Epileptologie | 33. Jahrgang April | 2016 ISSN 1660-3656

Epilepsie-Liga
Seefeldstrasse 84
CH-8008 Zürich

Redaktionskommission

Reinhard E. Ganz | Zürich
Martinus Hauf | Tschugg
Hennric Jokeit | Zürich
Christian M. Korff | Genève
Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)
Oliver Maier | St. Gallen
Jan Novy | Lausanne
Fabienne Picard | Genève
Stephan Rüegg | Basel
Serge Vulliémoz | Genève
Fred Zubler | Bern

Beirat

Alexandre Datta | Basel
Thomas Grunwald | Zürich
Christian W. Hess | Bern
Anna Marie Hew-Winzeler | Zürich
Günter Krämer | Zürich
Theodor Landis | Genève
Malin Maeder | Lavigny
Klaus Meyer | Tschugg
Monika Raimondi | Lugano
Andrea O. Rossetti | Lausanne
Stephan Rüegg | Basel
Markus Schmutz | Basel
Margitta Seeck | Genève
Urs Sennhauser | Hettlingen
Franco Vassella | Bremgarten

Inhalt

Editorial *1 - 3*

Kognitive Veränderungen bei Kindern mit Epilepsie
Annette Nageleisen-Weiss und Peter Weber *4 - 12*

Neuropsychologische Beeinträchtigungen bei Patienten mit Temporallappenepilepsien
Hennric Jokeit und Bettina Steiger *13 - 20*

Cognitive Outcomes of Different Surgical Approaches in Temporal Lobe Epilepsy
Christoph Helmstaedter *21 - 37*

Epilepsy: What can we Learn from Modern Network Theories?
Cornelis Jan Stam *38 - 43*

Psychiatrische Komorbidität bei Epilepsie
Thomas Leyhe *44 - 49*

Non-Epileptic Psychogenic Seizures: a Neurologist's Perspective
Andrea O. Rossetti *50 - 54*

Epilepsie und Aggression – schlechte Verwandtschaft oder böses Gerücht?
Stephan Rüegg *55 - 68*

Epilepsie-Liga-Mitteilungen *69 - 72*

Kongresskalender *73 - 74*

Schweizerische Epilepsie-Liga
Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Lega Svizzera contro l'Epilessia
Swiss League Against Epilepsy

Richtlinien für die Autoren

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 (inkl. Briefe an die Herausgeber) sind zu richten an: Frau M. Becker, Redaktion Epileptologie, Schweizerische Liga gegen Epilepsie, Seefeldstr. 84, 8008 Zürich. Tel. 043 477 01 39, Fax 043 488 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.

1. **Sprache:** Neben deutsch auch englisch und französisch möglich.
2. **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).
3. **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.
4. **Reihenfolge:** 1. Titelblatt (ggf. inkl. Danksagung, Förderung durch Hilfe anderer oder Drittmittelfinanzierung), 2. Zusammenfassung in Deutsch, Résumé in Französisch und Summary in Englisch sowie je drei bis fünf Schlüsselwörter, 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, Résumé und englischer Abstract (mit Titel der Arbeit):** Ohne Literaturzitate und Akronyme sowie unübliche Abkürzungen (je maximal 250 Wörter).
   - **Text:** Dabei bei Originalarbeiten Gliederung in Einleitung, Methode (inkl. 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 CD (für Abb. und Tab. ist das verwendete Programm anzugeben).

Stephan Rüegg und Hennric Jokeit

Geschätzte Leserinnen und Leser,

es liest sich wie ein Mantra: Nicht Anfälle, sondern Menschen mit Epilepsie stehen im Mittelpunkt einer umfassenden epileptologischen Diagnostik und Behandlung. Doch die weitere Spezialisierung innerhalb der Epileptologie, die heute von der Genetik über die Pharmakologie, Neurophysiologie, Bildgebung bis zur Sozialmedizin reicht, erhöht die Herausforderung, die Diagnostik und Therapie integrierend auszurichten auf die Verbesserung der Lebensqualität oder auf die Verkleinerung von Übeln und die Reduktion von Bürden.

So wichtig und unverzichtbar Elektroenzephalographie, Magnetresonanztomographie und Labor für die Diagnostik der Epilepsien heute sind, so haben deren Ergebnisse oft keinen unmittelbaren Einfluss auf die subjektive Wahrnehmung von Störung und Erkrankung. Die Beeinträchtigungen von Kognition und Psyche dagegen sind häufig für die Patienten und ihre Angehörigen einschränkender und die Lebensqualität mindernder als die Anfälle selbst, denn sie limitieren oft die partnerschaftliche und berufliche Teilhabe, die als Hauptdeterminanten subjektiven Lebensglücks gelten.

Zwar noch immer durch Disziplinengrenzen getrennt, doch in der Tendenz konvergierend, wachsen unser Wissen und unsere klinische Erfahrung, dass Kognition, Emotion und Stimmung zentrale Schauplätze der Manifestation von Epilepsieerkrankungen, wie auch anderen neurologischen Erkrankungen sind und wesentlich deren Bürden bestimmen.

Die vorliegende Ausgabe der Epileptologie versammelt Beiträge des Basler Epilepsie-Tags 2015, der am 20. August unter dem Titel „Epilepsie, Kognition und Psyche“ stattfand. Stephan Rüegg lud dazu Referenten aus den bedeutenden epileptologischen Zentren in Amsterdam, Basel, Bern, Bonn, Lausanne und Zürich ein. Die Intention des Symposiums war, Klinikern, Forschern und Interessierten ein „up date“ zum Stand aktueller Konzepte des Verständnisses von Zusammenhängen zwischen Epilepsie, Kognition und Psyche zu geben. Dem Wunsch zahlreicher Zuhörer wollten wir gern entsprechen und haben die Referenten gebeten, uns Manuskripte zur Verfügung zu stellen. Schon an dieser Stelle möchten wir uns bei allen Autoren auf das Herzlichste für ihre Kooperationsbereitschaft und vor allem ihre Arbeiten bedanken.

Annette Nageleisen-Weiss und Peter Weber geben einen umfassenden und grundlegenden Überblick auf kognitionsrelevante Faktoren bei Kindern mit Epilepsie. Hennric Jokeit und Bettina Steiger versuchen, die vielfältige Symptomatik kognitiver Beeinträchtigungen bei Patienten mit mesialen Temporallappenepilepsien hinsichtlich ihrer klinischen und diagnostischen Bedeutung zu gewichten. Christoph Helmstaedter referiert in seinem Übersichtsartikel Fragen des Risikos kognitiver Einbussen nach epilepsiechirurgischen Eingriffen auch in Relation zu Verläufen bei nicht-chirurgisch behandelten Epilepsien. Cornelis Stam fasst in seinem Beitrag anschaulich zusammen, was die dem Laien oft scheinbar unverständlichen neuronalen Netzwerktheorien und -modelle zu unserem Verständnis der Epileptogenese und epilepsieassoziierter Beeinträchtigungen neuropsychischer Funktionen heute schon beitragen können. Den Stand der klinischen Forschung zur psychiatrischen Komorbidität bei Epilepsie fasst Thomas Leyhe zusammen. Andrea Rossetti widmet sich dem Thema dissoziativer Anfälle aus neurologischer Sicht. Mit einem Artikel von Stephan Rüegg zu Epilepsie und Aggression, einem Thema das bisher wenig wissenschaftliche Beachtung fand, aber in Publikumsmedien zu reüssieren vermag, schliesst das Heft.

Wie wünschen Ihnen vor allem ein gutes Jahr 2016 und daneben eine gewinnbringende inspirierende Lektüre dieser Ausgabe.

Prof. Dr. med. Stephan Rüegg

Prof. Dr. rer. nat. Hennric Jokeit

Stephan Rüegg and Hennric Jokeit

Dear Readers,

It reads like a mantra: it is not seizures but people with epilepsy that are the central focus of comprehensive epileptological investigations and treatment. Nevertheless, the further specialisation within epileptology, which today extends from genetics, via pharmacology, neurophysiology, imaging tests up to social medicine, increases the challenge of organising integrated investigations and treatment designed to improve quality of life or ease troubles and reduce burdens.

As important and indispensable as electroencephalography, magnetic resonance imaging and laboratory tests currently are for the investigation of epilepsy, their results often have no direct influence on the subjective perception of disorder and disease. By contrast, for the patients and their relatives the impairments of cognition and mental state are frequently more restricting and the quality of life more diminishing than the seizures themselves because they often limit participation in relationships and working life, which are considered the main determinants of subjective happiness in life.

Whilst still separated by disciplinary boundaries, although nevertheless converging in tendency, our knowledge and our clinical experience are growing that cognition, emotion and mood are central settings for the manifestation of epileptic disorders, just as they are for other neurological disorders and essentially determine the burdens associated with them.

This issue of Epileptology is a collection of contributions to the Basel Epilepsy Day 2015, which took place on 20th August under the title “Epilepsy, Cognition and Mental State”. Stephan Rüegg invited speakers to it from the major epileptological centres in Amsterdam, Basel, Bern, Bonn, Lausanne and Zurich. The intention of the symposium was to provide clinicians, researchers and interested parties with an update on the status of current concepts of understanding of connections between epilepsy, cognition and mental state. We very much wanted to respond to the request of a large number of members of the audience and asked the speakers to place manuscripts at our disposal. At this point we would like to extend our most grateful thanks to all authors for their willingness to co-operate and, above all, for their papers.

Annette Nageleisen-Weiss and Peter Weber provide a comprehensive and fundamental overview of cognition-relevant factors in children with epilepsy. Hennric Jokeit and Bettina Steiger attempt to assess the various symptoms of cognitive impairments in patients with mesial temporal lobe epilepsy with regard to their clinical and diagnostic significance. In his review article Christoph Helmstaedter discusses questions of the risk of cognitive deficits following epilepsy surgical procedures also in relation to outcomes in cases of epilepsy not treated by surgery. In his article Cornelis Stam provides a clear summary of what the neuronal network theories and models, which often seem incomprehensible to the layman, have currently already been able to contribute to our understanding of epileptogenesis and epilepsy-associated impairments of neuropsychological functions. The status of clinical research on psychiatric comorbidity is summarised by Thomas Leyhe. Andrea Rossetti addresses the issue of dissociative seizures from the neurological perspective. The issue closes with an article by Stephan Rüegg on epilepsy and aggression, a subject that has hitherto met with little scientific consideration, but has proved successful in the mass media.

We would particularly like to wish you all the best for the coming year 2016 and also a productive and inspiring read of this issue.

Prof. Dr. med. Stephan Rüegg

Prof. Dr. rer. nat. Hennric Jokeit

Stephan Rüegg et Hennric Jokeit

Chères lectrices, chers lecteurs,

Ce pourrait être un mantra : en matière d'épilepsie, ce ne sont pas les crises, mais les personnes qui en souffrent qui sont au centre d'un processus diagnostique et thérapeutique complet. Cependant, la spécialisation poussée dans le domaine de l'épileptologie, qui s'étend aujourd'hui de la génétique à la médecine sociale en passant par la pharmacologie, la neurophysiologie et l'imagerie, rend encore plus difficile d'orienter sous une forme intégrée le diagnostic et le traitement vers l'amélioration de la qualité de vie ou vers la diminution des maux et l'allègement des fardeaux.

Aussi importantes et indispensables que soient aujourd'hui l'électroencéphalographie, l'imagerie par résonance magnétique et les analyses biologiques pour le diagnostic des épilepsies, leurs résultats n'ont souvent aucune influence directe sur la perception subjective du trouble et de la maladie. Les altérations cognitives et psychiques, à l'inverse, sont pour les patients et leurs proches souvent plus limitatives et réduisent davantage la qualité de vie que les crises elles-mêmes, car elles limitent fréquemment l'implication personnelle et la participation professionnelle qui sont considérées comme les principaux facteurs déterminants du bonheur subjectif.

