliche Funktionsniveau die allgemeine Benennleistung gewählt.

Methode

Als Studienteilnehmer wurden 40 Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie im linken Temporallappen einbezogen. Entsprechend den Zielsetzungen wurden die Einschlusskriterien angewandt: (a) Sprachdominanz der linken Hemisphäre ohne anteilige rechts-hemisphärische Sprachrepräsentation gemäss Wada-Test, (b) unifokale Epilepsie gemäss EEG-, MRT- und SPECT-Untersuchungen, (c) erstmalige Durchführung eines epilepsiechirurgischen Eingriffs und (d) keine andere neurologische Erkrankung.

Jeder Patient wurde zu zwei Messzeitpunkten erfasst, im Zuge der präoperativen Diagnostik zur Epilepsiechirurgie bzw. eines postoperativen Kontrolltermins 6 Monate nach der Operation. Die Bestimmung

der allgemeinen Benennleistung erfolgte mit dem „Boston Naming Test“^[21]. Als Prädiktoren wurden untersucht:

- (1) Beginn der Epilepsie (in Jahren)
- (2) Operationsalter (in Jahren)
- (3) Präoperative Benennleistung (Fehleranteil %)
- (4) Grösste neokortikale Resektionsstrecke (mm)

Die Wertigkeit der Prädiktoren wurde durch ein diskriminanzanalytisches Modell geprüft. Hierzu erfolgte eine Dichotomisierung des Patientenkollektivs in eine Gruppe mit postoperativer Verschlechterung (positive Klassifikation) und eine Gruppe mit postoperativer Stabilität (negative Klassifikation) der Benennleistung. Als Kriterium für eine Verschlechterung wurde eine Erhöhung des präoperativen Fehleranteils um mindestens 70% festgelegt. Ausgehend von den mittels der Diskriminanzfunktion berechneten Funktionswerten wurde über geeignete Testmasse derjenige Trennwert bestimmt, der eine optimale Differenzierung der Patientengruppen ermöglicht. Gemäss der Hypothese sollte sich bei hoher Einflusskraft der Prädiktoren eine hohe Korrelation zwischen den individuellen Funktionswerten und der vorgegebenen Gruppe ergeben. Für alle statistischen Prüfverfahren wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

Ergebnisse

Demographische und klinische Merkmale der klassifizierten Patientengruppen sind in **Tabelle 1** zusammengefasst. Im untersuchten Patientenkollektiv zeigten 10 Patienten (25%) eine relative postoperative Fehlerzunahme um mindestens 70%, bei 30 Patienten (75%) bestanden Veränderungen unterhalb dieses Kriteriums. **Abbildung 1** zeigt die individuellen

Tabelle 1: Demographische und klinische Merkmale der untersuchten Patienten

	Patientengruppe	
	Negative Klassifikation	Positive Klassifikation
Anzahl der Patienten	30	10
Geschlecht (m/w)	15/15	5/5
Beginn der Epilepsie in Jahren	12,3 (8,8)	27,4 (15,3)
Operationsalter in Jahren	34,1 (9,1)	44,9 (8,6)
BNT präoperativ Fehler-%	28,6 (14,5)	15,5 (8,4)
BNT postoperativ Fehler-%	29,3 (14,3)	39,5 (16,5)
BNT Fehlerzunahme-%	5,3 (20,6)	195,1 (130,7)
Grösste neokortikale Resektion* (mm)	30,8 (19,2)	31,0 (22,4)

BNT: Boston Naming Test; Werte: Mittelwert und Standardabweichung (in Klammern)

*Identisch mit Resektionsstrecke im Gyrus temporalis inferior

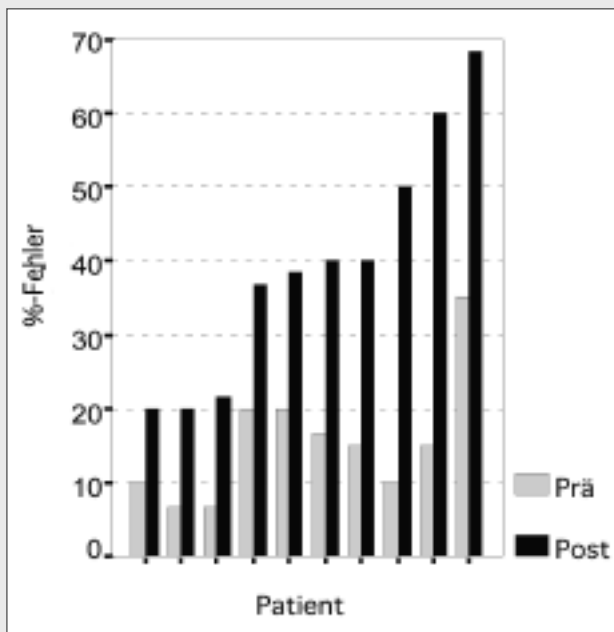


Abbildung 1. Prä- und postoperativer prozentualer Fehleranteil der Patienten mit positiver Klassifikation.

Leistungsentwicklungen der positiv klassifizierten Patienten. Bei insgesamt 6 Patienten lagen besonders massive Verschlechterungen um mehr als 100% vor, davon verschlechterten sich 4 Patienten um mehr als 200%.

Gruppenvergleiche zeigten spezifisch für die Prädiktoren 1 ($t_{37}=-4,0$, $p<0,01$), 2 ($t_{37}=-3,30$, $p<0,01$) und 3 ($t_{37}=2,53$, $p=0,01$) signifikante Unterschiede. Das heisst Patienten mit einer postoperativen Verschlechterung wiesen im Durchschnitt einen späteren Beginn der Epilepsie, ein höheres Operationsalter und ein höheres präoperatives Leistungsniveau auf. Kein signifikantes Ergebnis ergab sich für den Prädiktor 4.

Die Prüfung der simultanen Klassifikationsleistung der Prädiktoren erfolgte über ein diskriminanzanalytisches Modell. Die Entscheidung für eine positive oder negative Patientenklassifikation gründete sich nicht auf einzelne Merkmalswerte, sondern der gewichteten Linearkombination der Basisdaten. In den Ergebnissen wurde eine hohe Güte des Gesamtmodells daran erkennbar, dass sich für Patienten mit positiver Klassifikation ausschliesslich positive Funktionswerte, für Patienten mit negativer Klassifikation grösstenteils negative Funktionswerte ergaben. Entsprechend bestand zwischen den gemittelten Funktionswerten der Patientengruppen ein signifikanter Unterschied (Wilks- $\lambda=0,83$, $\chi^2=13,6$, $p<0,01$). Der Erklärungsbeitrag der im Modell geschätzten Funktionskoeffizienten ist in **Tabelle 2** angegeben. Es zeigt sich ein besonders starker Einfluss der Prädiktoren Operationsalter und Beginn der Epilepsie. Beispielsweise führt eine Zunahme des Erkrankungsalters um 1 Jahr zu einer Erhöhung des Funktionswertes um den Faktor 0,062, dies weist tendenziell auf eine drohende Verschlechterung hin.

Tabelle 2:
Gewichtung der Prädiktoren im Diskriminanzmodell*

Prädiktor	GW
Operationsalter	0,064
Beginn der Epilepsie	0,062
Ausgangsniveau	-0,031
Grösste neokortikale Resektion	0,024

GW: Gewichtungsfaktor; *Konstante: -3,289

Die Bestimmung des Trennwertes zur optimalen Gruppendifferenzierung erfolgte durch relevante Kennziffern der Testgüte. **Tabelle 3** listet eine Auswahl der Funktionswerte zusammen mit Sensitivitäts- und Spezifitätsmassen sowie „Likelihood Ratios“ auf. Eine besonders hohe Trennschärfe wurde für den Funktionswert 0,37 ersichtlich. Bei Anwendung dieses Wertes auf das gesamte Patientenkollektiv konnten 9 (90%) Patienten mit positiver Klassifikation und 27 (90%) Patienten mit negativer Klassifikation korrekt identifiziert werden. Die Gesamttrefferquote betrug somit 90%. In den **Abbildungen 2a und 2b** sind die individuellen Ausprägungen der Funktionswerte dargestellt. Ausgehend von der Referenzlinie besteht nur eine relativ geringe Überlappung der Patientengruppen. Wird das Diskriminanzmodell bei zukünftigen Patienten mit den entsprechenden Einschlusskriterien angewendet, führt ein berechneter Funktionswert 0,37 mindestens zur Prognose eines um das 9-fache höheren Risikos einer postoperativen Benennstörung.

Tabelle 3:
Diagnostische Präzision ausgewählter Funktionswerte

D	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	GT (%)	LR
-1,284	100,0	20,0	40,0	1,25
-0,259	100,0	66,7	75,0	3,00
0,027	100,0	80,0	85,0	5,00
0,371	90,0	90,0	90,0	9,00
1,328	40,0	93,3	80,0	6,00

D: Funktionswert; GT: Gesamttrefferquote;

LR: „Likelihood Ratio“ (Verwendeter Trennwert fett gedruckt).

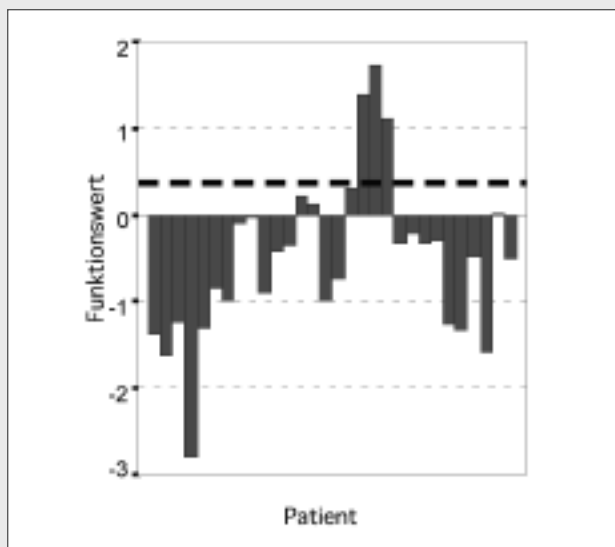


Abbildung 2a. Funktionswerte der Patienten mit negativer Klassifikation. Gestrichelte Linie: Trennwert (3 Patienten fehlerhaft klassifiziert).

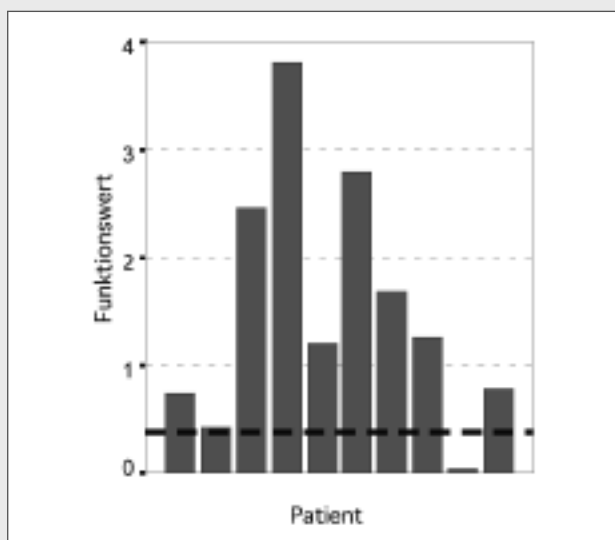


Abbildung 2b. Funktionswerte der Patienten mit positiver Klassifikation. Gestrichelte Linie: Trennwert (1 Patient fehlerhaft klassifiziert).

Diskussion

Eine zentrale Zielsetzung dieser Studie lag in der Evaluation spezifischer Variablen hinsichtlich ihrer Eignung, postoperative Benennstörungen bereits im Vorfeld einer geplanten Operation vorherzusagen. Anhand eines Diskriminanzmodells mit den Prädiktoren Beginn der Epilepsie, Operationsalter, präoperatives Leistungsniveau und grösste neokortikale Resektions-

strecke zeigte sich, dass die präoperative Identifikation von Risikopatienten gut möglich ist. Angesichts einer diagnostischen Sensitivität und Spezifität von jeweils 90% des verwendeten Trennwertes ergab sich eine hohe Klassifikationsgüte des Gesamtmodells.