Encore cloisonnées dans les différentes disciplines, mais avec une tendance à la convergence, nos connaissances et notre expérience clinique croissent vers l'idée que la cognition, l'émotion et l'humeur sont des scènes centrales de la manifestation des affections épileptiques, tout comme d'autres affections neurologiques, et en déterminent en grande partie le poids.

La présente édition d'Epileptologie rassemble des exposés de la journée de l'épilepsie 2015 qui a eu le 20 août à Bâle sous l'intitulé « Epilepsie, cognition et psychisme ». A cette occasion, Stephan Rüegg a invité des intervenants venus d'importants centres d'épileptologie d'Amsterdam, Bâle, Berne, Bonn, Lausanne et Zurich. Ce symposium avait pour objectif de proposer aux cliniciens, aux chercheurs et aux personnes intéressées une « mise à jour » sur l'avancée des concepts actuels de compréhension des rapports entre épilepsie, cognition et psychisme. Afin de satisfaire le souhait de nombreux auditeurs, nous avons demandé aux intervenants de mettre à notre disposition des manuscrits. Nous souhaitons d'ailleurs dès à présent remercier très sincèrement tous les auteurs pour leur coopération et tout particulièrement pour leurs travaux.

Annette Nageleisen-Weiss et Peter Weber donnent une vue d'ensemble complète et fondamentale des facteurs cognitifs déterminants chez les enfants épileptiques. Hennric Jokeit et Bettina Steiger essaient de pondérer les différents symptômes des altérations cognitives chez les patients atteints d'épilepsie de la face mésiale du lobe temporal quant à leur signification clinique et diagnostique. Christoph Helmstaedter évoque dans son article les questions du risque de pertes cognitives après des interventions de chirurgie épileptique, également en relation avec l'évolution d'épilepsies traitées de manière non chirurgicale. Cornelis Stam résume de façon claire ce que les modèles et théories des réseaux de neurones, qui semblent souvent incompréhensibles au profane, peuvent apporter dès aujourd'hui à notre compréhension de l'éliptogénèse et des troubles fonctionnels neuropsychiques associés à l'épilepsie. Thomas Leyhe résume quant à lui l'état de la recherche clinique sur la comorbidité psychiatrique chez les personnes épileptiques, tandis qu'Andrea Rossetti se consacre au thème des crises dissociatives d'un point de vue neurologique. Un article de Stephan Rüegg sur l'épilepsie et l'agressivité, un thème sur lequel la communauté scientifique s'est peu penchée jusqu'à présent, mais qui pourrait éveiller l'intérêt dans les médias grand public, conclut finalement ce numéro.

Nous vous souhaitons avant tout une très bonne année 2016 et une lecture enrichissante de cette édition.

Prof. Dr méd Stephan Rüegg

Prof. Dr rer. nat. Hennric Jokeit

Kognitive Veränderungen bei Kindern mit Epilepsie

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

Zusammenfassung

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

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

Epileptologie 2016; 33: 4 – 12

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

Cognitive Impairments in Children with Epilepsy

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

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

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

Les altérations cognitives chez l’enfant épileptique

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

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

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

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

Einführung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kognition – Definition und Einflussfaktoren

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

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

Im engeren Sinne umfassen kognitive Prozesse folgende neuropsychologische Kern-Funktionen:

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

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

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

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

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

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

Kognition und aktive Epilepsie im Vor-Schulalter

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

Dabei zeigten sich folgende Ergebnisse:
- 50 % der betroffenen Kinder zeigten normale oder im Grenzbereich liegende kognitive Fähigkeiten (hier definiert als IQ ≥ 70)
- 22 % der Kinder wiesen eine leichte Retardierung auf
- 28 % eine mittlere bis schwere Retardierung
- Der mittlere IQ lag mit 76 signifikant unter dem Mittelwert der Normalbevölkerung

Kognition und aktive Epilepsie im Schulalter

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

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

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

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

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

Kognitives Profil zum Zeitpunkt des ersten Anfalls

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

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

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass

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

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

In einer weiteren Studie dokumentierte die Arbeitsgruppe um Hermann et al. (2008) [5], dass die Reduktion der Volumina in bestimmten Hirnregionen zum Zeitpunkt des ersten Anfalls ebenfalls nicht generell, sondern vor allem bei den Kindern nachweisbar war, die bereits prämorbid durch schlechtere Schulleistungen aufgefallen waren und/oder eine spezifische Anfallslokalisation (Temporallappenepilepsie) aufwiesen.

Verlauf kognitiver Fähigkeiten nach Beginn der Epilepsie

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

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

Aufmerksamkeitsstörung und Epilepsie

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

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

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

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

Funktionelle Bedeutung der Kognitionsdefizite

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

Kognitionsdefizite und Schulleistung

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

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

Kognitionsdefizite und Alltagsfähigkeit

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

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

Kognitionsdefizite und Lebensqualität

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

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

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

Bedeutung der Epilepsie und kognitive Komorbidität für das soziale Outcome

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

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

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

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

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

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

Pathophysiologische Vorstellungen

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

Epileptische Entladungen „stören" die synaptische Konsolidierung

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

Epileptische Entladungen stören die synaptische Homöostase im Schlaf

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

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

Epileptische Entladungen stören die „resting state“-Konnektivität

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

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

Neuropsychologische Diagnostik

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

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

Triplett et al. (2015) [24] stellten für den amerikanischen Raum eine Machbarkeitsstudie vor, in der ein solches Screeninginstrument zur Erfassung der verbalen und visuellen Gedächtnisleistung, der exekutiven Funktionen, der kognitiven Arbeitsgeschwindigkeit und Flexibilität, der komplexen Aufmerksamkeit und Reaktionszeit sowie des psychomotorischen Tempos eingesetzt wurde. Die durchschnittliche Bearbeitungszeit beträgt 32 Minuten, alle Patienten durchliefen das ganze Untersuchungsverfahren in weniger als 45 Minuten. Die Forschergruppe, die deutliche Leistungsunterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe darlegen konnte, kam zu dem Schluss, dass ein kurzes Verfahren, bestehend aus einem computergestützten Screeningtest und einem standardisierten Fragebogen für Eltern ein wertvolles Instrument darstellt, um Hinweise auf kognitive Beeinträchtigungen als auch Verhaltens- und emotionale Auffälligkeiten bei Kindern mit einer Epilepsie zu erhalten.

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

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

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

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

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

Referenzen

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

4. Hermann BP, Jones JE, Shet R et al. Children with new-onset epilepsy: neuropsychological status and brain structure. Brain 2006; 129: 2609-2619
5. Hermann BP, Jones JE, Shet R et al. Growing up with epilepsy: A two year investigation of cognitive development in children with new onset epilepsy. Epilepsia 2008; 49: 1847-1858
6. Rathouz PJ, Zhao Q, Jones JE et al. Cognitive development in children with new onset epilepsy. Dev Med Child Neurol 2014; 56: 635-641
7. Hermann BP, Dabbs K, Allen CA et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. Brain 2007; 130: 3135-3148
8. Bechtel N, Kobel M, Penner IK et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood epilepsy: a neuropsychological and functional imaging study. Epilepsia 2012; 53: 325-333
9. Bechtel N, Weber P. Attention problems in children with epilepsy. How is the long-term outcome? Eur J Paediatr Neurol 2015; 19: 383-385
10. Almane D, Jones EJ, Jackson DC et al. Brief clinical screening for academic underachievement in new-onset childhood epilepsy: Utility and longitudinal results. Epilepsy Behav 2015; 43: 117-121
11. Buelow JM, Perkins SM, Johnson CS et al. Adaptive functioning in children with epilepsy and learning problems. J Child Neurol 2012; 27: 1241-1249
12. Baca CB, Vickrey BG, Caplan R et al. Psychiatric and medical comorbidity and quality of life outcomes in childhood-onset epilepsy. Pediatrics 2011; 128: 1532-1543
13. Chin RF, Cumberland PM, Pujar SS et al. Outcomes of childhood epilepsy at age 33 years: a population-based birth-cohort study. Epilepsia 2011; 52: 1513-1521
14. Widjaja E, Go C, McCoyb B, Carter Snead OC. Neurodevelopmental outcome of infantile spasms: A systematic review and meta-analysis. Epilepsy Res 2015; 109: 155-162
15. Nicolai J, Ebus S, Biemans DP et al. The cognitive effects of interictal epileptiform EEG discharges and short nonconvulsive epileptic seizures. Epilepsia 2012; 53: 1051-1059
16. Ebus S, Nicolai J, Biemans DP et al. Cognitive effects of interictal epileptiform discharges in children. Eur J Paediatr Neurol 2012; 16: 697-706
17. Galers S, Urbain C, De Tiege X et al. Impaired sleep related consolidation of declarative memories in idiopathic focal epilepsies of childhood. Epilepsy Behav 2015; 43: 16-23
18. Bölsterli BK, Schmitt B, Bast T et al. Impaired slow wave sleep downscaling in encephalopathy with status epilepticus during sleep ESES. Clin Neurophysiol 2011; 122: 1779-1787
19. Fattinger S, Schmitt B, Bölsterli Heinzle BK et al. Impaired slow-wave sleep downscaling in patients with infantile spasms. Eur J Paediatr Neurol 2015; 19: 134-142
20. Buckner RL, Andrew-Hanna JR, Schacter DL. The brain`s default network: anatomy, function, and relevance to disease. Ann N Y Acad Sci 2008; 1124: 1-38
21. Widjaja E, Zamaydi M, Raybaud C et al. Abnormal functional network connectivity among resting-state networks in children with frontal lobe epilepsy. AJNR Am J Neuroradiol 2013; 34: 2386-2392
22. Widjaja E, Zamaydi M, Raybaud C et al. Impaired default network on resting-state fMRI in children with medically refractory epilepsy. AJNR Am J Neuroradiol 2013; 34: 552-557
23. Oser N, Datta AN, Hubacher M et al. Default mode network alterations during language task performance in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes BECTS. Epilepsy Behav 2014; 33: 12-17
24. Triplett RL, Asato MR. Brief cognitive and behavioral screening in children with new-onset epilepsy: A pilot feasibility trial. Pediatr Neurol 2015; 52: 49-55
25. Helmstaedter C, Schoof K, Rossmann T et al. Introduction and first validation of EpiTrackJunior, a screening tool for the assessment of cognitive side effects of antiepileptic medication on attention and executive functions in children and adolescents with epilepsy. Epilepsy Behav 2010; 19: 55-64
26. Steinhausen HC, Drechsler R. BRIEF Verhaltensinventar zur Beurteilung exekutiver Funktionen. Deutschsprachige Adaptation des Behavior Rating Inventory of Executive Function von Gioa GA et al. Bern: Verlag Hans Huber, 2013
27. Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L. Behavior Rating Inventory of Executive Function: Professional Manual. Lutz, Forida, U.S.A.: Par-Verlag, 2000
28. Mc Allister WS, Bender HA, Whitman L et al. Assessment of executive functioning in childhood epilepsy: The Tower of London and BRIEF. Child Neuropsychol 2012; 18: 404-415
29. Slick DJ, Lautzenhiser A, Sherman EM, Eryl K. Frequency of scale elevations and factor structure of the behavior rating inventory of executive function BRIEF in children and adolescents with intractable epilepsy. Child Neuropsychol 2006; 12: 181-189

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

Neuropsychologische Beeinträchtigungen[1] bei Patienten mit Temporallappenepilepsien

Hennric Jokeit und Bettina Steiger
Schweizerische Epilepsie-Klinik, Klinik Lengg, Neuropsychologie, Zürich

Zusammenfassung

Der Beitrag beschreibt die wichtigsten Dimensionen neuropsychologischer Beeinträchtigungen bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie. Neben den häufig beschriebenen Domänen der Verarbeitungsgeschwindigkeit, des Arbeitsgedächtnisses, der Aufmerksamkeit, des anterograd episodischen Gedächtnisses und exekutiver Funktionen stellen wir Defizite in der sozialen Kognition ins Zentrum der Betrachtungen, da die Auswirkungen auf die Lebensqualität als wesentlich erachtet werden.

Epileptologie 2016; 33: 13 – 20

Schlüsselwörter: Temporallappenepilepsie, neuropsychologische Beeinträchtigungen, soziale Kognition, Lebensqualität

Neuropsychological Impairments in Patients with Temporal Lobe Epilepsy

The aim of this article is to provide an overview of important cognitive functions frequently found to be impaired in mesial temporal lobe epilepsy. In addition to commonly described impairments in processing speed, working memory, executive functions, attention, and anterograde episodic memory, we will focus on social cognition and its vital role in quality of life.

Key words: Temporal lobe epilepsy, neuropsychological impairment, social cognition, quality of life

Altérations neuropsychologiques chez les patients souffrant d'épilepsie du lobe temporal

Cet exposé décrit les dimensions les plus importantes des altérations neuropsychologiques chez les patients souffrant d'épilepsie de la face mésiale du lobe temporal. Outre les domaines souvent décrits de la vitesse de traitement, de la mémoire de travail, de l'attention, de la mémoire épisodique antérograde et des fonctions exécutives, nous plaçons les déficits de la cognition sociale au centre des observations, car les répercussions sur la qualité de vie sont considérées comme essentielles.

Mots clés : Épilepsie du lobe temporal, atteintes neuropsychologiques, cognition sociale, qualité de vie

Einleitung

Kein anderes Epilepsiesyndrom findet in der neuropsychologischen Literatur so viel Beachtung wie das der mesialen Temporallappenepilepsie (MTLE). Andersherum finden wir in der epileptologischen Literatur keine Epilepsieform, die systematischer neuropsychologisch untersucht und beschrieben wurde als die Temporallappenepilepsie. Der Eingang der Temporallappenepilepsie in den Korpus neuropsychologischen Basiswissens ist untrennbar mit den Namen der Neuropsychologin Brenda Milner (geb. 1918, **Abbildung 1**) und ihres Patienten Henry Gustav Molaison (1926 - 2008) verbunden. Mit ihrer neuropsychologischen Fallbeschreibung aus dem Jahre 1957 [1], in der sie den Zustand des Patienten H.M. nach bilateraler Resektion der mesialen An-

---

[1] *Wann spricht man von neuropsychologischen und wann von kognitiven Beeinträchtigungen? In der Literatur werden diese Begriffe uneinheitlich, einerseits unterscheidend und andererseits synonym gebraucht. Der Begriff neuropsychologischer Beeinträchtigungen wird von uns weiter gefasst als der Begriff der kognitiven Beeinträchtigungen, die im engeren Sinne Beeinträchtigungen dem Erkennen dienender Funktionen beschreiben. Auf die in der Literatur häufig gebrauchte Gegenüberstellung von kognitiven und affektiven Systemen stellen wir hier ebenfalls ab, obgleich anzuerkennen ist, dass das affektive System ebenfalls dem Erkennen von internalen und externalen Zuständen dient. Neuropsychologische Beeinträchtigungen definieren wir als mit den Methoden und innerhalb des Interpretationsrahmens der Neuropsychologie abbildbare Dysfunktionen, die die Gesamtheit höherer Hirnfunktionen umfassen unter Einschluss kognitiver, affektiver, sozialer und Handlungen kontrollierender Funktionen.*

Abbildung 1. Neuropsychologist Brenda Milner at TEDxMcGill, 2011. Photo by Eva Blue, Quelle: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Brenda_Milner.jpg?uselang=de-ch#file , download 13.01.2016

teile des Temporallappens und folgender anterograder Amnesie bei intakten allgemein-kognitiven Leistungen beschrieb, legte sie den Grundstein für die empirische Dissoziation unterschiedlicher Gedächtnissysteme, wie sie bis heute in den einflussreichsten Modellen von Larry Squire [2], Endel Tulving [3] und Morris Moscowitch [4] fortgeschrieben wird.

Seit mehr als 50 Jahren ist die resektive Epilepsiechirurgie die einzig valable Therapieoption für Patienten mit medikamentenrefraktärer Temporallappenepilepsie [5]. Dies allerdings um den Preis des Risikos, Einbussen im anterograden episodischen Gedächtnis in Kauf nehmen zu müssen. Um zumindest das Risiko für ein amnestisches Syndrom nach einer Temporallappenteilresektion zu minimieren, wird bis heute ein grosser diagnostischer Aufwand im Rahmen der präoperativen Diagnostik betrieben. Neben der Abschätzung des präoperativen Gedächtnisstatus durch neuropsychologische Standardtests, wie zum Beispiel dem Wortlistenlernen nach Rey und dem Behalten von Prosapassagen aus der Wechsler Memory Scale, werden ausschaltende Methoden wie der Wada-Test und funktionell bildgebende Methoden eingesetzt, um die Beeinträchtigung ipsilateraler und die Integrität kontralateraler temporomesialer Strukturen abzubilden. Einbezogen in die Beurteilung der Funktionalität werden Marker der strukturellen Integrität der hippokampalen Formation, wie Volumen und Signalstärke bei verschiedenen MR-Sequenzen, die zumindest Wahrscheinlichkeitsaussagen zur Funktion erlauben, aber diese nicht selbst prüfen.

Die Fokussierung der Neuropsychologie innerhalb der Epileptologie auf das anterograde episodische Gedächtnis resultierte also einerseits aus klaren klinischen Interessen an seinem funktionellen Status sowie an der Prädiktion des Outcomes epilepsiechirurgischer Eingriffe und andererseits aus der exzellenten Operationalisierbarkeit des Gedächtnisses durch populäre und bereits im Augenschein valide Gedächtnistests sowie einer auch für Laien einsichtigen ökologischen Relevanz. Damit perpetuierte sich die Forschung um Fragen des episodischen Gedächtnisses selbst, ohne aber nach 50-jähriger systematischer Forschung bis heute wesentliche Fragen des ontologischen Status des Gedächtnisses, noch Fragen der Materialspezifität überzeugend beantworten zu können. So ist das epistemologische Niveau neuropsychologischer Erkenntnisse nach wie vor auf der Ebene der Deskription eines Gefüges von pathogenen und Resilienzfaktoren zu verorten.

Betrachtet man das psychometrische Ausmass von mnestischen Beeinträchtigungen bei der Mehrzahl von Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie im Vergleich zu anderen kognitiven Leistungen, dann fällt auf, dass viele Patienten auch in nicht-mnestischen Domänen Beeinträchtigungen aufweisen, die unter Umständen in höherem Masse mit Einschränkungen der Funktionalität und Lebensqualität im Alltag einhergehen können [6]. Auf der individuellen Ebene zeigen sich dabei häufig eher diffuse und nicht pathognomonische kognitive Beschwerden. Umfassende Darstellungen von Beeinträchtigungsprofilen der Patienten mit refraktären Temporallappenepilepsien finden sich in hinreichender Zahl in der einschlägigen Literatur der letzten 25 Jahre. Verwiesen sei hier insbesondere auf die Übersichtsarbeiten von Bruce Hermann [7] aus den USA und von Christoph Helmstaedter [8] aus Deutschland, die seit Jahrzehnten die Forschung in diesem Bereich wesentlich prägen.

Nachfolgend diskutieren und gewichten wir insbesondere Aspekte und Folgen von Funktionsbeeinträchtigungen, die aus unserer Sicht in der klinisch neuropsychologischen und epileptologischen Literatur und Praxis bisher häufig nur partiell berücksichtigt wurden.

Gedächtnis

Das deklarative Gedächtnis verarbeitet semantische und episodische Informationen und beschreibt ein System, dessen Inhalte prinzipiell bewusstseinsfähig und kommunizierbar sind. Das episodische Gedächtnis beinhaltet komplexe, als situativ zu charakterisierende Szenerien, mit raum-zeitlichem Bezug, wie der Fluss von Erinnerungsbildern eines persönlich bedeutsamen Ereignisses [9] zum Beispiel der Attentatsserie vom 13. November 2015 in Paris. Als rein semantisch wird eine Information dann charakterisiert, wenn sie

eine fixe Bedeutungsrelation aufweist, die unabhängig vom raum-zeitlichen Kontext existiert, zum Beispiel die Aussage: „Paris ist die Hauptstadt Frankreichs". Das episodische Gedächtnis ist, anders als das semantische, im höchsten Grade an die funktionelle Integrität der hippokampalen Formation gebunden [4]. Sowohl die Einspeicherung in als auch der Abruf aus dem episodischen Gedächtnis erfordern spezifische hippokampale Aktivierungen [10]. Damit ist plausibel, dass Patienten mit Läsionen und epileptischer Aktivität in mesialen Temporallappenstrukturen ein hohes Risiko für Beeinträchtigungen im episodischen Gedächtnis aufweisen. Diese Beeinträchtigungen betreffen die Enkodierung neuer Gedächtnisinhalte, aber auch den Abruf prämorbid erworbener Erinnerungen aus dem autobiographisch episodischen Gedächtnis.

Die neuropsychologische Standarddiagnostik operationalisiert diese Beeinträchtigungen mit Tests, die wesentlich älter sind als unsere Kenntnis eines episodischen Gedächtnissystems. Dies disqualifiziert nicht a priori den Einsatz dieser Tests, doch nährt es Zweifel an ihrer generellen Angemessenheit und Validität. Die Darbietung einer Wortliste in fünf Lerndurchgängen oder das Vorlesen einer kurzen Textpassage und der imperative Abruf nach einem halbstündigen Behaltensintervall mögen sensitiv genug sein, um schwere Beeinträchtigungen des anterograden episodischen Gedächtnisses abzubilden. Nicht selten aber beklagen Patienten mit Temporallappenepilepsie Gedächtnisbeeinträchtigungen, obwohl sie in genau diesen Tests weitgehend unauffällig abschneiden, also eben nicht mit diesen historisch zu nennenden Standardprozeduren objektiviert werden können.

Wo liegen Schwachpunkte dieses Testparadigmas? Eine Vielzahl von epilepsiespezifischen und mit der Erkrankung assoziierten pathogenen Faktoren können gerade längerfristige Gedächtniskonsolidierungsprozesse beeinträchtigen. Daher sollte die Erhebung von Behaltensleistungen nach zumindest mehreren Tagen bis zu möglicherweise Wochen bei Patienten mit subjektiven Beeinträchtigungen und dazu diskrepanten Leistungen in Gedächtnistests obligat sein, um ein mögliches pathologisches akzeleriertes Vergessen („accelerated long term forgetting", ALF), das erhebliche Konsequenzen in Beruf und Alltag für den Patienten haben kann, nachweisen zu können [11].

Die verblassende Präsenz von kürzlich Erlebtem dünnt bei betroffenen Patienten die lebensmögliche Biographie aus und beschränkt ihre Fortschreibung. Viele Patienten mit schweren Störungen des anterograden episodischen Gedächtnisses nehmen diesen Verlust der Präsenz von Vergangenheit werdender Gegenwart mehr oder weniger bewusst wahr und reagieren mit einer aus abhanden kommender Lebensfülle schwindenden Lebenslust und Niedergeschlagenheit. Denn eine reiche, komplexe, multimodale Erinnerung ist nicht nur die Vergegenwärtigung der Vergangenheit und der Anschluss der Gegenwart an diese, sondern auch Quelle der Reproduktion von Bedürfnissen nach Aktivität. Lebendige autobiographisch-episodische Erinnerungen an einen beglückenden Konzertbesuch, eine abenteuerliche Urlaubsreise, ein spannendes Tennismatch u.v.a.m. reproduzieren das Bedürfnis nach Erinnerung stiftenden Aktivitäten.

Neben der aktivitätsstiftenden Bedeutung von episodischen Erinnerungen liegt eine weitere grosse Bedeutung auch darin, dass sie eine wesentliche Säule sozialer Integration bilden. Gemeinsame Aktivitäten und gemeinsam geteilte Erinnerungen an diese festigen partnerschaftliche und Gruppenbindungen; sie versichern die Zugehörigkeit und bilden einen immer währenden Anlass zur Kommunikation und Interaktion.