Die Auswertungen zeigten einen besonderen Beitrag des Erkrankungsalters zur Prognose des Operationsergebnisses. Bei Patienten mit einer postoperativen Verschlechterung der Benennleistung trat die Epilepsie mit durchschnittlich 28,6 Jahren relativ spät auf. Kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Patientengruppen bestand hingegen im Ausmass der neokortikalen Resektion. Unter Einbeziehung der präoperativen Leistungsfähigkeit lassen sich zwei Wege einer funktionell-anatomischen Sprachentwicklung mit nahezu diametralen Implikationen für die chirurgische Epilepsiebehandlung ableiten. Danach kann frühe epileptische Aktivität (neben läsionellen Merkmalen) eine regelhafte Sprachentwicklung unterbrechen und einer weiträumigen intrahemisphärischen Reorganisation mit diffuser Beteiligung des anterioren Temporallappens Vorschub leisten^[5, 15]. Als Folge ergibt sich zwar eine imperfekte Sprachfertigkeit, letztlich aber – aufgrund der geringen funktionellen Potenz dieser Areale – auch ein vernachlässigbarer Effekt des Resektionsumfangs. Umgekehrt scheint bei normgerechter Sprachentwicklung und entsprechend späterem Erkrankungsalter eine relativ fokale Sprachrepräsentation mit spezifischer Beteiligung medialer und posteriorer Areale des temporalen Neokortex zu bestehen. Daraus resultiert zwar eine verhältnismässig intakte Sprachfertigkeit, gleichsam aber auch ein bedeutsamer Effekt grösserer neokortikaler Resektionen. Von zentraler Bedeutung ist in dieser Beziehung, dass vergleichbare neokortikale Resektionsumfänge unterschiedliche Konsequenzen für den postoperativen Funktionserhalt besitzen können. Ausgelöst durch das Fehlen protektiver Faktoren, die in einer diffusen räumlichen Verteilung temporaler Sprachareale vermutet werden, zeigten sich negative Leistungsentwicklungen bei einer durchschnittlichen Resektionsstrecke von 31,0 mm. Um sprachliche Einbussen zu vermeiden, sollte deshalb bei Kenntnis der zugrunde liegenden Pathologie und bestehender Risikofaktoren eine weitgehende Minimierung neokortikaler Resektionen angestrebt werden.

Wird in dieser Konzeption zusätzlich das Operationsalter berücksichtigt, lassen sich die Grundzüge einer Merkmalskonstellation mit besonders erhöhtem Störungsrisiko darstellen. Die Ergebnisse zeigen zunächst, dass Patienten mit einer postoperativen Verschlechterung der Benennleistung mit durchschnittlich 45,7 Jahren relativ spät operiert wurden. In Verbindung mit einer altersbedingt abnehmenden funktionellen zerebralen Plastizität^[22] wird deutlich, dass Einbussen in der Benennungsfunktion mit hoher Wahrscheinlichkeit zu erwarten sind, wenn zuzüglich eines späteren Beginns der Epilepsie sowie einer guten präoperativen Leis-

Sibylle - Ried - Preis

Ausschreibung 2003 | 2004

Der Sibylle-Ried-Preis wird seit 2001 im deutschsprachigen Raum zum Gedenken an Frau Dr. med. Sibylle Ried (29.8.1956 – 14.6.2000) verliehen.

Frau Ried war eine Pionierin in der Entwicklung von Methoden zur Verbesserung der Behandlung und Beratung und der Zusammenarbeit mit Menschen mit Epilepsie. Der Preis richtet sich an alle in diesem Bereich tätigen Menschen und Gruppen, ausdrücklich auch aus den Bereichen Neuropsychologie, Psychologie, Rehabilitation, Sozialarbeit, Selbsthilfearbeit etc.

Der Preis ist mit € 2'500.-- dotiert und wird alle 2 Jahre vergeben, in der Regel anlässlich der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie (der Preis 2002 anlässlich der Tagung vom 3.– 6.4. 2003 in Berlin). Die Preisträger waren 2001 Frau Margarete Pfäfflin und Herr Dr. Theodor W. May (Bethel-Bielefeld), 2003 Herr Klaus Göcke (Berlin), stellvertretend für das Redaktionsteam der Zeitschrift „einfälle“. Das Preisgeld stammt aus den Erträgen einer Zustiftung an die Stiftung Michael, zu der die Firmen Aventis Pharma, Bayer AG, Boehringer-Ingelheim Intern, B.V. Prohema, Desitin Arzneimittel, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Sanofi-Synthelabo und der Blackwell Wissenschafts-Verlag, die Familie Ried, Frau Anna Ruths, Frau Frauke von Thümen, die Adolf Messer-Stiftung und andere beigetragen haben.

Zur Bewerbung um den Preis können sämtliche Formen von Publikationen, dokumentierte Aktivitäten und Methoden eingereicht werden, deren Ziel eine Verbesserung der Betreuung von Menschen mit Epilepsie und ihrer Lebensbedingungen ist. Eine Beschränkung auf bestimmte Berufsgruppen erfolgt nicht, und es gibt auch keine Altersbeschränkung.

Die Mitglieder des Preisrichter-Kollegiums sind Dr. med. Günter Krämer, Med. Direktor des Schweizerischen Epilepsie-Zentrums in Zürich (Vorsitz), Gisela Schüler, Sozialarbeiterin in Berlin, Rupprecht Thorbecke, Diplom-Soziologe, Epilepsie-Zentrum Bethel in Bielefeld und (in beratender Funktion) ein Mitglied der Familie von Sibylle Ried (Frankfurt am Main).

Bewerbungen sind bis zum 31.12.2004 in 4-facher Ausfertigung zu richten an:

STIFTUNG MICHAEL, Münzkamp 5, D – 22339 Hamburg

tungsfähigkeit die Operation erst in einem späteren Lebensalter erfolgt. Ein wichtiges Ergebnis dieser Studie liegt nicht nur in der effizienten Prädiktion des postoperativen Funktionsniveaus, sondern gleichfalls in der Identifikation einer Risikogruppe mit kontinuierlich zunehmender Vulnerabilität des Sprachverarbeitungssystems.

Zusammengenommen sind epilepsiechirurgische Eingriffe im sprachdominanten Temporallappen mit einem hohen Risiko manifester Benennstörungen verknüpft. Unter funktionellen Aspekten sind erfolgreiche Operationsergebnisse zwar möglich, basieren jedoch auf einem subtilen Zusammenspiel demographischer, klinischer und neurochirurgischer Einflussgrößen. Hinsichtlich des Funktionserhalts kann eine günstige Prognose gestellt werden, wenn neben einem frühen Beginn der Epilepsie und einem frühen Operationsalter bereits leichtere Defizite vorliegen.

Referenzen

- Okuda B, Kawabata K, Tachibana H et al. Postencephalitic pure anomic aphasia: 2-year follow-up. *J Neurol Sci* 2001; 187: 99-102
- Garrard P, Hodges JR. Semantic dementia: clinical, radiological and pathological perspectives. *J Neurol* 2000; 247: 409-422
- Sawrie SM, Martin RC, Gilliam FG et al. Visual confrontation naming and hippocampal function: a neural network study using quantitative 1H magnetic resonance spectroscopy. *Brain* 2000; 123: 770-780
- Saykin AJ, Stafiniak P, Robinson LJ et al. Language before and after temporal lobectomy: specificity of acute changes and relation to early risk factors. *Epilepsia* 1995; 36: 1071-1077
- Bell B, Hermann B, Seidenberg M et al. Ipsilateral reorganization of language in early-onset left temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2002; 3: 158-164
- Bell BD, Davies KG, Hermann BP, Walters G. Confrontation naming after anterior temporal lobectomy is related to age of acquisition of the object names. *Neuropsychologia* 2000; 38: 83-92
- Helmstaedter C, Reuber M, Elger CE. Interaction of cognitive aging and memory deficits related to epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2002; 52: 89-94
- Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S et al. Temporallappenepilepsie: Längsschnittliche klinische, neuropsychologische und psychosoziale Entwicklung operativ und konservativ behandelter Patienten. *Nervenarzt* 2000; 71: 629-642
- Helmstaedter C, Kurthen M, Linke DB, Elger CE. Patterns of language dominance in focal left and right hemisphere epilepsies: relation to MRI findings, EEG, sex, and age at onset of epilepsy. *Brain Cogn* 1997; 33: 135-150
- Springer JA, Binder JR, Hammeke TA et al. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects - a functional MRI study. *Brain* 1999; 122: 2033-2045
- Billingsley RL, McAndrews MP, Crawley AP, Mikulis DJ. Functional MRI of phonological and semantic processing in temporal lobe epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1218-1227
- Müller RA, Rothermel RD, Behen ME et al. Language organization in patients with early and late left-hemisphere lesion: a PET study. *Neuropsychologia* 1999; 37: 545-557
- Chugani HT, Müller RA, Chugani DC. Functional brain reorganization in children. *Brain Dev* 1996; 18: 347-356
- Danckert J, Mirsattari SM, Danckert S et al. Spared somatomotor and cognitive functions in a patient with a large porencephalic cyst revealed by fMRI. *Neuropsychologia* 2004; 42: 405-418
- Schwartz TH, Devinsky O, Doyle W, Perrine K. Preoperative predictors of anterior temporal language areas. *J Neurosurg* 1998; 89: 962-970
- Janszky J, Jokeit H, Heinemann D et al. Epileptic activity influences the speech organization in medial temporal lobe epilepsy. *Brain* 2003; 126: 2043-2051
- Cohen H, Le Normand MT. Language development in children with simple-partial left-hemisphere epilepsy. *Brain Lang* 1998; 64: 409-422
- Stiles J. Neural plasticity and cognitive development. *Dev Neuropsychol* 2000; 18: 237-272
- Vasconcellos E, Wyllie E, Sullivan S et al. Mental retardation in pediatric candidates for epilepsy surgery: the role of early seizure onset. *Epilepsia* 2001; 42: 268-274
- Hermann B, Seidenberg M, Bell B et al. The neurodevelopmental impact of childhood-onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function. *Epilepsia* 2002; 43:1062-1071
- Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston Naming Test. Philadelphia: Lea und Febiger, 1978
- Bates E, Reilly J, Wulfeck B et al. Differential effects of unilateral lesions on language production in children and adults. *Brain Lang* 2001; 79: 223-265

Korrespondenzadresse:

Dr. Michael Schwarz
 Neurologische Klinik der Universität
 Erlangen-Nürnberg
 Zentrum Epilepsie Erlangen (ZEE)
 Schwabachanlage 6
 D 91052 Erlangen
 Tel. 0049 9131 85 36148
 Fax 0049 9131 85 36469
 MICHAEL.SCHWARZ@neuro.imed.uni-erlangen.de

Martina Schacher¹, Dominik Huber², Henric Jokeit¹,

¹ Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich

² Institut für Radiologie, Klinik Hirslanden, Zürich

Zusammenfassung

Seit wenigen Jahren nimmt die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik einen wachsenden Stellenwert ein. Das Ziel des fMRT in der Epileptologie ist es, Hirnareale abzugrenzen, die für bestimmte Funktionen verantwortlich sind, um damit das Risiko eines postoperativen Defizits einzuschätzen. Neben der Beschreibung von primär sensorischen und motorischen Arealen werden vor allem Sprach- und Gedächtnisfunktionen lateralisiert und lokalisiert. Die Lokalisierung der sprachdominanten Hemisphäre mittels fMRT ist sowohl bei Gesunden wie auch bei Epilepsiepatienten gut validiert und schliesst Informationen über die Lokalisation der expressiven und rezeptiven Sprachfunktionen mit ein. Funktionelles MRT von gedächtnisassoziierten Aktivierungen des mesialen Temporallappens ermöglichen Aussagen über die Lateralisation von Gedächtnisfunktionen. Funktionelles MRT kann den invasiven Wada-Test noch nicht ersetzen, weil die Resultate der beiden Verfahren für die Sprach- und Gedächtnislateralisation nicht in jedem Falle übereinstimmen. Idealerweise würde fMRT eine nicht-invasive, kostengünstige und weniger aufwändige Methode darstellen, um Hirnfunktionen sicher zu orten und in ihrer Funktionsfähigkeit zu beurteilen. In Anbetracht der Limitierungen kann fMRT noch nicht als alleinige funktionelle Methode zur Beurteilung der Integrität von Hirnstrukturen eingesetzt werden. Dennoch haben fMRT-Untersuchungen die wichtige Aufgabe, schon früh im diagnostischen Prozess geeignete epilepsiechirurgische Kandidaten auszuwählen.