Sowohl bei vielen Patienten wie auch einem Teil der Epileptologen und auch Neuropsychologen findet man eine aus klinischer Sicht naive Perspektive auf die Funktion und Bedeutung des Gedächtnisses. Sie sehen das episodische Gedächtnis als das, was der gebräuchlichste Gedächtnistest misst, nämlich das scheinbar elementare Vermögen, eine Liste mit 15 Wörtern zu lernen und zu behalten [12]. Diese Sicht verkennt die tieferliegenden Folgen mnestischer Beeinträchtigungen und rät zu unzureichenden Mitteln der Kompensation. Eine notierte Einkaufsliste erleichtert eben nur den Einkauf, schützt aber nicht vor der nur noch löchrigen Fortschreibung der eigenen Biographie, die das Risiko einer sozialen Desintegration und eines Verlusts von Lebensfreude in sich birgt.

Die Therapie von Gedächtnisbeeinträchtigungen sollte künftighin von einem Verständnis der lebensbiographischen und psychischen Bedeutung des episodischen Gedächtnisses ausgehen und sich nicht auf die Vermittlung von kompensatorischen Mnemotechniken beschränken, die nur wenig zu einer Verbesserung des Gedächtnisses für die kontinuierliche Sequenz singulärer Lebensereignisse bietet. Ob und inwieweit technologische Entwicklungen wie Smartphone-Applikationen zu einer Verbesserung des Gedächtnisses beitragen können, wird die Zukunft zeigen. Wesentlicher scheinen uns Ansätze einer Kultur des Umgangs mit dem Gedächtnis und der bewussten Pflege von Erinnerungen.

Verarbeitungsgeschwindigkeit

Komplexe kognitive Prozesse setzen die koordinierte Aktivität häufig weit distribuierter kortikaler, subkortikaler und zerebellärer Hirnregionen voraus. Die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung beeinflusst dabei massgeblich das neuropsychologische Leistungsprofil, da eine schnelle, simultane Verarbeitung einer Vielzahl von Informationen erforderlich ist [13]. Bei vielen Patienten mit idiopathischen und fokalen Epilepsien, wie u.a. der MTLE, lässt sich eine psychomotorische Verlangsamung sowohl bei einfachen als auch komplexen grapho-motorischen und feinmotorischen Aufgaben feststellen, welche mit steigendem Alter und

damit einhergehend auch längerer Krankheitsdauer tendenziell zunimmt [14, 15]. Bei sehr einfachen Aufgaben zur Verarbeitungsgeschwindigkeit liessen sich dagegen Einbussen nicht konsistent nachweisen [16, 17], mit steigenden Anforderungen akzentuiert sich jedoch die psychomotorische Verlangsamung [18]. Ein dosisabhängiger nachteiliger Effekt einiger zumeist älterer Antiepileptika ist bekannt [19], doch bereits vor Beginn der Medikamenteneinnahme lässt sich bei fokalen und generalisierten Epilepsien eine psychomotorische Verlangsamung feststellen [20].

Die Herausforderung, zeitkritische Informationen wie zum Beispiel die semantische Enkodierung komplexer auditorisch präsentierter Texte bei paralleler visueller Information und ihrer schriftlichen Fixierung zu verarbeiten, stellt sich in der heute typischen PowerPoint-Unterrichtssituation. Bei verlangsamten Patienten erfolgt diese Verarbeitung unter Limitationen, die vermutlich nur phasisch durch die Allokation von Aufmerksamkeitsressourcen kompensierbar sind, aber auf längere Beanspruchungsdauer zu einer Verlangsamung und Ermüdung führen dürften [21]. Weiterhin ist die Dialektik von Verlangsamung und Ermüdung (Fatigue) sowie die Kumulation von Beanspruchung und Minderleistung über einen produktiven Arbeitstag zu berücksichtigen.

Aufmerksamkeit

Im Alltag von Patienten nehmen Störungen in den Aufmerksamkeitsfunktionen eine zentrale Rolle ein, da diese sich in einer Vielzahl von kognitiven Leistungsbereichen auswirken können, wie beispielsweise beim Lernen, im Gedächtnis und beim problemlösenden Denken [22]. Eine grundlegende Funktion bildet die Aufmerksamkeitsaktivierung (Alertness), die üblicherweise anhand der Reaktionszeit auf externale Reize erfasst wird [23]. Bei Patienten mit MTLE finden sich dabei verlangsamte Reaktionszeiten [24], und selbst bei erhaltener Testleistung finden sich Unterschiede in Hirnaktivierungsmustern im Vergleich zu gesunden Personen [25].

Höhere attentionale Funktionen umfassen die Daueraufmerksamkeit, die geteilte sowie die selektive Aufmerksamkeit [22]. Die Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf mehrere Modalitäten und die Fokussierung auf bestimmte Zielreize sind bei Patienten mit einer refraktären MTLE häufig herabgesetzt [26, 27]. Minderleistungen in der Daueraufmerksamkeit zeigen sich nicht zwingend in der mittleren Testleistung, sondern in zunehmenden Reaktionszeiten im Aufgabenverlauf [28].

Mögliche Ursachen von Aufmerksamkeitseinbussen liegen in funktionellen Defiziten nahe und fern der epileptogenen Läsion, zum Beispiel im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex [29], in subklinischer transienter epileptischer Aktivität (sog. „transient cognitive impairment“, TCI) [30], in kognitiven Störwirkungen der antiepileptischen Medikation [19], reaktiven strukturellen und funktionellen neuroplastischen Veränderungen aufgrund epileptischer Aktivität und der Behandlung mit Antiepileptika. Auch sekundäre Effekte beispielsweise aufgrund der Störung der Schlafarchitektur sind in Betracht zu ziehen. Das subjektive Unvermögen, sich längerfristig zu konzentrieren, sei es auf Lektüre, Gespräche, Fernsehen, Berufstätigkeiten etc. hat immense Auswirkungen auf die Lebensqualität und die berufliche Produktivität.

Die Objektivierung dieser Beschwerden ist ein notwendiger Schritt, um auch allfällige behandelbare Ursachen zu identifizieren. Aufgrund der Häufigkeit und der Eminenz des Problems ist auch über eine pharmakologische Steigerung von Aufmerksamkeitsleistungen durch stimulante Medikation individuell zu entscheiden. Dafür, dass eine stimulante Medikation die Anfallskontrolle verschlechtert, gibt es bis heute keine belastbaren empirischen Belege.

Arbeitsgedächtnis

Das Arbeitsgedächtnis dient der kurzfristigen Speicherung und Manipulation von Informationen und ist somit grundlegend für alle Formen höherer kognitiver Prozesse, die unabhängig von einer unmittelbaren sensorischen Präsenz der zu verarbeitenden Inhalte sind [31]. Sowohl für verbale als auch für visuelle Informationen weisen Patienten mit MTLE eine geringere Leistung des Arbeitsgedächtnisses auf, wobei sich eine modalitätsspezifische Akzentuierung der Einbussen aufgrund der Lateralisierung der epileptogenen Zone nachweisen lässt [32]. Ein früher Krankheitsbeginn sowie eine hohe Anfallsfrequenz wirken sich ebenfalls nachteilig aus [33].

Die enge Verschränkung von Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisprozessen – möglicherweise ist ihre konzeptionelle Trennung nur artifizieller theoretischer Natur – spiegelt sich darin, dass einerseits in funktionell bildgebenden Untersuchungen ein hohes Mass an Überlappung aktivierter frontaler und parietaler Strukturen gegeben ist und andererseits dieselben pathogenen Faktoren von Bedeutung sind [34].

Exekutivfunktionen

Exekutivfunktionen umfassen jene Funktionen, die zur Kontrolle und Koordination kognitiver Prozesse notwendig sind. Dazu zählen u.a. das flexible Wechseln zwischen Aufmerksamkeitsfoki, die Planung und Aufrechterhaltung sequentieller Ordnung, das Monitoring aktiver Prozesse, die Inhibition von Impulsen und Handlungen, die Entwicklung von Ideen und Strategien sowie die Handlungsplanung bei Anforderungen, für die keine Routinen zur Verfügung stehen [34].

Beeinträchtigungen von Exekutivfunktionen finden sich bei zahlreichen neurologischen Erkrankungen und psychiatrischen Störungen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter. Ob bei Depression, Schizophrenie, Autismus, ADHS, Epilepsie, traumatischer Hirnverletzung, MCI, überall sind in betroffenen Kohorten exekutive Defizite mit mittlerer Effektstärke ausweisbar [35]. Die naheliegende Erklärung ist, dass pathologische Prozesse primär oder sekundär die Integrität exekutiver Funktionen beeinträchtigen.

Mark Johnson [36] formulierte eine alternative Erklärung: In fast allen Studien findet sich ein Stichprobenfehler, der zu einem vermehrten Einschluss von Patienten mit Defiziten exekutiver Funktionen führt. Eine wirksame Adhärenz, Compliance, Krankheitsmanagement, Kompensation und Prophylaxe setzen gute exekutive Funktionen voraus. Johnson nimmt an, dass Patienten und merkmalstragende nicht erkrankte Personen sich in ihrem auf exekutiven Funktionen basierenden Selbst- und Krankheitsmanagement unterscheiden, was wesentlich die Symptomschwere bestimmt. Dieser Aspekt ist für die Beratung und Führung von Patienten von eminenter Bedeutung, allerdings kann er nicht die Korrelationen zwischen epilepsiespezifischen Faktoren und der Ausprägung exekutiver Beeinträchtigungen bei Patienten mit MTLE erklären.

Anzunehmen ist, dass sowohl frontal, temporolateral und temporomesial zu lokalisierende Prozesse bei MTLE betroffen sein können. Auf die enge Verknüpfung temporaler und frontaler Strukturen weist auch die häufig elektroenzephalographisch beschriebene Propagation klinischer und subklinischer epileptischer Aktivität von temporal nach frontal hin [32]. In einem Versuch, Patienten mit MTLE anhand ihres neuropsychologischen Profils zu gruppieren, wurden nebst Patienten mit minimalen Beeinträchtigungen (47 %) und mit vorwiegend Gedächtnisbeeinträchtigungen (24 %) auch Patienten identifiziert, die nebst mnestischen und psychomotorischen Einbussen auch reduzierte Exekutivfunktionen aufwiesen (29 %) [6].

In Entscheidungsfindungsaufgaben, einer für den Alltag zentralen Funktion, schneiden Patienten mit MTLE dann schlechter ab, wenn Entscheidungen bei unsicherer Ausgangslage und impliziten Angaben zu Risiken und Konsequenzen getroffen werden sollen. Ist die Situation hingegen klar definiert und werden die Folgen offen kommuniziert, zeigt sich kein Leistungsunterschied zu gesunden Personen [37]. Zu bedenken ist jedoch, dass bei zahlreichen Entscheidungen im beruflichen wie privaten Alltag Interdependenzen zwischen häufig impliziten Aspekten bestehen, die kaum je vollständig transparent erscheinen.

Im Bereich der Inhibitionsleistung zeigen Patienten mit MTLE eine geringere Fehlerkontrolle und einen erhöhten Zeitaufwand, wenn interferierende Prozesse unterdrückt werden müssen [37, 38]. Die kognitive Flexibilität beim Wechseln zwischen Aufgabenstellungen kann ebenfalls eingeschränkt sein [39], ebenso wie das implizite Erkennen von Regeln [32]. Die sprachliche Ideenproduktion, bei der fortlaufend Worte nach einer bestimmten Abrufregel genannt werden müssen, ist häufig beeinträchtigt [16]. Effekte der Medikation zeigen sich bei dieser Aufgabe besonders stark; speziell unter Topiramat sind deutliche Einbussen bei einem Teil der behandelten Patienten beobachtet worden [19].

Soziale Kognition

Während Einbussen in mnestischen, attentionalen und exekutiven Funktionen bei MTLE bereits vielfach belegt sind und routinemässig in neuropsychologischen Untersuchungen geprüft werden, stellt die systematische Erforschung sozio-kognitiver Funktionen ein vergleichsweise junges Forschungsfeld dar [40]. Erst zu Beginn der 90er Jahre nahm das Interesse an den neuronalen Grundlagen des menschlichen Sozialverhaltens stetig zu, und dank neuen Untersuchungsmethoden wie der funktionellen Magnetresonanztomographie entwickelte sich das mittlerweile breite Feld der „Social Neurosciences“ [41].

Auffälligkeiten im Sozialverhalten von Personen mit Epilepsie werden jedoch schon deutlich länger diskutiert. Mitte des letzten Jahrhunderts schrieb man Personen mit Epilepsie eine Neigung zu Persönlichkeitsstörungen zu und attestierte ihnen im Vergleich zu Patienten, die an chronischen Erkrankungen ohne Beteiligung des Gehirns litten, Fehlanpassungen des Sozialverhaltens [42]. Waxmann und Geschwind [43] hingegen prägten den Begriff des „interictal behavior syndrome“ oder auch Waxmann-Geschwind-Syndrom und beschreiben anhaltende Verhaltensänderungen bei Personen mit MTLE, deren Ursache sie in einer organisch bedingten Dysfunktion limbischer Hirnregionen vermuteten.

Ein von der gesellschaftlichen Norm abweichendes Sozialverhalten kann für Betroffene weitreichende Konsequenzen mit sich bringen [41]. Paradoxerweise scheinen gerade postindustrielle libertäre Gesellschaften einerseits ein hohes Mass an Toleranz gegenüber individuellen Besonderheiten aufzuweisen und das Besondere gar zu verehren und andererseits latente Verstösse gegen nicht länger kodifizierte und damit implizite Verhaltensmassregeln innerhalb von Gemeinschaften, wie zum Beispiel dem „Team“ oder Partnerschaft weniger zu dulden und auf Exklusion zu drängen, beispielsweise durch Mobbing.

Weder beruflich, noch partnerschaftlich besteht heute ein zwingender, kulturell tradierter Interaktionskanon („Knigge“), der verbindlich Orientierung und Leitbild liefert. Daraus ergibt sich, dass die Anforderungen an die soziale Verhaltenssteuerung immens gestiegen sind (das imperative Du, das fehlende Kleidertabu bei gleichzeitig impliziten Hierarchien und Regelsystemen). Patienten mit hirnorganischen Beeinträchtigungen haben also ein erhöhtes Risiko des Verlustes sozia-

ler Teilhabe, weil sie den Anforderungen, eigenadaptiv auf komplexe soziale Situationen im normativen Spektrum zu reagieren, nur unzureichend genügen.

In einer hoch kompetitiven Marktwirtschaft, die von Dienstleistungen dominiert wird, und in der soziale Netzwerke in beruflichen und privaten Beziehungen zunehmend von Bedeutung sind, bergen Auffälligkeiten im Sozialverhalten täglich die Gefahr, soziale Missgeschicke zu begehen und soziale Misserfolge zu erleben. Da soziale Beziehungen die wichtigste Quelle des subjektiven Wohlbefindens darstellen, müssen Fragen erlaubt sein, ob Patienten auch den heute veränderten und oft erhöhten Anforderungen gesellschaftlich erwünschten Verhaltens gerecht werden können [44]. Die Bedeutung von neurologischen und psychiatrischen Symptomen ist eben nicht unabhängig von den gesellschaftlichen Anforderungen zu diskutieren, die sich in den letzten 25 Jahren nachhaltig verändert haben.

Um langfristige, erfüllende Beziehungen zu führen, bedarf es einer Vielzahl kognitiver und affektiver Funktionen, die sich unter dem Begriff der sozialen Kognition zusammenfassen lassen. Soziale Kognition beschreibt die Fähigkeit, Verhalten, Gefühle, Intentionen und Einstellungen anderer Individuen zu verstehen, zu interpretieren und das eigene Verhalten entsprechend anzupassen [45]. Zur sozialen Kognition gehören sowohl grundlegende Funktionen wie das Erkennen von Emotionen als auch höhere Funktionen wie das Erschliessen mentaler und affektiver Zustände bei Mitmenschen und das Bewusstsein für soziale Konventionen [46].

Bei Personen mit MTLE können bereits grundlegende sozio-kognitive Prozesse beeinträchtigt sein. In einer umfassenden Übersichtsarbeit wird gezeigt, dass eine MTLE die Fähigkeit zur Emotionserkennung bei Interaktionspartnern beeinträchtigen kann [47]. Dies betrifft nebst Gesichtern, welche die wichtigste Informationsquelle hinsichtlich des emotionalen Zustands im zwischenmenschlichen Handeln darstellen [48], auch das Erkennen von Emotionen in sprachlichen Aussagen [46] und in emotional bewegenden Musikstücken [49]. Das Erschliessen negativer Emotionen, insbesondere von Angst, kann über mehrere Modalitäten hinweg beeinträchtigt sein, wobei eine längere Erkrankungsdauer mit stärkeren Einbussen in der Erkennungsleistung einhergeht [47]. Der Anteil betroffener Personen variiert je nach Studiendesign und -population zwischen 25 % [50] bis zu über 50 % der Patienten [51, 52]. Auf neuronaler Ebene zeigt sich, dass die Konfrontation mit emotionalen Reizen wie beispielsweise angsterfüllten Gesichtern bei Personen mit MTLE häufig eine reduzierte Aktivität in der Amygdala und funktionell assoziierten Arealen evoziert [53, 54].

Auch höhere sozio-kognitive Funktionen können bei MTLE beeinträchtigt sein. In neuropsychologischen Testaufgaben, in welchen es ein soziales Missgeschick in Kurzgeschichten zu erkennen gilt (Faux Pas-Test), zeigen Personen mit MTLE Schwächen in der Attribution von Handlungsintentionen und Emotionen, die durch einen Faux Pas hervorgerufen werden [53, 55]. Auf Gruppenebene fällt der Effekt zwar klein aus [46], je nach Studienpopulation weisen jedoch bis zu 80 % der Betroffenen auffällige Testwerte auf [56]. Ebenfalls beeinträchtigt sind das Verständnis für Sarkasmus [57], Täuschung [57], implizite und falsche Aussagen [58, 59]. Anhand der Fähigkeit, ebensolche mentalen Zustände anderer Personen zu erschliessen, lässt sich die Lebenszufriedenheit und die Kompetenz, mit stressinduzierenden Lebensereignissen umzugehen, vorhersagen [16]; dieser Zusammenhang lässt sich jedoch nicht konsistent nachweisen [46]. Eine Verzerrung der subjektiven Lebenszufriedenheit lässt sich in Anbetracht der sozio-kognitiven Einbussen und der häufig mangelhaften Einsicht in das eigene neuropsychologische Leistungsprofil nicht ausschliessen [60].

Viele Personen mit MTLE weisen in standardisierten Untersuchungen Einbussen in sozio-kognitiven Funktionen auf. Es ist anzunehmen, dass sich diese Auffälligkeiten in hoch dynamischen und anspruchsvollen Interaktionen im Alltag noch akzentuieren. Heutige Untersuchungsmethoden reichen jedoch nicht aus, um soziale Interaktionen realitätsnah zu erfassen. Bisherige Verfahren fokussieren überwiegend auf Prozesse innerhalb des Individuums und erfordern die Einschätzung sozialer Situationen als aussenstehende, passiv-beobachtende Person [61]. Unklar bleibt jedoch, wie sich diese Personen in für sie bedeutsamen Situationen verhalten, und wie sich die beobachteten Einbussen, beispielsweise im Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken, auf die Qualität ihrer sozialen Interaktionen im Alltag auswirken.

Eine zentrale Herausforderung ist daher die Entwicklung von Verfahren, welche sozio-kognitive Prozesse wie die Kommunikation eigener Gefühle und Einstellungen oder die Verarbeitung von Feedbacksignalen innerhalb einer echten sozialen Interaktion abbilden können [62]. Eine alltagsnahe Erfassung sozio-kognitiver Defizite ist nicht zuletzt für die Planung von Interventionen entscheidend. Solange nicht bekannt ist, in welchen Aspekten des Sozialverhaltens sich erkrankungstypische Einbussen niederschlagen, lassen sich lediglich unspezifische Interventionsziele formulieren.

Zur Förderung sozialer Kompetenzen steht eine Reihe von Trainingsprogrammen zur Verfügung, wobei deren Wirksamkeit jedoch überwiegend an Personen mit psychopathologischen Erkrankungen wie Schizophrenie geprüft wurde [63]. Spezifische Trainingsprogramme für Personen mit Epilepsie sind derzeit nicht verfügbar. Auf Personen mit MTLE abzielende Interventionen sollten in Abhängigkeit des individuellen kognitiven und sozio-kognitiven Leistungsprofils Trainingsaufgaben zur visuellen und auditiven Erkennung von Basisemotionen, oder auch alltagsnahe Übungen zu höheren sozio-kognitiven Funktionen wie die Perspektivübernahme oder das Erkennen sozialer Normen integrieren. Eine Verbesserung dieser Funktionen könnte einer privaten und

beruflichen Ausgrenzung von Betroffenen aufgrund unbewusster sozialer Missgeschicke und Regelverstösse entgegenwirken und so die Lebenszufriedenheit von Patienten und Angehörigen positiv beeinflussen.

Zusammenfassung und Ausblick

Diese einordnende Würdigung von häufigen neuropsychologischen Beeinträchtigungen bei Patienten mit MTLE stellt nicht die Erkenntnisse jahrzehntelanger Forschung in einem umschriebenen Feld infrage, sondern versucht, Aspekte zu beleuchten, die aus Sicht von Patienten und Behandlern einen hohen Stellenwert haben sollten, aber in einer hoch standardisierten empirischen Forschungs- und Publikationspraxis derzeit noch wenig Beachtung finden.

Neuropsychologische Merkmale der MTLE sind neben häufigen mittelgradigen, manchmal subtilen episodischen Gedächtnisbeeinträchtigungen Defizite in der psychomotorischen Geschwindigkeit, dem Arbeitsgedächtnis, der Aufmerksamkeit, der Sprache, die wir hier ausgespart haben, und der exekutiven Funktionen. Erst seit zirka zehn Jahren werden Defizite im Bereich der sozialen Kognition systematisch untersucht und zeigen Effektstärken, die klinische Relevanz aufweisen und nicht durch beeinträchtigte Intelligenz, Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen erklärt werden können. Die wichtigste klinische Konsequenz der möglichen Mannigfaltigkeit von neuropsychologischen Defiziten ist die, dass Patienten umfassend neuropsychologisch untersucht werden müssen, was nicht nur die psychometrische Abbildung von Funktionen einschliesst, sondern auch die Kenntnis des Alltags der Patienten und eine Analyse der Auswirkungen der Defizite auf deren unmittelbare Lebenspraxis. Zu wünschen ist von der Neuropsychologie, eben nicht nur die Quantifizierung und hirnfunktionelle Zuordnung von Defiziten vorzunehmen, sondern auch ihre individuelle wie gesellschaftliche Bedeutung für die Biographie des Patienten zu verstehen. Ein solches Verständnis kann den Ausgangspunkt für die Entwicklung einer effektiven, an den individuellen und gesellschaftlichen Erfordernissen orientierten Intervention bilden.