Functional Imaging in Clinical Neuropsychology

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is increasingly applied in presurgical evaluation of refractory epilepsy patients. fMRI allows to delineate eloquent brain regions of primary sensory, motor and to some degree higher cognitive functions in the vicinity of the surgical target, thus preventing postoperative complications. In the presurgical evaluation, detailed and reliable localizations of language and memory functions of the individual patient is demanded. Localization of the language-dominant hemisphere by fMRI has been well-validated in normal volunteers as well as in epilepsy patients and provides information on the location of its activated network during expressive and receptive language functions. Functional MRI of me-

mory-induced mesial temporal lobe activation sheds light on memory lateralization for presurgical evaluation. Nevertheless, fMRI is not yet able to replace the invasive Wada test. Concerning lateralization of language and memory functions, less than 100% concordance between these two procedures have been documented. Although we are still far away from sole clinical reliance on fMRI results to guide surgical decision making for individual patients, fMRI is an optimal instrument to select candidates for epilepsy surgery. As a non-invasive, cost-effective and practicable technique fMRI is a very promising technique for the presurgical evaluation of patients with epilepsy.

Epileptologie 2004; 21: 82 – 88

Einleitung

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) hat in der prächirurgischen Diagnostik der Epileptologie einen gewichtigen Stellenwert erreicht. fMRT hat vor allem die Aufgabe, geeignete Kandidaten für einen epilepsiechirurgischen Eingriff auszuwählen^[1]. Eine wichtige Anwendung von fMRT in der Epileptologie ist es, Hirnareale abzugrenzen, die für bestimmte Funktionen verantwortlich sind, wie zum Beispiel die Beschreibung von primär sensorischen und motorischen Arealen sowie ihre anatomische Beziehung zu Arealen, die bei der vorgeschlagenen Operation reseziert werden sollen^[2, 3]. Eine besondere Stellung nehmen die Temporallappenteilresektionen ein. Bei Patienten mit Temporallappenepilepsien (TLE) ist die prächirurgische Gedächtnisabklärung essentiell, weil Anfälle im neuronalen Substrat entstehen, das kritisch für das Gedächtnis ist. Um die beeinträchtigenden neuropsychologischen Defizite zu vermeiden, ist es bei der prächirurgischen Diagnostik entscheidend, diejenigen Patienten zu identifizieren, die ein Risiko haben, postoperativ Gedächtnisbeeinträchtigungen zu erleiden^[4]. Eine erfolgreiche Epilepsiechirurgie hängt damit auch von der Eingrenzung des Risikos eines postoperativen Defizits ab.

Unter fMRT wird die Darstellung funktionsassoziiert lokalisierter Bildkontrastveränderung verstanden. Diese Bildkontrastveränderung ist die Folge von veränderter Blutoxygenierung (sog. BOLD-Kontrast – Blood Oxygen Level Dependent). Die funktionelle MRT-Untersuchung ist nicht-invasiv, ohne bekannte biologische Nebenwirkungen und verwendet keine ionisierenden Strahlen. Zudem ist die räumliche und zeitliche Auflö-

sung höher als die anderer funktioneller Bildgebungsverfahren (zum Beispiel PET, SPECT).

Der BOLD-Kontrastunterschied zwischen Aktivierungs- und Kontrollbedingung beträgt nur 1-5%, was durch Artefakte (zum Beispiel Bewegung) leicht überdeckt werden kann. Deshalb werden in einem so genannten „block-design“ abwechselnd zahlreiche Einzelmessungen von Aktivierungs- und Kontrollbedingung durchgeführt. Simultan zur periodischen Darbietung eines Stimulus oder zur Durchführung einer Aufgabe werden Serien von T2*-gewichteten MR-Bildern aufgenommen. Diese Serien der Aktivitätsbedingung werden dann „voxel-für-voxel“ mit Hilfe von statistischen Verfahren mit den Bildern der Kontrollbedingung verglichen.

Um ein fMRT-Paradigma in einem klinischen Kontext verwenden zu können, muss das Paradigma im Einzelfall genügend stark und zuverlässig die Zielstrukturen aktivieren. Zudem soll es einfach in der Darbietung und Durchführung sein, damit auch Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen untersucht werden können. Dies stellt auch wegen der grossen interindividuellen Variabilität von normaler funktioneller Lokalisation und der jeweils spezifischen Pathologie hohe Anforderungen an geeignete Paradigmen. Ein prinzipielles Problem von fMRT-Paradigmen stellen Interferenzen mit anderen Funktionen dar, das heisst, dass eine Aktivierungsaufgabe verschiedene Hirnfunktionssysteme simultan aktivieren kann. Dies betrifft vor allem sensorische, motorische und attentionale Systeme. Aktivierungen dieser Qualität müssen durch die Referenzbedingung möglichst gut kontrolliert werden. Weiter muss bedacht werden, dass Areale die bei Aufgaben mitbeteiligt sein können, funktionell nur eine untergeordnete Rolle spielen. Im Gegensatz dazu ist das Fehlen von Aktivierungen in einer bestimmten Region kein notwendiger Indikator für unwichtige Funktionen in dieser Region. Deshalb muss das Ausmass der Aktivierung für jede Aufgabe empirisch mit konventionellen Massen validiert werden^[4].

BOLD-fMRT zur Sprachlateralisation

Sprachparadigmen sollen die Sprache zuverlässig lateralisieren und sowohl expressive als auch rezeptive Sprachareale erfassen können. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass fMRT-Paradigmen, die semantische Entscheidungen beinhalten^[5, 6] oder mit denen die Wortflüssigkeit geprüft wird^[7-10] die Sprache sowohl bei Gesunden wie auch bei Epilepsiepatienten zuverlässig lateralisieren. Es konnte sowohl zu typischen Aktivierungen in der linken Hemisphäre und in vergleichsweise wenigen publizierten Fällen auch zu atypischen Aktivierungen Übereinstimmungen mit dem Wada-Test dokumentiert werden^[5, 6, 9, 10].

Ein in der Anwendung sehr einfaches Paradigma ist die phonologische Wortflüssigkeit. Dabei generiert der

Patient in der Aktivierungsbedingung stumm Wörter zu einem Anfangsbuchstaben. Alternierend dazu konzentriert sich der Patient auf das Scannergeräusch. **Abbildung 1a** zeigt eine typische linksdominante Aktivierung anteriorer und posteriorer Sprachareale während in **Abbildung 1b** eine atypische, rechtsseitige Sprachdominanz dargestellt ist.

Dieses einfache Sprachparadigma ist als Filter zur Indikationsstellung für invasivere Methoden geeignet, weil linkslateralisierte fMRT-Muster sehr eindeutig aussehen können. Das heisst, dass der sprachlateralisierende Wada-Test lediglich bei Patienten mit atypischen fMRT-Mustern notwendig sein kann. Sprach-fMRT kann im Vergleich mit dem Wada-Test in 10% der Fälle zu einer falschen Lateralisation führen^[11]. Dies trifft insbesondere auf die Gruppe der links extratemporalen Epilepsiepatienten zu^[11], weshalb bei diesen Patienten zu meist ein Wada-Test durchgeführt werden sollte.

Mit fMRT ist es darüber hinaus möglich, Sprachfunktionen zu orten. Dazu werden verschiedene Typen von Sprachaufgaben eingesetzt. Während frontale Sprachareale relativ einfach mit expressiven Aufgaben (zum Beispiel Wortflüssigkeit, Reimen) aktiviert werden können, gestaltet sich die Aktivierung temporaler Areale, die mit rezeptiven oder semantischen Sprachfunktionen assoziiert sind, etwas schwieriger. Geeignet sind beispielsweise Paradigmen mit semantischen Entscheidungsaufgaben^[12]. Nach wie vor ein vorrangiges Forschungsziel ist es, Paradigmen zu entwickeln, die nicht nur die Sprachdominanz zuverlässig lateralisieren, sondern auch die genaue Lokalisation der Sprachfunktionen innerhalb des zu resezierenden Gebietes bei Temporallappenteilresektionen der dominanten Hemisphäre untersuchen^[12, 13]. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, bei denen eine linksseitige anteriore Temporallappenresektion durchgeführt wird, mit Hilfe eines fMRT-Benennparadigmas neben der Bestimmung der Lateralität auch die postoperative Benennungsfähigkeit vorhergesagt werden kann^[14].

BOLD-fMRT mesialer Temporallappenstrukturen

Gedächtnis-fMRT zielt darauf ab, mesiale Temporallappenstrukturen (MTL) bilateral zu aktivieren. Ein grundsätzliches Problem stellt die Lage der Temporallappen dar, die schädelbasis- und knochenah artefaktgestört zur Abbildung kommen.

Während der Wada-Test abzuschätzen vermag, inwieweit die kontralaterale mesiotemporale Region (während ipsilateraler Anästhesierung) funktionell leistungserbringend ist, ist fMRT prinzipiell nicht in der Lage, die isolierte unilaterale Kapazität des MTL zu untersuchen. Unter der Annahme, dass eine fehlende Aktivierung der linken oder rechten Hemisphäre mit Funktionsbeeinträchtigungen einhergeht, wurden fMRT-Paradigmen entwickelt, die gedächtnisassoziierte Strukturen normalerweise bilateral aktivieren^[12]. Ein