Referenzen

1. *Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1957; 20: 11*
2. *Squire LR, Wixted JT. The cognitive neuroscience of human memory since H.M. Annu Rev Neurosci 2011; 34: 259-288*
3. *Wheeler MA, Stuss DT, Tulving E. Toward a theory of episodic memory: the frontal lobes and autonoetic consciousness. Psychol Bull 1997; 121: 331-354*
4. *Nadel L, Moscovitch M. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. Curr Opin Neurobiol 1997; 7: 217-227*
5. *Engel J. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? Neuroscientist 2001; 7: 340-352*
6. *Hermann B, Seidenberg M, Leeg E-J et al. Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. J Int Neuropsychol Soc 2007; 13: 12-20*
7. *Bell B, Lin JJ, Seidenberg M, Hermann B. The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. Nat Rev Neurol 2011; 7: 154-164*
8. *Helmstaedter C. Effects of chronic epilepsy on declarative memory systems. Prog Brain Res 2002; 135: 439-453*
9. *Tulving E. Episodic and semantic memory. In: Tulving E, Donaldson W (eds): Organization of Memory. New York: Academic Press, 1972*
10. *Spaniol J, Davidson PS, Kim AS et al. Event-related fMRI studies of episodic encoding and retrieval: meta-analyses using activation likelihood estimation. Neuropsychologia 2009; 47: 1765-1779*
11. *Butler CR, Zeman AZ. Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. Brain 2008; 131: 2243-2263*
12. *Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest: VLMT, Manual. Gottingen: Beltz-Test 2001 GmbH*
13. *Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. Psychol Rev 1996; 103: 403-428*
14. *Hermann BP, Seidenberg M, Dow C et al. Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. Ann Neurol 2006; 60: 80-87*
15. *Piazzini A, Turner K, Chifari R et al. Attention and psychomotor speed decline in patients with temporal lobe epilepsy: A longitudinal study. Epilepsy Res 2006; 72: 89-96*
16. *Giovagnoli AR, Parente A, Villani F et al. Theory of mind and epilepsy: What clinical implications? Epilepsia 2013; 54: 1639-1646*
17. *Zhang Z, Lu G, Zhong Y et al. Impaired attention network in temporal lobe epilepsy: A resting FMRI study. Neurosci Lett 2009; 458: 97-101*
18. *Sung C, Jones JE, Jackson DC et al. Age-accelerated psychomotor slowing in temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res 2013; 103: 231-236*
19. *Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. The cognitive impact of antiepileptic drugs. Ther Adv Neurol Disord 2011; 4: 385-407*
20. *Oostrom KJ, Smeets-Schouten A, Kruitwagen CL et al. Not only a matter of epilepsy: early problems of cognition and behavior in children with 'epilepsy only' – a prospective, longitudinal, controlled study starting at diagnosis. Pediatrics 2003; 112: 1338-1344*
21. *Reuter-Lorenz PA, Park DC. How does it STAC up? Revisiting the scaffolding theory of aging and cognition. Neuropsychol Rev 2014; 24: 355-370*
22. *Van Zomeren AH, Brouwer WH. Clinical Neuropsychology of Attention. New York: Oxford University Press, 1994*
23. *Sturm W, Willmes K. On the functional neuroanatomy of intrinsic and phasic alertness. Neuroimage 2001; 14: S76-S84*
24. *Chen X, Huang D, Chen Z et al. Temporal lobe epilepsy: Decreased thalamic resting-state functional connectivity and their relationships with alertness performance. Epilepsy Behav 2015; 44: 47-54*
25. *Zheng J, Qin B, Dang C et al. Alertness network in patients with temporal lobe epilepsy: A fMRI study. Epilepsy Res 2012; 100: 67-73*
26. *Hudson JM, Flowers KA, Walster KL. Attentional control in patients with temporal lobe epilepsy. J Neuropsychol 2014; 8: 140-146*
27. *Zamarian L, Trinka E, Bonatti E et al. Executive functions in chronic mesial temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res Treat 2011; 2011: 596174-596185*
28. *Fleck DE, Shear PK, Strakowski SM. A reevaluation of sustained attention performance in temporal lobe epilepsy. Arch Clin Neuropsychol 2002; 17: 399-405*

29. Jokeit H, Seitz RJ, Markowitsch HJ et al. Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy. Brain 1997; 120: 2283-2294
30. Aldenkamp AP, Arends J. Effects of epileptiform EEG discharges on cognitive function: Is the concept of 'transient cognitive impairment' still valid? Epilepsy Behav 2004; 5: 25-34
31. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? Trends Cogn Sci 2000; 4: 417-423
32. Stretton J, Thompson PJ. Frontal lobe function in temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res 2012; 98; 1-13
33. Black LC, Schefft BK, Howe SR et al. The effect of seizures on working memory and executive functioning performance. Epilepsy Behav 2010; 17: 412-419
34. Salthouse TA. Relations between cognitive abilities and measures of executive functioning. Neuropsychology 2005; 19: 532-545
35. Stuss DT, Knight RT (eds): Principles of Frontal Lobe Function (2nd ed). Oxford, New York: Oxford University Press, 2013
36. Johnson MH. Executive function and developmental disorders: the flip side of the coin. Trends Cogn Sci 2012; 16: 454-457
37. Labudda K, Frigge K, Horstmann S et al. Decision making in patients with temporal lobe epilepsy. Neuropsychologia 2009; 47: 50-58
38. Diao L, Yu H, Zheng J et al. Abnormalities of the uncinate fasciculus correlate with executive dysfunction in patients with left temporal lobe epilepsy. Magnetic Resonance Imaging 2015; 33: 544–550
39. Oyegbile TO, Dow C, Jones J et al. The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy. Neurology 2004; 62: 1736-1742
40. Giovagnoli AR. The importance of theory of mind in epilepsy. Epilepsy Behav 2014; 39: 145-153
41. Stanley DA, Adolphs R. Toward a neural basis for social behavior. Neuron 2013; 80: 816-826
42. Guerrant J, Anderson WW, Fisher A et al. Personality in Epilepsy. Springfield IL: Charles C. Thomas Publisher, Limited, 1962
43. Waxman SG, Geschwind N. The interictal behavior syndrome of temporal lobe epilepsy. Arch Gen Psychiatry 1975; 32: 1580-1586
44. Helliwell JF, Putnam RD. The social context of well-being. Philos Trans Rl Soc Lond B Biol Sci 2004; 359: 1435-1446
45. Van Overwalle F. Social cognition and the brain: A meta-analysis. Hum Brain Mapp 2009; 30: 829-858
46. Broicher SD, Kuchukhidze G, Grunwald T et al. 'Tell me how do I feel' – Emotion recognition and theory of mind in symptomatic mesial temporal lobe epilepsy. Neuropsychologia 2012; 50: 118-128
47. Monti G, Meletti S. Emotion recognition in temporal lobe epilepsy: A systematic review. Neurosci Biobehav Rev 2015; 55: 280-293
48. Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. The distributed human neural system for face perception. Trends Cogn Sci 2000; 4: 223-233
49. Gosselin N, Peretz I, Hasboun D et al. Impaired recognition of musical emotions and facial expressions following anteromedial temporal lobe excision. Cortex 2011; 47: 1116-1125
50. Fowler HL, Baker GA, Tipples J et al. Recognition of emotion with temporal lobe epilepsy and asymmetrical amygdala damage. Epilepsy Behav 2006; 9: 164-172
51. Bonora A, Benuzzi F, Monti G et al. Recognition of emotions from faces and voices in medial temporal lobe epilepsy. Epilepsy Behav 2011; 20: 648-654
52. Meletti S, Benuzzi F, Cantalupo G et al. Facial emotion recognition impairment in chronic temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2009; 50: 1547-1559
53. Schacher M, Haemmerle B, Woermann FG et al. Amygdala fMRI lateralizes temporal lobe epilepsy. Neurology 2006; 66: 81-87
54. Toller G, Adhimoolam B, Grunwald T et al. Right mesial temporal lobe epilepsy impairs empathy-related brain responses to dynamic fearful faces. J Neurol 2015; 262: 729-741
55. Giovagnoli AR, Franceschetti S, Reati F et al. Theory of mind in frontal and temporal lobe epilepsy: Cognitive and neural aspects: Theory of mind and epilepsy. Epilepsia 2011; 52: 1995-2002
56. Hennion S, Delbeuck X, Duhamel A et al. Characterization and prediction of theory of mind disorders in temporal lobe epilepsy. Neuropsychology 2015; 29: 485-492
57. Cohn M, St-Laurent M, Barnett A et al. Social inference deficits in temporal lobe epilepsy and lobectomy: risk factors and neural substrates. Social Cognitive and Affective Neuroscience 2015; 10: 636-644
58. Li YH, Chiu M-J, Yeh Z-T et al. Theory of mind in patients with temporal lobe epilepsy. J Int Neuropsychol Soc 2013; 19: 594-600
59. Wang W-H, Yu H-Y, Hua M-S. Theory of mind and its brain distribution in patients with temporal lobe epilepsy. http://waset.org/Publication/theory-of-mind-and-its-brain-distribution-in-patients-with-temporal-lobe-epilepsy/10001394
60. Giovagnoli AR. Awareness, overestimation, and underestimation of cognitive functions in epilepsy. Epilepsy Behav 2013; 26: 75-80
61. Schilbach L, Timmermans B, Reddy V et al. Toward a second-person neuroscience. Behav Brain Sci 2013; 36: 393-414
62. Singer T. The past, present and future of social neuroscience: A European perspective. Neuroimage 2012; 61: 437-449
63. Szemere E, Jokeit H. Quality of life is social – Towards an improvement of social abilities in patients with epilepsy. Seizure 2015; 26: 12-21

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. rer. nat. Hennric Jokeit
Schweizerische Epilepsie-Klinik/Klinik-Lengg
INDB Institut für Neuropsychologische Diagnostik und Bildgebung
Bleulerstrasse 60
CH 8008 Zürich
Tel. 0041 44 387 61 11
h.jokeit@swissepi.ch

Cognitive Outcomes of Different Surgical Approaches in Temporal Lobe Epilepsy*

Christoph Helmstaedter
Department of Epileptology, University of Bonn, Germany

Summary

Epilepsy surgery is a successful treatment option for pharmacoresistant focal symptomatic epilepsies. However, cognitive impairments are very common in epilepsy patients and may be negatively or positively affected by surgery. In the long standing discussion as to whether any surgical approach in temporal lobe epilepsy patients may be superior in regard to seizure control a recent meta-analysis votes for more extended resections. Larger temporal lobe resections, however, raise concerns that more unaffected and functional tissues may be involved, this causing worse cognitive outcome. This review collects published evidence collected over a long period along with changing diagnostics and surgical methods, focusing mainly on the experiences from one epilepsy center. The review highlights the effects of standard vs. selective surgery, the question of different selective surgical approaches in selective surgery, determinants other than surgery determining cognitive outcome, and the methodologically important question of outcome assessment and of how neuropsychological test selection may bias the result. Overall, from a neuropsychological point of view, there is a clear vote for individual and selective surgery which aims at seizure control while minimally affecting tissues or fiber tracts which are still functional. Cognition matters for everyday functioning and this should be kept in mind independent on which kind of surgery is preferred.

Epileptologie 2016; 33: 21 – 37

Key words: Temporal lobe epilepsy, cognition, epilepsy surgery, surgical approach

Kognitive Folgen unterschiedlicher chirurgischer Zugänge bei Temporallappenepilepsie

Epilepsiechirurgie ist eine sehr erfolgreiche Behandlungsoption bei pharmakoresistenten strukturellen Epilepsien. Es gilt jedoch zu bedenken, dass Epilepsien sehr häufig mit kognitiven Defiziten einhergehen, und dass diese durch eine Operation positiv wie negativ beeinflusst werden können. Bezüglich der Frage, welcher operative Zugang zur besseren Anfallskontrolle führt, zeigen Metaanalysen, dass ausgedehntere Resektionen selektiven überlegen sind. Ausgedehnte Resektionen haben allerdings das Risiko, mehr nicht betroffenes und noch funktionales Gewebe zu entfernen, mit der Folge einer entsprechenden kognitiven Verschlechterung. Die vorliegende Übersicht basiert auf Publikationen über einen grossen Zeitraum mit sich ändernden diagnostischen und operativen Methoden und bezieht sich vorrangig auf die Erfahrungen eines einzelnen Epilepsiezentrums. Sie behandelt die kognitiven Folgen von Standard- versus selektiven Eingriffen, unterschiedliche operative Zugänge bei selektiven Operationen, weitere, nicht operationsbezogene Determinanten der postoperativen kognitiven Entwicklung, methodologisch relevante Fragen der Erfolgskontrolle und, wie die Auswahl der Testinstrumente das Ergebnis beeinflusst. Zusammenfassend wird von neuropsychologischer Sicht ein selektiver und individueller operativer Zugang präferiert, der auf Anfallsfreiheit bei minimaler Schädigung funktionaler Gewebe oder Nervenbahnen abzielt. Kognition ist relevant für die Funktionalität im Alltag, und dessen sollte man sich bei der Wahl des operativen Zugangs gewahr sein.