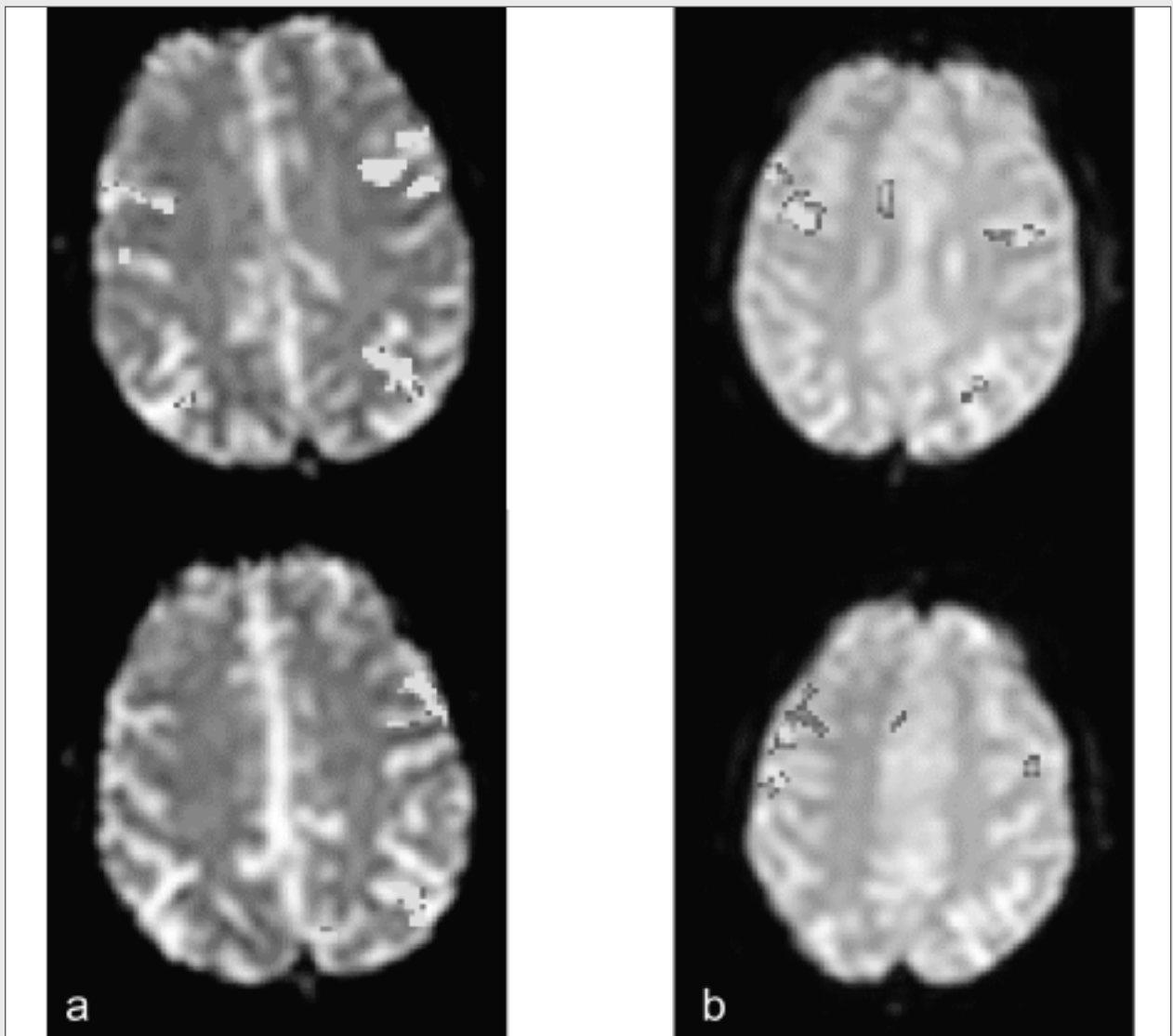


Abbildung 1. Aktivierung der anterioren und posterioren Sprachregionen mit einem Wortflüssigkeitsparadigma. (a) Typische, linksdominante Sprachaktivierung, (b) atypische, rechtsdominante Sprachaktivierung.

erprobtes Gedächtnisparadigma ist die „Roland Hometown Walking Task“^[15]. Ein Vorteil dieser Aufgabe ist, dass sie weitgehend sprachunabhängig eingesetzt werden kann^[16]. Diese Aufgabe verlangt das bewusste Erinnern von visuell-räumlicher Information: Während dem Aktivierungsblock wird die Versuchsperson gebeten, mental in ihrer Heimatstadt nach Vorgabe von Start- und Zielpunkten zu spazieren und dabei Wege und Landmarken aktiv zu erinnern. Während der Kontrollbedingung zählt die Versuchsperson von 21 in Zweierschritten vorwärts. Diese Aufgabe aktiviert bei Gesunden zuverlässig und deutlich MTL-Strukturen, wie sie in **Abbildung 2a** dargestellt sind. Im Gegensatz dazu zeigt **Abbildung 2b** die atypische, unilaterale MTL-Aktivierung bei einem TLE-Patienten.

Die „Roland Hometown Walking Task“ klassifizierte bei 30 Patienten die Anfallsseite des Fokus in 90% der Patienten korrekt. Die Anzahl der aktivierten Voxel im linken mesialen Temporallappen war zudem positiv mit der Leistung im Wada-Gedächtnistest in der linken

Hemisphäre korreliert^[11].

Wie in anderen funktionell bildgebenden Untersuchungen ist gelegentlich auch für den MTL die Identifikation von eloquentem Kortex bei einer Massenverschiebung durch eine Raumforderung gefragt. Ein solches Beispiel ist in **Abbildung 3** dargestellt. Bei dieser Patientin ist der MTL bilateral aktiviert, es kommt aber aufgrund einer rechtsseitigen Raumforderung zu einer Verschiebung der ipsilateralen MTL-Aktivierungen.

Obwohl in den letzten Jahren die funktionelle Bildgebung der Amygdala zunehmendes Forschungsinteresse erfahren hat, wird diese Struktur bei individualdiagnostischen Fragestellungen noch selten untersucht. Dass sich Amygdala-Aktivierungen individuell darstellen lassen, zeigt **Abbildung 4a**: die bilateralen Amygdala-Aktivierungen wurden mit Hilfe eines Paradigmas induziert, in welchem bewegte, angsterfüllte Gesichter, dargestellt von professionellen Schauspielern, gezeigt werden. Die Kontrollbedingung bilden Videosequenzen bewegter Landschaftsaufnahmen^[17].

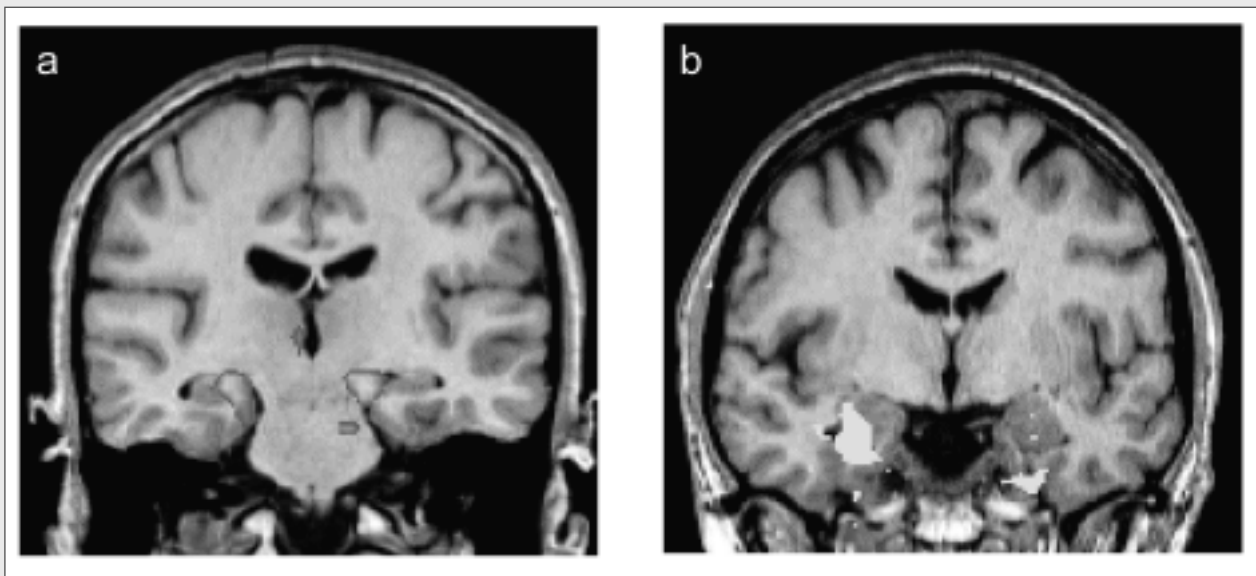


Abbildung 2: MTL-Aktivierung mit der „Roland Hometown Walking Task“. (a) Typische bilaterale MTL-Aktivierung, (b) asymmetrische MTL-Aktivierung bei einem Patienten mit einer Temporallappenepilepsie (koregistriert auf eine T1-gewichtete anatomische Messung).

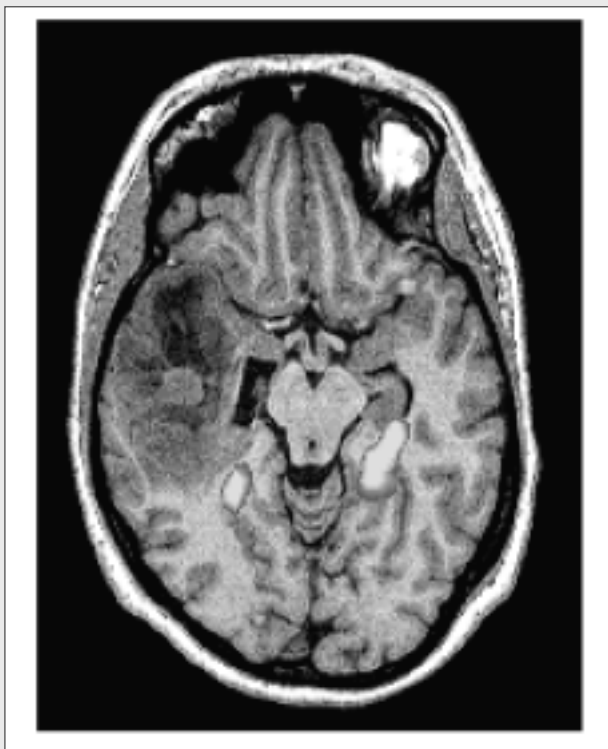


Abbildung 3: Verschiebung der rechtsseitigen parahippokampalen Aktivierung aufgrund einer Raumforderung (koregistriert auf eine T1-gewichtete, anatomische Messung).

Dem gegenübergestellt zeigt **Abbildung 4b** bei einem TLE-Patienten nur rechtsseitige, das heißt zum Anfallsursprung und zur Pathologie kontralaterale Aktivierung. Die rechtsseitige Aktivierung entspricht der deutlich rechtsbetonten parahippokampalen Aktivierung während der fMRT-Gedächtnisuntersuchung bei demselben Patienten.

BOLD-fMRT zur Lokalisation der Zentralregion

Die Lokalisation der Zentralregion mittels BOLD-fMRT ist eine klassische neurochirurgische Anforderung, bei der mittels aktiver oder passiver Bewegung oder mittels passiver sensorischer Stimulierung überwiegend kontralaterale perizentrale Aktivität gezeigt werden kann. Zur Aktivierung motorischer Regionen wird häufig das rhythmische Antippen der Finger mit dem Daumen („finger tapping“) eingesetzt ^[18, 19].

Die korrekte Identifikation von eloquentem motorischen Kortex ist vor allem bei Patienten wichtig, bei denen aufgrund einer signifikanten Massenverschiebung in der perirolandischen Region (zum Beispiel durch einen Tumor) die normalen anatomischen Landmarken topographisch verzerrt sind. FMRT-Paradigmen können zudem helfen, den Abstand zwischen funktionstragendem Hirngewebe und Läsion zu bestimmen ^[12]. Ein Beispiel für eine Verschiebung des Handareals ist in **Abbildung 5** dargestellt. Aufgrund einer Dysplasie (Bandheterotopie) kommt es bei diesem 10-jährigen Mädchen zu einer signifikanten Verschiebung der primär motorischen Kortexareale. Die Abbildung zeigt zudem, dass die einfache Aufgabe des „finger tapping“ selbst bei Kindern anwendbar ist und zu zuverlässigen BOLD-fMRT-Signalen führt.

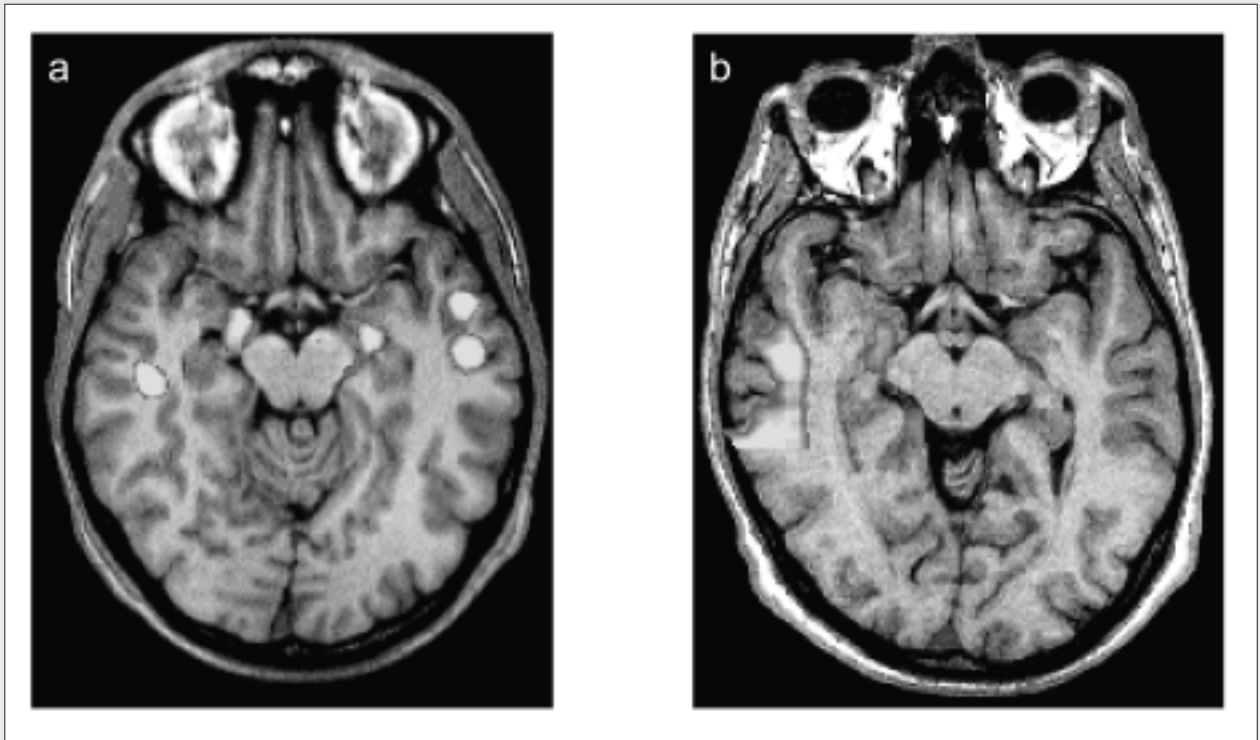


Abbildung 4: (a) Bilaterale Amygdala-Aktivierung bei einer gesunden Versuchsperson, (b) unilaterale amygdala-Aktivierung bei einem Patienten mit einer symptomatischen Epilepsie aufgrund eines Cavernoms im Bereich des linken Uncus hippocampalis (koregistriert auf eine T1-gewichtete anatomische Messung).

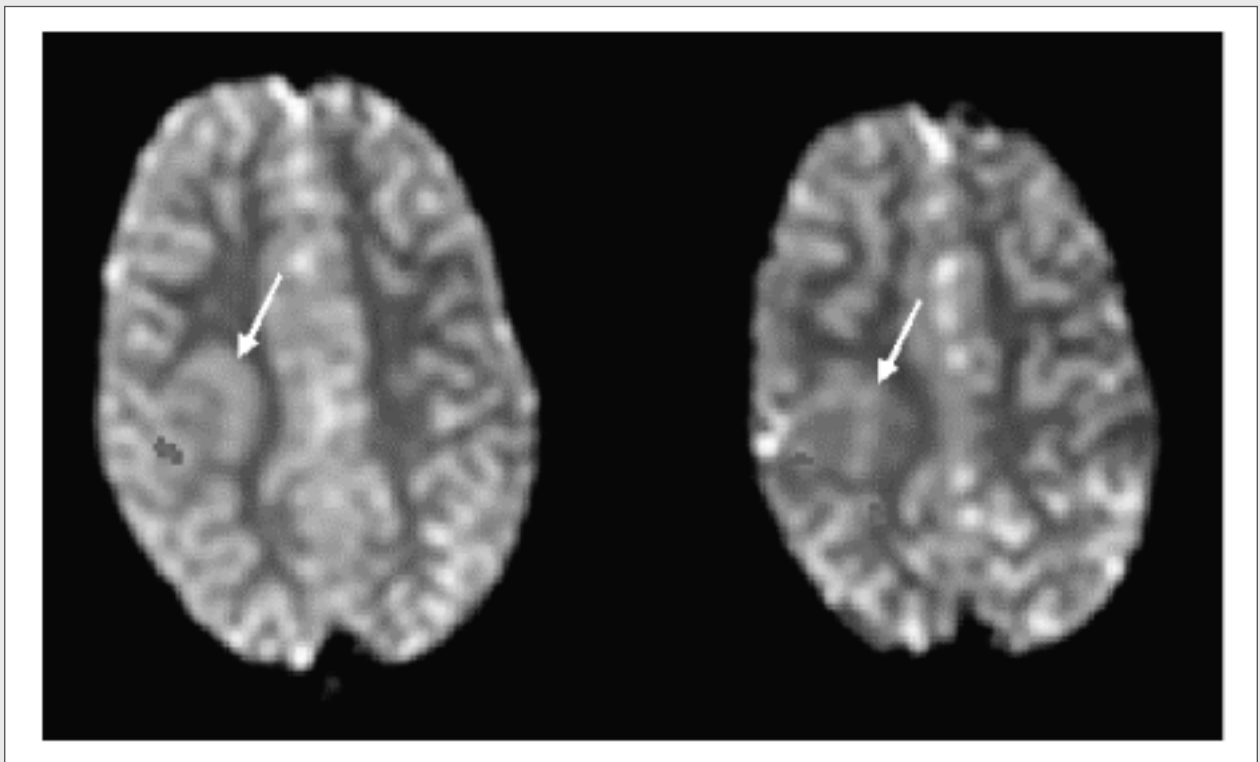


Abbildung 5: Verschiebung des Handareals aufgrund einer Bandheterotopie (Pfeil) bei einem 10-jährigen Mädchen.

BOLD-fMRT des visuellen Cortex

Funktionelle MRT des visuellen Cortex wird ebenfalls bei Patienten mit Raumforderungen oder Läsionen in visuellen Arealen durchgeführt, mit dem Ziel, funktionstragendes Hirngewebe zu orten^[20]. Primär visuelle Areale können zuverlässig mit einem flackernden Schachbrettmuster aktiviert werden^[21], zum Beispiel mit einer 8 Hz on-off-Modulation^[22,23]. **Abbildung 6** zeigt ausschliesslich linksseitige Aktivierungen des primär visuellen Cortex bei einem 16-jährigen Mädchen. Ein okzipitaler Tumor verdrängte partiell die rechtsseitigen primär visuellen Areale.

Wada-Test nicht in allen Fällen gegeben^[24]. Falsche Lateralisierungen können zum Beispiel nach gehäuften Anfällen auftreten und hängen vom Alter, Geschlecht und der Aufgabenleistung ab^[25]. Obwohl in Anbetracht dieser Limitierungen fMRT noch nicht als alleinige funktionelle Methode eingesetzt werden kann, um Operationsentscheidungen zu fundieren, helfen schon heute fMRT-Untersuchungen, geeignete epilepsiechirurgische Kandidaten auszuwählen.

Damit Gedächtnis-fMRT eine Alternative zum Wada-Test werden kann, muss sie Gedächtnisfunktionen sicher lateralisieren können sowie die Vorhersage eines möglichen Gedächtnisdefizits nach Resektion eines Temporallappens erlauben können.

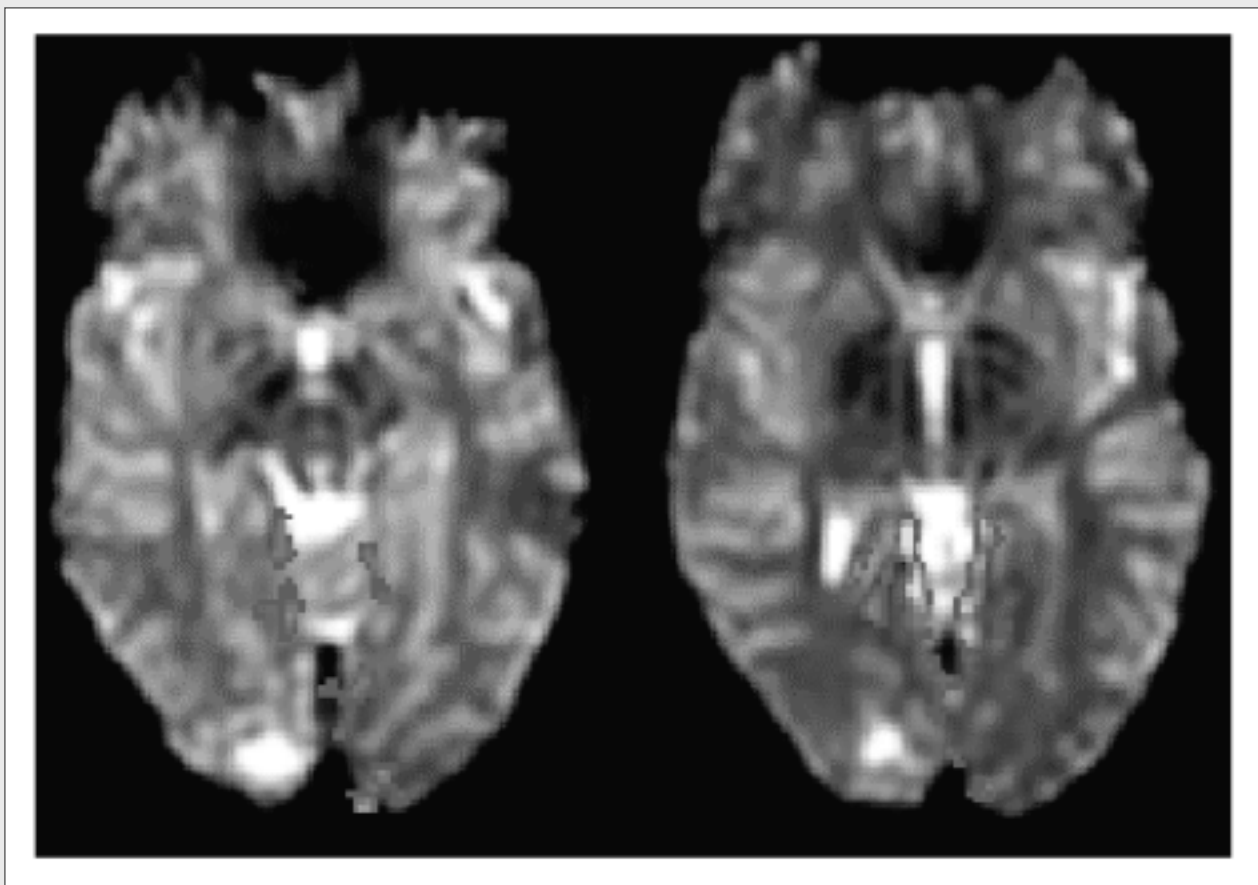


Abbildung 6: Asymmetrische Aktivierung des visuellen Cortex aufgrund eines Tumors bei einem 16-jährigen Mädchen.

Ausblick

Obwohl die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) in der prächirurgischen Diagnostik einen wichtigen Stellenwert erreicht hat, kann sie den invasiven Wada-Test noch nicht ersetzen. Trotz der Effektivität von fMRT-Sprachparadigmen, die Sprache zu lateralisieren, ist die Übereinstimmung mit dem

Bevor fMRT bei Epilepsiepatienten andere Diagnoseverfahren ersetzen kann, muss ausserdem gezeigt werden, dass die unterschiedlichen Anwendungen zur Verortung von Sprache, Gedächtnis, Motorik und epilepsietypischer EEG-Aktivität (1) breit eingesetzt werden können, (2) einfach, schnell und reproduzierbar durchgeführt und ausgewertet werden können und (3) in Validierungsstudien bei typischen und atypischen

Ergebnissen mit einem Aussenkriterium (kortikale Stimulation, Transkranielle Magnetstimulation (TMS), Wada und auch postoperativer Status) übereinstimmen^[26]. Idealerweise würde fMRT dann eine nicht-invasive, relativ kostengünstige und weniger aufwändige Methode darstellen, um Hirnfunktionen sicher zu lateralisieren und zu orten.