Schlüsselwörter: Temporallappenepilepsie, Kognition, Epilepsiechirurgie, Operationsart, operativer Zugang

Conséquences cognitives des différentes voies d'abord chirurgicales dans l'épilepsie du lobe temporal

La chirurgie de l'épilepsie est une option thérapeutique très efficace pour les formes structurelles pharmacorésistantes. Rappelons toutefois que les épilepsies s'accompagnent très souvent de déficits cognitifs sur lesquels une opération peut avoir des effets aussi bien positifs que négatifs. Concernant la question de la voie d'abord à choisir pour un meilleur contrôle des crises, des méta-analyses montrent que les résections

**Published with the kind permission of John Libbey Eurotext. First published in Epileptic Disorders 2013; 15: 221-239*

plus étendues sont supérieures aux sélectives. Les résections étendues sont cependant associées à un plus grand risque d'ablation de tissus sains et encore fonctionnels, avec pour conséquence une aggravation proportionnelle du trouble cognitif. Ce passage en revue repose sur des publications parues sur une large période de temps avec des méthodes diagnostiques et chirurgicales changeantes, et se réfère en premier lieu aux expériences d'un seul centre de lutte contre l'épilepsie. Il compare les conséquences cognitives d'interventions standard et sélectives et traite des différentes voies d'abord chirurgicales lors d'opérations sélectives, d'autres facteurs sans lien avec l'opération, mais déterminants pour l'évolution cognitive postopératoire, et de questions plus méthodologiques sur la façon de vérifier le succès d'une opération et sur l'influence que peut avoir le choix des instruments sur le résultat. En résumé, on préfère d'un point de vue neuropsychologique une voie d'abord chirurgicale individuelle et sélective qui vise la disparition des crises tout en préservant au maximum les tissus et voies nerveuses fonctionnels. La cognition est un élément clé de la fonctionnalité au quotidien, il faut en être bien conscient au moment du choix de la voie d'abord chirurgical.

Mots clés : Epilepsie du lobe temporal, cognition, chirurgie de l'épilepsie, type d'opération, voie d'abord chirurgicale

The cognitive outcome of temporal lobe epilepsy surgery

Epilepsy surgery represents a very successful treatment option for patients with focal symptomatic epilepsies. Comparing surgical versus conservative medical treatment in 80 randomized patients with temporal lobe epilepsy, successful seizure control is achieved in 58% of operated versus 8% of medically treated patients in a twelve-month observation period [1]. This corresponds to what we found in our own non-randomized longitudinal 2 - 10 years follow-up study in 102 medically (12% seizure free) vs. 147 surgically (63% seizure free) treated patients with temporal lobe epilepsy (TLE) [2]. As a conclusion and without any further differentiation, about two thirds of the operated patients with TLE have the chance to become (permanently) seizure free [3].

Table 1: Cognition in TLE before and after surgery

	Preoperative impairments[a]			Postoperative changes (1 year)[b]				
Domain	***n***	**L TLE (%)**	**R TLE (%)**	***n***	**L TLE (%)**		**R TLE (%)**	
		impairment=x<m-1.5 SD			↓	↑	↓	↑
Verbal memory	732	69	46***	732	40	14***	27	29
Figural memory	716	49	59**	707	31	27	28	23
Attention	717	21	29*	709	11	36***	11	40***
Language	653	39	32	618	21	27	14	32***
Motor function	717	30	40	449	16	34***	16	37***
Visuo-construction	602	19	21	554	10	35***	13	31***
Vocabulary - IQ	591	8	11					
Atypical language dominance (IAT)	320	41	22***					

[a] χ^2 (note that the table displays % but that statistics were calculated for patient numbers).
[b] Wilcoxon Signed Ranks Test.
IAT: Intracarotid Amobarbital Test; L TLE: left temporal lobe epilepsy; R TLE: right temporal lobe epilepsy.
*$p<0.05$; **$p<0.01$; ***$p<0.00$; downward arrow=significant loss ($p<0.1$); upward arrow=significant gain ($p<0.1$).

Seizure control is definitely the primary aim of epilepsy surgery. Successful seizure control understandingly reduces behavioural and mood problems and it improves overall quality of life. However, apart from seizure control, brain surgery can have negative effects on cognition and behaviour resulting in impairments which quantitatively and qualitatively exceed those seen before surgery [4].

Table 1 provides a comprehensive overview of how frequently cognitive deficits and postoperative performance changes have been seen in a large cohort of 732 patients with temporal lobe epilepsy operated in Bonn in the time between 1989 and 2007 [5]. According to categorical test results (0 - 4 points according to standard deviations: 0 = severely impaired to 4 = above average with "3" representing average performance) 78% of the patients with chronic pharmacoresistant TLE suffer from significant cognitive impairment (values < 2) in either verbal memory, figural memory, or attention/executive functions already before surgery. Corresponding to the localization of the epileptogenic focus in brain regions relevant for memory processing, the most commonly affected domains in TLE are verbal and figural memory, followed by problems in language, attention, motor and visuo-constructive functions. Consistent with the literature, lateralization-dependent results are evident in regard to more frequent verbal memory impairment and atypical language dominance in left sided TLE, and in regard to impairments in figural memory and attention in right sided TLE. In addition to lateralization, factors like the time of epilepsy onset (during brain maturation or after), presence vs. absence and the type of the underlying lesion (e.g. neoplastic vs. developmental), patient variables like age, gender, education and last but not least medication and seizure situation differentially contribute to the cognitive capabilities seen in the individual patient. One year after surgery 65% of the 732 patients were completely seizure free, i.e. they had no single seizure nor aura. Applying 90% reliability of change indices (RCI), individually significant gains and losses in the assessed domains were evident in between 10 - 40% of the patients. According to **Table 1** major gains concern extratemporal non-memory functions. Losses are prominent in memory and here left temporal patients are more frequently affected than right temporal patients. Left temporal patients additionally worsen in regard to language functions which tend to improve after right sided surgery.

The findings in this large cohort of patients fit well with base rate estimates of expected gains and losses after temporal lobe surgery which have been published in a recent meta study on cognitive outcomes after TL surgery [6]. Summarizing 22 out of 193 evaluated studies which involved temporal lobe surgery and took RCI or standardized regression-based (SRB) change scores into consideration the pooled estimates of gains and losses for the assessed cognitive domains indicated a rate of 44% patients with verbal memory decline after left sided surgery as compared to 20% after right sided surgery. The gains for verbal memory were rare with 7% (left) versus 14% (right). Losses in figural memory were not different for left (15%) and right (10%) surgery. The total average rate of decline in language (naming) was 34%. As in the Bonn sample, benefits were found for executive functions after left surgery (loss 10%, gain 27%). The respective results for right sided surgery were 21% losses and 16% gains.

Summarizing the findings so far, TLE patients and those with left TLE in particular, bear an increased risk of cognitive decline in memory after temporal lobe surgery. In some patients improvement of cognitive functions is possible. The role of seizure control for the postoperative course of cognition is still a matter of debate. While Rebecca Rausch in her long term follow up study reported a progressive decline independent on seizure outcome, our own study indicated that further decline versus recovery depended on seizure control [2, 7]. Recent evidence from two other long term follow-up studies indicates a stable course of memory from two years after surgery [8, 9] .

Determinants of cognitive outcome after surgery

Two major factors determine the cognitive outcome of epilepsy and its treatment. The first and probably most predictive factor is the "functionality" of the brain areas which are affected by epilepsy and which are going to be resected [10, 11]. Closely connected to the question of "functionality" is the second factor, which addresses brain areas and functions not affected by epilepsy or surgery and which is called the patient's "mental reserve capacity" [12]. Dependent on the age of the patient, mental reserve capacities can help to compensate surgical defects. Functionality of the brain also appears to predict later seizure control [13]. Seizure control may be discussed as a third determinant of cognitive outcome. Here the principal idea is that of a release of functions due to control of epileptic dysfunction. However, up to now there is only sparse evidence from surgical studies which would support this assumption [2, 14].

Functional integrity of the affected and to-be-resected tissue and the reserve capacities are both reflected by baseline performance. Those with a better baseline performance are at greater risk to lose cognitive functions after surgery (functionality), but at the same time those with a better baseline performance will still have better performance after surgery than those with a poor baseline performance (reserve). This can be demonstrated by correlating the preoperative memory performance (total score: verbal + figural memory) of the large sample from **Table 1** (left and right-sided TLE patients) a) absolute postoperative memory ($r = 0.44$, $p = 0.000$) and b) loss over time calculated as the difference between pre- and postsurgical

performance scores (r = 0.60, p = 0.000).

Both, functionality and reserve capacity depend on the patient's age at the time of surgery. The critical phases of cerebral functional plasticity are the times of language acquisition (until age 6), puberty (until age 15), and then the time around 30 years, when reserve capacities and capabilities for compensation start to decline with aging [12]. Methods to estimate functional integrity and reserve capacity in addition to neuropsychological assessment are intracranially recorded event related potentials or nonlinear EEG measures of complexity [15 - 17], structural and functional imaging techniques [18], angiography with intracarotidal application of amobarbital, methohexital (brevital) or etomidate [19], and pre- or intra-operative electrocortical stimulation [20].

Selective surgical approaches versus standard anterior temporal lobectomy

The logical consequence from the previous section for epilepsy surgery is to remove what is necessary to control seizures, and to leave as much as possible functional tissue in order to preserve the patient's cognitive functions. According to a review on the quest of the optimal extent of resection in temporal lobe epilepsy dating back to 2008, no surgical approach seemed superior to others in regard to seizure control [21]. Six out of eight studies on selective surgery versus temporal lobe resections reported similar seizure outcomes, two reported better outcome with larger resection. This report has very recently been challenged by a meta study by Josephson et al. [22] who compared selective amygdalo-hippocampectomy and anterior temporal lobectomy across 15 studies and found an overall advantage of the larger resection in 13 studies (risk ratio 1.32, 95% confidence interval CI 1.12 - 1.57; p < 0.01). This study, however, did not address the question of whether one approach might be superior to the other in regard to cognitive outcome. According to the review by Schramm et al. 2008 [21] 11/14 studies reported that smaller as opposed to larger resections have a better cognitive outcome. Taking additionally the extent of the mesial resection into consideration 5/12 studies saw better seizure control with greater resections, 8/9 studies did not see a relation of the extent of the resection to neuropsychological outcome. A review provided in a study by Tanriverdi et al. in 2009 reported that 16/21 studies demonstrated better cognitive outcome after selective surgery as compared to 5/21 studies which showed no difference [14].

Within the recent 20 years surgery in temporal lobe epilepsy became increasingly selective since there were major improvements in high resolution structural and functional imaging with an increasing reliability of detecting subtle lesions like dysplasia or hippocampal sclerosis in mesial temporal lobe epilepsy (M-TLE). In its beginnings selective surgery depended on gross lesions and/or results from intracranial EEG recordings. In 1982, Wieser and Yasargil published a series of 27 patients (12 of them with mesial tumors, 13 with hints by stereo EEG, 2 with hints by surface EEG) which showed good seizure control, improved general intelligence and minor to no decline in verbal memory after selective amygdalo-hippocampectomy (SAH) as compared to large temporal lobe resections, which caused significant functional losses [23]. In 1993 Goldstein and Polkey reported that both surgical approaches cause similar decrease in delayed recall in logical memory but that ATL (anterior temporal lobectomy) in contrast to SAH produces more impairment in paired associate learning and immediate recall of visuo-spatial material [24]. A year before the same authors had made the observation that although traditional memory tests distinguished between selective surgery and en-bloc resections, memory measures more related to every day behaviour (Rivermead Behavioural Memory Test) did not [25].