Neben dem Einsatz des fMRT in der präoperativen Diagnostik geht das Bestreben auch dahin, fMRT in postoperativen Verlaufsuntersuchungen anzuwenden. Ein Interesse liegt beispielsweise darin, nach kortikalen Resektionen mittels fMRT die Erholung von Funktionen zu prognostizieren. Derzeit liegen erste Erfahrungen mit der funktionellen Reorganisation von Sprache nach Schlaganfällen mit nachfolgender Aphasie vor^[12, 27]. In Zukunft wird damit in verschiedenen Anwendungen noch vermehrt ein Transfer des fMRT vom Forschungswerkzeug zur klinischen Anwendung stattfinden.

Referenzen

1. Bookheimer SY. Functional MRI applications in clinical epilepsy. *Neuroimage* 1996; 4: 139-146
2. Ebner A. Preoperative evaluation in epilepsy surgery: Some principal considerations. In: Lüders HO, Youssef GC (eds): *Epilepsy Surgery*. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Lippincott, Williams and Wilkins, 2001: 177-183
3. Duncan JS. Imaging and epilepsy. *Brain* 1997; 120: 339-377
4. Akanuma N, Koutroumanidis M, Adachi N et al. Presurgical assessment of memory-related brain structures: the Wada test and functional neuroimaging. *Seizure* 2003; 12: 346-358
5. Desmond JE, Sum JM, Wagner AD et al. Functional MRI measurement of language lateralization in Wada-tested patients. *Brain* 1995; 118: 1411-1419
6. Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA et al. Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology* 1996; 46: 978-984
7. Cuenod CA, Bookheimer SY, Hertz-Pannier L et al. Functional MRI during word generation, using conventional equipment: a potential tool for language localization in the clinical environment. *Neurology* 1995; 45: 1821-1827
8. Worthington C, Vincent DJ, Bryant AE et al. Comparison of functional magnetic resonance imaging for language localization and intracarotid speech amygdala testing in presurgical evaluation for intractable epilepsy. Preliminary results. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997; 69: 197-201
9. Benson RR, Fitzgerald DB, Lesueur LL et al. Language dominance determined by whole brain functional MRI in patients with brain lesions. *Neurology* 1999; 52: 798-809
10. Lehericy S, Cohen L, Bazin B et al. Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. *Neurology* 2000; 54: 1625-1633
11. Woermann FG, Jokeit H, Luerding R et al. Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. *Neurology* 2003; 61: 699-701
12. Vingerhoets G, Deblaere K, Backes WH et al. Lessons for neuropsychology from functional MRI in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004; 5S1: 81-89
13. Deblaere K, Backes WH, Hofman P et al. Developing a comprehensive presurgical functional MRI protocol for patients with intractable temporal lobe epilepsy: a pilot study. *Neuroradiology* 2002; 44: 667-673
14. Sabsevitz DS, Swanson SJ, Hammeke TA et al. Use of preoperative functional neuroimaging to predict language deficits from epilepsy surgery. *Neurology* 2003; 60: 1788-1792
15. Jokeit H, Okujava M, Woermann FG. Memory fMRI lateralizes temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 1786-1793
16. Avila C, Parcet MA, Barros A et al. Evaluación de la memoria mediante resonancia magnética funcional: aplicaciones en pacientes quirúrgicos y en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2004; 38: 284-291
17. Jokeit H, Schacher M, Hämmerle B, Kötz C et al. Amygdala-Aktivierung durch Videosequenzen mit Gesichtern furchterfüllter Menschen. *Klinische Neurophysiologie* 2003; 3: A57
18. Rao SM, Binder JR, Bandettini PA et al. Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology* 1993; 43: 2311-2318
19. Rao SM, Bandettini PA, Binder JR et al. Relationship between finger movement rate and functional magnetic resonance signal change in human primary motor cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 1250-1254
20. Roux FE, Ibarrola D, Lotterie JA et al. Perimetric visual field and functional MRI correlation: implications for image-guided surgery in occipital brain tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 505-514
21. Goodyear BG, Menon RS. Effect of luminance contrast on BOLD fMRI response in human primary visual areas. *J Neurophysiol* 1998; 79: 2204-2207
22. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 5675-5679
23. Strasburger H, Murray IJ, Remky A. Sustained and transient mechanisms in the steady-state visual evoked potential. Onset presentation compared to pattern reversal. *Clinical Vision Sciences* 1993; 8: 211-234
24. Baxendale S. The role of functional MRI in the presurgical investigation of temporal lobe epilepsy patients: a clinical perspective and review. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002; 24: 664-76
25. Baxendale S, Thompson P, Duncan J, Richardson M. Is it time to replace the Wada test? *Neurology* 2003; 60: 354-5; author reply 354-5
26. Hammeke TA. Functional MRI in neurology. In: Moonen CTW (ed): *Functional MRI*. Berlin: Springer, 1999: 475-486
27. Hertz-Pannier L, Chiron C, Jambaque I, Renaux-Kieffer V et al. Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere: a pre- and post-surgery fMRI study. *Brain* 2002; 125: 361-72

Korrespondenzadresse:
PD Dr. rer. nat. Henric Jokeit
 Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
 Bleulerstrasse 60
 8008 Zürich
 Tel. 0041 1 387 63 46
 Fax 0041 1 387 61 34
 H.Jokeit@swissepi.ch

Anna M. Dal Farra, Adrian Wittwer und Klaus Meyer,
Klinik Bethesda, Tschugg

Zusammenfassung

Voraussetzung für eine optimale berufliche Rehabilitation Epilepsiekranker ist eine vorherige neuropsychologische Abklärung. Ziel ist es, dem Berufsabklärer Basiswerte zur individuellen intellektuellen und kognitiven Leistungsfähigkeit zu geben, um Schwerpunkte von Tätigkeitsbereichen für die berufliche Rehabilitation abzustecken und zu möglichen beruflichen Perspektiven Stellung zu nehmen. Aber auch eine psychodiagnostische Abklärung kann sehr sinnvoll sein, um individuelle emotionale und affektive Störungen sowie eine eventuell vorhandene Selbstwertproblematik zu berücksichtigen. In unserer Klinik haben wir insbesondere auch mit der gleichzeitigen Anwendung von Selbstkontrollstrategien sehr gute Erfahrungen gemacht.

Beim Vorliegen von klinisch relevanten Beeinträchtigungen kann eine ambulante neuropsychologische und/oder psychotherapeutische Begleitung und der regelmässige Austausch mit dem Berufsabklärer während der Berufsfindung sehr wichtig sein. Die in unserer Klinik in den letzten Jahren durchgeführten beruflichen Abklärungen zeigten unter (neuro-)psychologischer Begleitung eine stabilere Situation bezüglich der Anfälle, eine konstantere Anwesenheit während der Berufsfindung und seltener Abbrüche der beruflichen Massnahme.

Neuropsychology and Psychotherapy in Professional Rehabilitation

A comprehensive neuropsychological evaluation is mandatory to start a professional rehabilitation in optimal conditions. The cognitive and intellectual capacity of epileptic patients are very important factors to find the most appropriate occupational profile for the intended professional rehabilitation. Also psychodiagnostic evaluation of psychiatric conditions can be helpful in order to detect emotional and affective disorders as well as problems with self-esteem that could interfere with the rehabilitation. In addition, we made a particularly good experience with simultaneously supporting self-control strategies.

During the professional rehabilitation ambulatory neuropsychological and/or psychotherapeutic support can be very useful when significant psychological factors are present. A regular feed back with the professional rehabilitation team is very important in such cases. In our hospital, professional rehabilitations that were conducted under supportive (neuro-)psychologic

therapy showed a more stable situation concerning seizure frequency and compliance with rehabilitation programs. There was also less interruption of rehabilitation programs.

Epileptologie 2004; 21: 89 – 91

Einleitung

Epilepsien gehören zu den häufigsten chronischen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Ein beträchtlicher Anteil der erwachsenen Epilepsiekranken – und zwar je nach Art und Ausprägung der Erkrankung bis zu 50%^[1] – weisen kognitive und/oder Verhaltensstörungen auf. Bei Kindern und Jugendlichen ist diese Rate sogar noch etwas höher; ca. 50-70% zeigen Störungen des Lern- und Leistungsvermögens, der schulischen Entwicklung sowie des Verhaltens^[2].

Als weitere die kognitive Situation beeinflussende Faktoren sind medikamentöse Nebenwirkungen der antiepileptischen Therapie sowie zusätzlich belastende soziale Faktoren zu nennen.

Jugendliche und Erwachsene, welche an einer Epilepsie leiden, haben es teils immer noch schwer, in der freien Marktwirtschaft einen „geeigneten, guten“ Arbeitsplatz zu finden. Einschränkungen, welche ein Leben mit Epilepsie mit sich bringt, können sich vor allem in der Ausbildung und am Arbeitsplatz auswirken. Stigmatisierung durch die Krankheit, Art und Frequenz der Anfälle, antiepileptische Medikation, neuropsychologische Defizite sowie mögliche psychiatrische (Begleit-)Störungen erschweren oft die Integration in die Arbeitswelt.

Nicht selten kann eine kognitive Überforderung des Epilepsiekranken zu einer Anfallszunahme und dadurch zur Dekompensation der Situation in der Ausbildung und am Arbeitsplatz führen. Die begleitende neuropsychologische, gegebenenfalls auch psychotherapeutische Betreuung während der Berufsfindung kann deshalb sehr wichtig sein. In diesem Artikel möchten wir das umfangreiche Tätigkeitsfeld des/der Neuropsychologen/in im Rahmen der beruflichen Rehabilitation der Epilepsiekranken auf unserer Abteilung für Berufsfindung/-erprobung beschreiben.

Die **berufliche Rehabilitation** wird in unserer Abteilung für Berufsfindung/-erprobung in der Regel von der Invalidenversicherung, seltener von anderen Versicherungsträgern, wie zum Beispiel Unfallversicherungen oder Krankenkassen, getragen. Voraussetzungen sind eine stabile medizinische Situation, ein stabiles Sozialverhalten mit Selbständigkeit im Alltag, eine Belastbarkeit von mehr als 3 Stunden täglich bei vor-

handener Fähigkeit, sich zu konzentrieren und einfache Aufgabenstellungen zu verstehen. Einer Anmeldung für die berufliche Abklärung geht eine Erstinformation voraus. Hierbei legen der Klient, Kostenträger und Berufsfindung/-erprobung gemeinsam eine Zielvereinbarung fest. Bei Einwilligung aller involvierten Parteien wird vom Kostenträger eine Kostengutsprache verfasst. Während der beruflichen Massnahme werden die Klienten in der Regel 3 Monate durch geschulte Berufsabklärer differenziert im Bereich schulisches Wissen und Können untersucht; danach erfolgt eine Fachprüfung in verschiedenen beruflichen Tätigkeiten mit Evaluation der körperlichen und kognitiven Leistungsfähigkeit. Das Vorliegen einer neuropsychologischen Stellungnahme bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit erweist sich dabei als günstig. Während der gesamten Abklärungszeit erhalten die Klienten vom Kostenträger ein Taggeld. Für Kost, Logis und Reisespesen kommt ebenfalls der Kostenträger der beruflichen Massnahme auf.

Neuropsychologische Defizite können beim Epilepsiekranken ätiologisch unterschiedliche Gründe haben und sind oben bereits ausführlich diskutiert. Wir sind der Meinung, dass vor Aufnahme einer beruflichen Rehabilitation eine klinische Einschätzung durch den behandelnden Neurologen stattfinden sollte, um nicht offensichtliche eventuell subklinische Anfälle (tagsüber, aber auch nachts), die das kognitive Leistungsprofil einschränken können, auszuschliessen; ferner sollte die antiepileptische Medikation hinsichtlich potenzieller kognitiver Nebenwirkungen überdacht werden.

Vom Neuropsychologen sollte in der Regel vor Aufnahme einer beruflichen Abklärung Stellung zu der **intellektuellen Leistungsfähigkeit** und den spezifischen **neuropsychologischen Störungen** genommen werden. Die Abklärung besteht auch in der Exploration affektiver und psychoreaktiver Störungen.

Mittels standardisierter und klinischer Tests werden spezifische neuropsychologische Leistungsprofile erhoben und mit altersnormgerechten Ergebnissen verglichen. Im Bereich der kognitiven Funktionen können

- globale Leistungsbeeinträchtigungen^[4],
- spezifische Teilleistungsstörungen, wie zentrale Wahrnehmungs- und Verarbeitungsstörungen, Sprach- und Sprechstörungen, Störungen der Merkfähigkeit und des Gedächtnisses, visuell-motorische Beeinträchtigungen, Störungen der Abstraktionsfähigkeit und des Denkens^[2],
- Störungen der Aufmerksamkeit, der Konzentration, der Vigilanz und der Ausdauer^[3],
- eine gestörte Lernfähigkeit und verminderte Schulleistungen^[2],
- eine Verlangsamung, eine Perseveration und Rigidität^[1]

objektiviert werden.

Psychodiagnostisch werden die Patienten auf eine erhöhte Reizbarkeit, auf Affektlabilität^[11], auf Ängstlichkeit und mangelnde Selbstüberzeugung^[4] sowie auf neurotische Reaktionen^[6] gescreent.

Im Rahmen der beruflichen Abklärung wird der Patient tätigkeitsspezifisch für seine Defizite sensibilisiert, und es werden mit ihm Strategien und Möglichkeiten erarbeitet, seine Defizite im beruflichen Alltag zu kompensieren, um mit bestehenden Einschränkungen zurechtzukommen. Bereits das Wissen, dass Probleme im Lern- oder Leistungsbereich durch Hirnfunktionsstörungen bedingt sind, kann dem Epilepsiekranken und dem Berufsabklärer eine objektivere Beurteilung des konkreten Problems ermöglichen, eventuelle Fehlinterpretationen und Fehlreaktionen verhindern und den Betroffenen entlasten. Das individuelle neuropsychologische Leistungsprofil, zum Beispiel mit räumlich-konstruktiven, planerischen, verbalen Defiziten usw., kann bereits Schwerpunkte der abzuklärenden Tätigkeitsbereiche setzen. Auch kann eine möglichst genaue Erhebung der neuropsychologischen Defizite vor Aufnahme der Berufsfindung zu einer besseren Einschätzung der Belastbarkeit und beruflichen Eignung führen.

Im Bereich der beruflichen Rehabilitation besteht die Aufgabe des Neuropsychologen auch darin, Kompensationsstrategien für die Teilleistungsstörungen mit dem Patienten zu erarbeiten, damit eine möglichst hohe Leistungsfähigkeit erzielt werden kann. Während dieser Zeit findet auch die Auseinandersetzung mit „Wunsch und Realität“ statt. Nach unserer Meinung ist es deshalb auch wichtig, dass der begleitende Neuropsychologe auch verhaltensorientiert psychotherapeutisch geschult ist.

So kann es sinnvoll sein, dass Berufsabklärer und Neuropsychologe, gegebenenfalls unter Einbezug des Neurologen, die Ergebnisse der Abklärung und gegebenenfalls auch die klinische Situation mit dem Patienten besprechen und gemeinsam das **Prozedere während der Berufsfindung und danach** festlegen.

Eine weitere Therapie-Möglichkeit seitens des Psychologen besteht in der Psychoedukation betreffend das Beeinflussen des Auftretens von epileptischen Anfällen. Dabei lehnt sich die Therapie an die in den 80-er Jahren von J. Dahl und später in den 90-ern von G. Heine weiter entwickelte Therapie der **Selbstkontrolle**^[8,9]. Der Patient wird sensibilisiert und geschult, mögliche Auslösefaktoren für die epileptischen Anfälle zu erkennen. Dabei können externe Reize, wie das Flimmern eines Bildschirms oder Wetterumschlag, interne Faktoren, wie schnelle Ermüdbarkeit, Stressempfinden, ebenso emotionale Faktoren, wie Angst und/oder Gefühle der Überforderung, für das Auftreten epileptischer Anfälle verantwortlich sein.

Die Therapie setzt auf verschiedenen Ebenen ein:

- Gegenmassnahmen werden erarbeitet, um Anfälle zu unterbrechen,
- berufliche und tätigkeitsspezifische Situationen werden analysiert, in denen der Patient mit dem Auftreten von Anfällen konfrontiert wird,
- auf psychotherapeutischer Ebene werden mögliche Verhaltensweisen, welche zu einer erhöhten Anfallsbereitschaft führen, modifiziert,
- Auswirkungen der Anfälle auf das berufliche Umfeld werden analysiert und gegebenenfalls beeinflusst.

Die Tätigkeit des (Neuro-)Psychologen in der beruflichen Rehabilitation ist somit vielfältig. Die neuropsychologische und psychologische Diagnostik sowie das Vermitteln von Kompensationsstrategien zum Erreichen einer grösstmöglichen Leistungsfähigkeit sind nur Teile dieser Aufgabe. Wichtig ist auch die Rolle des Psychologen in der Auseinandersetzung des Klienten mit seinen Möglichkeiten und beruflichen Perspektiven. Die in unserer Klinik in den letzten Jahren durchgeführten beruflichen Abklärungen zeigten unter (neuro-)psychologischer Begleitung eine stabilere Situation bezüglich der Anfälle, eine konstantere Anwesenheit während der Berufsfindung und seltenere Abbrüche der beruflichen Massnahme.

Korrespondenzadresse:

Anna M. Dal Farra, lic. phil.

Klin. Neuropsychologin
Psychologin FSP

Epileptologie Klinik Bethesda

CH 3233 Tschugg

Tel. 0041 32 338 01 11

Fax 0041 32 338 01 01

Dalfarra.a@klinik-bethesda.ch

Referenzen

1. Aldenkamp A. Learning disabilities in epilepsy. In: Aldenkamp AP, Alpherts W, Meinardi H, Tores G (eds): *Education and Epilepsy*. Lisse: Swets Zeitlinger, 1987: 21-38
2. Aldenkamp A, Alpherts W, Dekker M, Overweg J. Neuropsychological aspects of learning disabilities in epilepsy. *Epilepsia* 1990; 31S4: 9-20
3. Christ W, Mayer H. Zur Prognose der Schulleistungsfähigkeit epileptischer Kinder in den ersten Grundschuljahren. In: Wolf P (ed): *Epilepsie* 89. Reinbek: Einhorn, 1990: 250-255
4. Christ W, Mayer H. Die Bedeutung von HAWIK-R und PSB für die differentielle Diagnostik von Teilleistungsstörungen im Kindes- und Jugendalter. In: Scheffner D (ed): *Epilepsie* 91. Reinbek: Einhorn, 1992: 351-358
5. Diehl LW. Epilepsie und Suizid. *Psychiatrie, Neurologie und medizinische Psychologie* 1986; 38: 625-664
6. Diehl LW. Epidemiologie psychischer Störungen. In: Möller AA, Fröscher W (eds): *Psychische Störungen bei Epilepsie*. Stuttgart: Thieme, 1992: 6-10
8. Dahl J. *Epilepsy. A Behavior Medicine Approach to Assessment and Treatment in Children*. Seattle: Hogrefe & Huber, 1992
9. Heinemann G, Schmid-Schönbein C. Selbstkontrolle epileptischer Anfälle. Lengerich: Pabst Science Publishers, 1999: 552-558
10. Thomson PJ. Educational attainment in children and young people with epilepsy. In: Oxley J, Stores G (eds): *Epilepsy and Education*. London: The Medical Tribune Group, 1987: 15-24
11. Hunger J. Persönlichkeitsstörungen bei Epilepsie. In: Möller AA, Fröscher W (eds): *Psychische Störungen bei Epilepsie*. Stuttgart: Thieme, 1992: 58-63

Ausschreibung – Promotionspreis

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (SLgE) vergibt ab sofort jährlich einen Preis in Höhe von CHF 2'500

für die beste Dissertation auf dem Gebiet der Epileptologie. Bewerbungen sind aus allen Fachbereichen und Berufsgruppen möglich und erwünscht, sowohl aus Grundlagen- als auch klinischen Fächern. Eine Altersbeschränkung erfolgt nicht.

Das Preisrichterkollegium setzt sich aus drei Vorstandsmitgliedern der SLgE zusammen, das bei Bedarf zusätzlich externe Gutachter hinzuziehen kann. Es trifft seine Entscheidung in geheimer Wahl.

Die Preisverleihung erfolgt jeweils im darauf folgenden Jahr anlässlich der Jahrestagung oder Mitgliederversammlung der SLgE, erstmals 2004.

Bewerbungen sind jeweils bis zum 31.12. an die Geschäftsstelle der SLgE (Seefeldstr. 84, Postfach 1084, 8034 Zürich) einzureichen und müssen beinhalten:

- drei Exemplare der abgeschlossenen und beim Dekanat eingereichten Dissertation,
- drei Exemplare einer Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).

In memoriam

Le professeur Pierre Loiseau est décédé brutalement le 28 Mars 2004 dans sa 77ième année. Il repose désormais dans cette belle terre du Médoc, en Gironde, qu'il aimait tant.

Il laisse orphelin, désespéré et attristé, l'ensemble de la communauté épileptologique française et internationale.

Sa notoriété scientifique a très vite dépassé les frontières de la France, étant présent aussi discrètement qu'efficacement dans les multiples réunions scientifiques et congrès où il était souvent invité. Il fut président de la Société Française de Neurologie, de la Ligue Française contre l'épilepsie et vice président de la Ligue Internationale contre l'Épilepsie.

L'œuvre scientifique de Pierre Loiseau est immense: individualisation de l'EPR dès 1961, des crises isolées de l'adolescence en 1972, délimitation des syndromes épileptiques, en particulier de l'épilepsie-absences ; il a initié et développé en France, l'épidémiologie des épilepsies, retrouvant dans ses travaux en Gironde, l'importante incidence des crises épileptiques et des épilepsies chez le sujet âgé. Il a surtout pris une part importante dans la connaissance et le développement des nouveaux anti-épileptiques. L'épileptologie, grâce à lui, a pris la place qui lui revenait dans la neurologie française.

Vorschau Epileptologie 3 | 2004

Editorial

Electric Source Imaging of Epileptic Foci

Prof. Christoph Michel and Dr. Göran Lantz / Genf

PET in der Epilepsiediagnostik

Prof. Dr. med. Heinz Gregor Wieser / Zürich

Nutzen der MRS-Diagnostik in der Epilepsie

Dr. François Lazeyras / Genf

MRI in der Epilepsiediagnostik

Dr. Rita Schaumann / Zürich

SPECT Imaging

Prof. Roderick Duncan / Glasgow

Elektrokortikographie

Dr. Malin Maeder / Lausanne

EEG-fMRI : un nouveau outil

PD Dr. med. Margitta Seeck / Genève

Ses interventions dans les réunions scientifiques étaient toujours concises, pertinentes, pleine de bon sens et d'intelligence et souvent agrémentées d'une pointe d'humour qui pouvait être aussi discrète que dévastatrice. Sa formation de neurologue, électroencéphalographiste et psychiatre lui permettait d'appréhender la maladie épileptique dans sa globalité. Il avait une véritable passion de son métier qu'il exerçait avec une grande rigueur et une grande humanité.

Son intelligence, son charisme, sa mémoire et sa puissance de travail faisaient l'admiration de tous ceux qui ont eu la chance et le privilège de travailler avec lui.

Pierre Loiseau avait une personnalité complexe mais attachante. C'était un gentleman qui a toujours su rester simple. Il adorait la vie mais détestait les honneurs et la médiocrité. Il comptait beaucoup d'admirateurs mais connaissait le juste prix de l'amitié.

Il restera pour nous tous, un grand maître, un ami qui savaient entretenir les valeurs réelles de l'existence, un esprit rare pour lequel nous garderons un grand respect.

Nos pensées vont vers son épouse Evelyn et ses enfants Hugues et Jérôme à qui nous adressons nos sentiments attristés.

Pierre Jallon, Genève



Herzliche Gratulation

Liga-Vorstandsmitglied und Ex-Ligapäsident Professor Dr. med. Heinz Gregor Wieser ist von der Polnischen Epileptologen-Gesellschaft zum Ehrenmitglied ernannt worden. Wir gratulieren herzlich!

Ausschreibung – Forschungsförderung

Förderung der wissenschaftlichen Forschung im Bereich der Epilepsie (vorwiegend Starthilfen) durch die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (SLgE)

Die SLgE unterstützt wissenschaftliche Projekte im Bereich der Epileptologie im Gesamtbetrag von maximal CHF 20'000.-- pro Jahr. Insbesondere soll die Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie gefördert werden.

Stipendien für Aus- oder Weiterbildung oder Auslandsaufenthalte werden nicht ausgerichtet. Hingegen können Reise- und Aufenthaltskosten (ohne Salär) für Kurzaufenthalte (maximal einige Wochen) finanziert werden, sofern sie dem Erlernen von Methoden dienen, welche im Rahmen eines unterstützten Projektes in der Schweiz eingesetzt werden.

Termin für die Einreichung von Gesuchen:

1. Oktober 2004

Formulare und Wegleitung für Gesuchsteller können angefordert werden bei: **Geschäftsstelle SLgE, Schweizerische Liga gegen Epilepsie, Seestr. 84 / Postfach 1084, 8034 Zürich, Telefon 043 488 67 77 / Telefax 043 488 67 78 / info@epi.ch**

Tipp

Das "Journal of Pediatric Neurology" ist auch elektronisch einsehbar unter www.jpneurolology.org oder www.freemedicaljournals.com.

Wahlen

Am 13. Mai fand anlässlich der gemeinsamen Jahrestagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie im Kultur- und Kongresszentrum Luzern die 38. Mitgliederversammlung der Liga statt. Dem zurücktretenden Vizepräsidenten Dr. med. Markus Weissert wurde für seine zehnjährige Tätigkeit im Vorstand herzlich gedankt. An seiner Stelle übernahm Dr. med. Giovanni B. Foletti das Amt des Vizepräsidenten. Neu in den Vorstand wurde die Neuropädiaterin Dr. med. Andrea Capone Mori aufgenommen. Der Präsident und der übrige Vorstand wurden mit grossem Applaus und ebenfalls einstimmig für weitere drei Jahre in ihrem Amt bestätigt. Die anwesenden Stimmberechtigten genehmigten Jahresbericht und Jahresrechnung ohne Gegenstimme.

Es wurde darüber informiert, dass der Vorstand anlässlich seiner Sitzung im November neue Ehrenmitglieder und Korrespondierende Mitglieder nominieren will. Vorschläge sind willkommen.

Bitte vormerken:

Patiententag von Epilepsie-Liga und Epi-Suisse

6. November 2004

Informationen:

Tel. 043 488 67 77,

Fax 043 488 77 78,

info@epi.ch



Tag der Epilepsie

Tag der Epilepsie 2004

Samstag, 11. September 2004

Mittelschulzentrum, Hirschengraben 10, 6003 Luzern

Motto: „Epilepsie braucht Offenheit“

Thema: „Sport und Epilepsie“

Patronat: Vreni Schneider

Moderation: Marianne Erdin

Programm

10.00	Eintreffen der Gäste	
10.30	Begrüssung	Dr. med. Günter Krämer, Regina Henggeler-Dimmler
10.40	Sport und Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen	Dr. med. Thomas Schmitt-Mechelke (Luzern)
11.00	Sport und Epilepsie bei Erwachsenen	Dr. med. Günter Krämer (Zürich)
11.20	Pause	
11.30	Podiumsgespräch	Betroffene, Vreni Schneider, Referenten
	(anschliessend Autogramme von Vreni Schneider)	
12.30	Mittagsimbiss danach Ortswechsel	Mittelschulzentrum Sportanlage Bruchmatt
ab 13.30	Video Vreni Schneider	
14.00	Interview mit Vreni Schneider	(durch Susy Wolf)
14.30	Gymfit-Präsentation Jazzercise	
14.50	Abschluss	

28.-31.8.2004 | Bangkok, Thailand
5th Asian & Oceanian Epilepsy Congress
Information: ILAE/IBE Congress Secretariat,
16 Mountdown Road, Walkinstown, Dublin 12, Ireland,
Tel. 00353 / 1 / 409 / 77796,
Fax 00353 / 1 / 429 / 1290,
e-mail: info@epilepsycongress.org,
www.epilepsycongress.org

4.-7.9.2004 | Paris, Frankreich
**8th Congress of the European Federation
of Neurological Societies (EFNS)**
Information: Kenes International, 17 Rue du Cendrier,
PO Box 1726, 1211 Geneva 1, Switzerland,
Tel. 0041 / 22 / 9080488, Fax 0041 / 22 / 7322850,
e-mail: efns2004@kenes.com,
www.kenes.com/efns2004

8.-11.9.2004 | Gargnano, Italien
16. Praxisseminar über Epilepsie
Information: Stiftung Michael,
Münzkamp 5, 22339 Hamburg, Deutschland,
Tel. 0049 / 40 / 5388540,
Fax 0049 / 40 / 5381559,
e-mail: stiftungmichael@t-online.de,
www.stiftungmichael.de

15.-19.9.2004 | Jena, Deutschland
**49. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft
für klinische Neurophysiologie und funktionelle
Bildgebung (DGKN)**
Information: Conventus Kongressmanagement
& Marketing GmbH,
Markt 8, 07743 Jena
Tel. 0049 / 3641 / 35330,
Fax 0049 / 3641 / 353321,
e-mail: post@conventus.de,
www.conventus.de/DGKN2004

25.9.2004 | Zürich
Die mesiale Temporallappenepilepsie
Information: Léonie Müller,
Sekretariat Medizinische Direktion,
Schweiz. Epilepsie-Zentrum,
Bleulerstrasse 60, 8008 Zürich,
Tel. 0041 / 1 / 3876302,
Fax 0041 / 1 / 3876396,
e-mail: leonie.mueller@swissepi.ch,
www.swissepi.ch

30.9.-2.10.2004 | Rostock, Deutschland
**14. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft
für Geschichte der Nervenheilkunde (DGGN)**
Information: Dr. med. E. Kumbier, Universität Rostock,
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Gehlsheimer Str. 20, 18147 Rostock,
Tel. 0381 / 4949565,
Fax 0381 / 4949502,
e-mail: ekkehardt.kumbier@medizin.uni-rostock.de,
www.dggn.de

3.-6.10.2004 | Vancouver, Kanada
American Neurological Association (ANA) Meeting
Information: ANA, 5841 Cedar Lake Rd, Suite #204,
Minneapolis, MN 55416, USA,
Tel. 001 / 952 / 5456284,
Fax 001 / 952 / 5456073,
e-mail: ana@llmsi.com,
www.aneuroa.org

7.10.2004 | Sion
**Fachveranstaltung der
Schweiz. Liga gegen Epilepsie**
Clinique romande de réadaptation (SuvaCare),
salle polyvalente, 1er étage, 18.00 – 20.05
Information: Geschäftsstelle SLgE,
Seefeldstrasse 84, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 488 / 67 77,
e-mail: info@epi.ch

6.-9.10.2004 | Düsseldorf, Deutschland
**77. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurolo-
gie mit Fortbildungsakademie**
Information: AKM Congress Service GmbH,
Hauptstr. 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland,
Tel. 07621 / 9833-0,
Fax 07621 / 78714,
e-mail: info@akmcongress.com,
www.cme-akm.de

9.-13.10.2004 | Stockholm, Schweden
**17th European College of Neuropsychopharmacology
(ECNP) Congress**
Information: Congrex Holland BV, P.O. Box 302,
1000 AH Amsterdam, The Netherlands,
Tel. 0031 / 20 / 5040207,
Fax 0031 / 20 / 5040225,
e-mail: secretariat@ecnp.nl,
www.congrex.com

10.-15.10.2004 | Monte Verità, Ascona
5th International Symposium on Narcolepsy
Information: Claudio.bassetti@usz.ch
oder anita.guggenheim@usz.ch

23.-28.10.2004 | San Francisco, Kalifornien, USA
Society for Neuroscience Annual Meeting
Information: SFN, 11 Dupont Circle NW,
Suite 500 Washington, DC 20036, USA,
Tel. 001 / 202 / 4626688, Fax 001 / 202 / 4629740,
e-mail: info@sfn.org, www.sfn.org

3.-6.11.2004 | Savannah, Georgia, USA
American Association of Electrodiagnostic Medicine (AAEM)
Information: AAEM, 421 First Avenue S.W.,
Suite 300 East Rochester, MN 55902, USA,
Tel. 001 / 507 / 2880100,
Fax 001 / 507 / 2881225,
e-mail: aaem@aaem.net,
www.aaem.net

4.-6.11.2004 | Genf
174. Herbsttagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG) zusammen mit der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Neuroradiologie
Information: Prof. Ch. Michel,
e-mail: christoph.michel@medecine.unige.ch

5.11.2004 | Steyr, Österreich
Jahrestagung der Österreichischen Liga gegen Epilepsie
Information: Prim. Dr. Eva Laich, Neurologie LKH Steyr,
Sierningerstr. 170, 4400 Steyr, Österreich,
Tel. 0043 / 7252 / 8801920,
Fax 0043 / 7252 / 8802933;
e-mail: eva.laich@gespag.at

6.11.2004
Patiententag (SLgE/Epi-Suisse)
Information: Tel. 043 488 67 77
www.epi.ch

18.11.2004 | Bern
Epilepsie- und EEG-Kolloquium am Inselspital
Information: Marianne Müller, EEG-Station,
Inselspital, 3010 Bern,
Tel. 0041 / 31 / 6323054,
Fax 0041 / 31 / 6329679,
e-mail: marianne.mueller@insel.ch

18.-20.11.2004 | Marrakesh, Marokko
EPIMED Marrakesh 2004, 8th Mediterranean Epilepsy Meeting
Information: Congress Secretariat,
42, Av. Fal Ould Oumeir Agdal, Rabat,
Tel. 00212 / 37 / 771072,
Fax 00212 / 37 / 770568,
e-mail: evenementielmenara.ma,
www.epimed2004.ma

**Meldungen von Veranstaltungen:
Bitte spätestens vier Monate im voraus an
die Redaktion.**

Impressum

Herausgeber | Administration | Schlussredaktion
Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Margret Becker, lic. phil. I
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084,
8034 Zürich
Tel. 0041 43 488 67 79
Fax 0041 43 488 67 78
becker@epi.ch

Konzeption | Gestaltung | Reinzeichnung
Birgit Depping, Mediendesign
Pulverstrasse 20b, D-31675 Bückeburg
bd@screenblue.de, www.screenblue.de

Belichtung | Druck
J.C.C. Bruns Betriebs GmbH
D-32423 Minden, www.jccbruns.de

Auflage
2.000 Exemplare

Versand
Eingliederungs- und Dauerwerkstätte
des Schweiz. Epilepsie-Zentrums
Bleulerstrasse 72, 8008 Zürich