For a long period of time selective surgery was performed exclusively at a few centres, but even with standard 2/3 resections only, it was possible to demonstrate that restriction of the lateral extent of the resection (< 3cm) [26], consideration of cortical sites eloquent for language or memory [27], and the pathological status (presence/absence of hippocampal pathology) [28] are decisive determinants of memory decline after surgery. In an earlier retrospective study by Wolf et al. performed in 1993 no different memory outcomes (RAVLT, WMS) were found taking the extent of mesial (>/< 2 cm) or lateral (>/< 4cm) resection into consideration. Instead a later age at seizure onset was decisive for a worse outcome [29].

The earlier studies performed in patients undergoing standard ATL already gave implicit hints that variations of surgery within the language dominant lateral temporal neo-cortex affect learning capability rather than delayed recall and that with the memory measures in use (mainly RAVLT, CVLT and WMS) the patients language capabilities must be taken into consideration to understand the memory impairments seen in TLE [30] (see also the discussion in the paragraph "Living in different test universes"). In the Ojemann and Dodrill study from 1985 [27], 80% of the memory outcomes as assessed by WMS could be predicted from the relationship between the resection and sites essential for naming, encoding or memory storage as identified by electrical stimulation mapping. This close relation of verbal memory and language indicates that preoperative determination of language sites can be used to protect against losses in either function [31, 32].

Differential cognitive sequels of surgery in temporo-mesial and temporo-lateral structures on different aspects of verbal learning and memory have been demonstrated by a study which compared cortical lesionectomy in patients with cortical temporal lobe le-

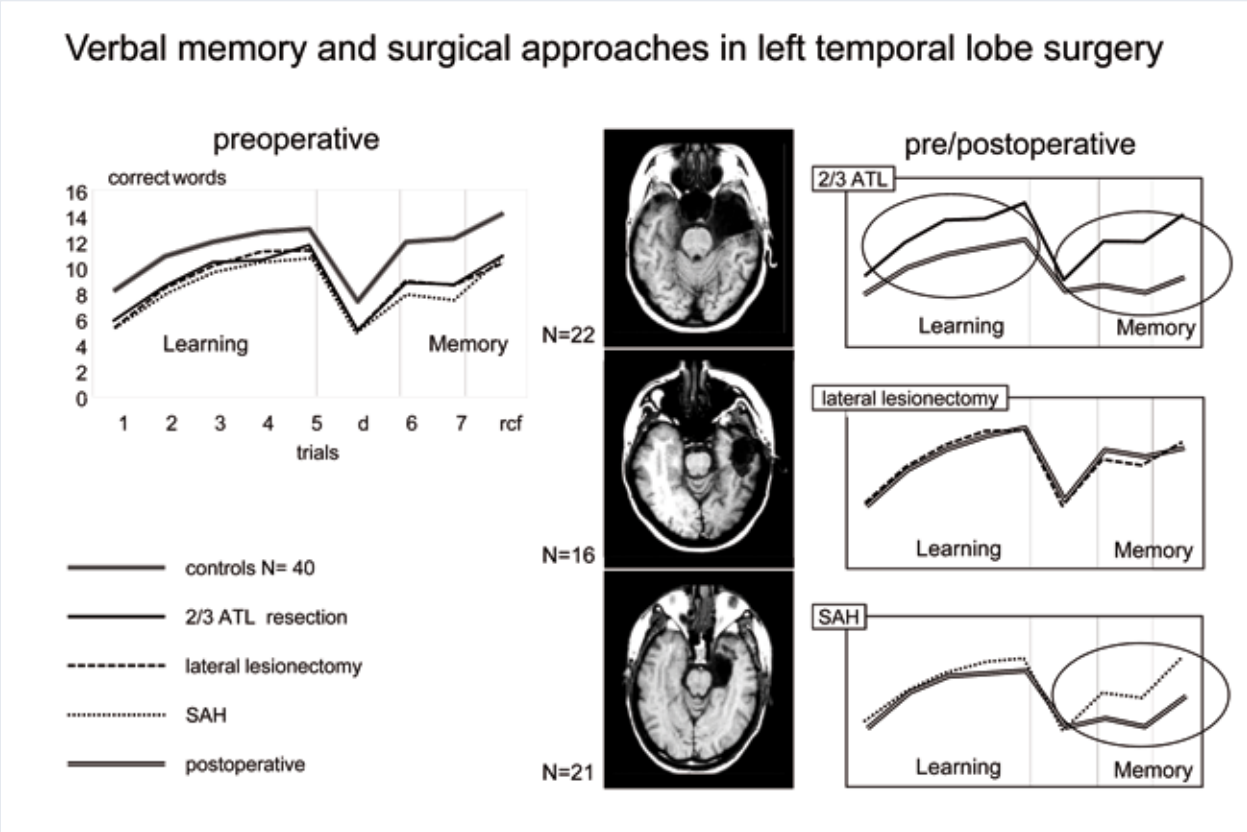


Figure 1. Pre- and postoperative verbal learning and memory (VLMT /German AVLT) in left temporal patients with hippocampal pathology who underwent ATL versus SAH, and in patients with lateral lesions who underwent cortical lesionectomy. Before surgery the three groups showed similarly impaired memory (left chart). Excellent outcome is seen after lesionectomy; long-term retrieval drops are seen after ATL and SAH; and learning drops after ATL. Verbal Learning and Memory Test: trials 1-5 = learning list A, d = recall of distraction list B, trial 6 = free recall list A directly after distraction, trial 7 = free delayed recall list A, rcf = recognition list A minus errors.

sions with SAH or ATL in patients with AHS as the sole pathology [33, 34] (**Figure 1**). This study was performed at a time when in Bonn selective surgery had become a new treatment option in mesial TLE. This allowed for the retrospective comparison of a group of M-TLE patients who, according to the new treatment guideline, underwent left sided SAH to a group of M-TLE patients who, according to the old guideline, had received left sided ATL including amygdalo-hippocampectomy. The third group with neocortical temporal lobe lesions and circumscribed lesionectomy not affecting the mesial structures served as another control in order to contrast cortical lesionectomy to cortical resection of non-lesional tissue in ATL. Consistent with the presence of left temporal lobe epilepsy, patients from all groups showed impaired verbal memory before surgery but they differed considerably in regard to postoperative memory outcome. Referring to average group data, least losses, i.e. unchanged performance, were seen after lesionectomy, SAH mainly caused a loss in long term memory aspects of verbal learning and memory, and ATL, in which unaffected neocortical tissues had been removed, additionally caused a significant loss in the short-term and working memory aspects of verbal learning and memory. The differential effects of left SAH and ATL on verbal learning and memory which we described in 1996 and 1997 were also seen in the longitudinal study published in 2003 which had follow-up intervals of 2 to 10 years and which comprised also some of the patients included in the early investigation [2]. Later, in 2005, LoGalbo et al. confirmed the negative impact of performing ATL on memory in patients with exclusive Ammon's horn sclerosis [35].

Since this time there have been several other studies comparing SAH or individually tailored temporal lobe surgery with ATL. In general selective surgery appears more favourable but this is not a consistent finding. Continuing with controlled studies, Renowden et al. found drops in memory after SAH and ATL but to a greater extent after en-bloc ATL. In addition non-memory functions increased to a greater extent after SAH [36]. Interestingly this group already noticed a larger than expected collateral damage in selective approach (trans-sylvian, trans-temporal), this being an issue which will be dealt with later in greater detail.

In a multicenter study from 1997 [37] which evaluated 71 successfully operated and seizure free patients, the memory outcomes of ATL (performed in Montreal,

Canada), lesional neocorticectomy sparing amydgala and hippocampus (performed in Dublin, Ireland), and SAH sparing neocortex (performed in Zürich, Switzerland) were compared. Unfortunately, this study considered only postoperative performance in verbal and figural list learning and in addition the surgical procedures appeared less distinctive than planned. The results indicated impairments in patients as compared to controls independent of resection types, lateralization effects (more for verbal than figural materials), and no advantage of one type of surgery over another could be discerned. Size of mesial removal did not have a differential effect on postoperative memory. The findings were rated as unexpected but one should keep in mind that the evaluation did not take baseline differences into consideration nor change over time.

Pauli et al. 1999 [38] compared left ATL, tailored temporolateral resections, and SAH and found that sparing neocortex in the comparison of SAH and ATL resulted in better memory outcome as did sparing hippocampus in tailored surgery as compared to SAH or ATL.

In a review of 321 patients operated in Bonn, Clusmann et al. concluded on the basis of gross categorical cognitive performance measures that limited resections as compared to standard ATL resulted in better outcome of attention, verbal memory, and a compound measure of cognitive performance [39].

Morino et al. [40] demonstrated better preserved memory function after transsylvian SAH as compared to ATL and Paglioli et al. [41] reported greater postoperative improvements after left SAH as opposed to left ATL. Alpherts et al. [42] showed that tailored resections caused additional problems in attention and working memory whereas ATL, dependent on the extent of the resection of the superior temporal gyrus, caused greater problems in regard to verbal intelligence and verbal comprehension.

A more recent study from the Montreal group [14] compared large samples of patients who underwent left/right cortectomy including AH (ATL, n = 123) to selective AH (n = 133). The findings indicate that general intelligence increased after epilepsy surgery, but that verbal IQ was negatively affected by left SAH. Verbal memory declined and nonverbal memory improved after left sided surgery. Nonverbal memory decreased after right ATL. In addition later surgery was associated with poorer memory, and seizure freedom was associated with better memory. Interestingly in this study immediate logical memory recall significantly decreased after left sided ATL, whereas delayed logical memory recall was similarly affected by both approaches in left sided surgery. This would be in line with what has been discussed before, that left neocortical resections affect learning parameters more than left mesial resections and that left mesial resections in both approaches similarly affect delayed memory parameters.

Resection versus sparing nonaffected tissue

In concluding the neuropsychological findings on selective surgery versus ATL there is a clear vote for doing more individual surgery. From a neuropsychological point of view the functional integrity of the to-be-resected brain tissue and thus the question of sacrificing versus preservation of functional tissue appears of major importance for the cognitive losses observed after surgery [10, 43, 44].

The evaluation of the impact of the resection of non-lesional tissue, however, is not that easy since in 2/3 standard temporal lobe surgery and even more in selective surgery it is very difficult to disentangle the proportion of functional and lesional/epileptogenic tissues in regard to cognitive outcome. Prospective variation of the resection of non-lesional tissue requires clinical and ethical justification which is virtually unavailable. The negative effects of resection of unaffected lateral cortex in ATL performed in patients with AHS as the sole pathology have been reported in the previous section [12, 35]. In contrast to this, surgery which is confined to neocortical temporal lobe lesions appeared to have a very good cognitive outcome.

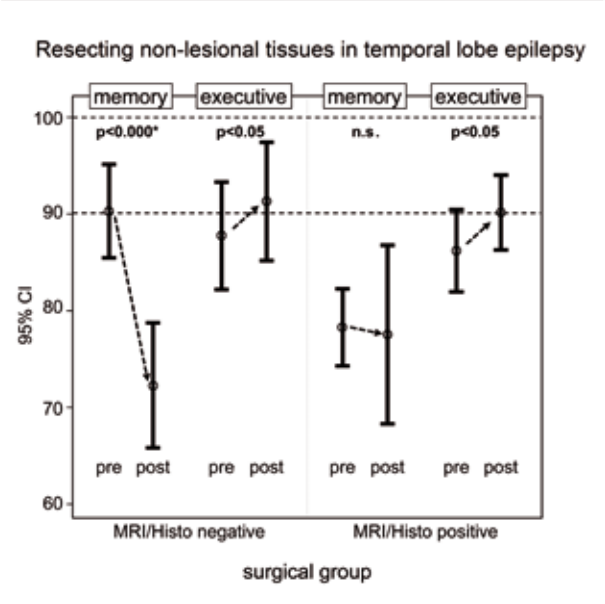


Figure 2. Pre- to postoperative changes in a combined memory (verbal/nonverbal: VLMT German AVLT, DCS-R) and executive score (letter cancellation/verbal fluency) in 10 left and 5 right resected patients with MRI and histopathologically negative temporal lobe epilepsy versus 15 matched lesional controls. Note the group difference in memory disfavouring lesional patients at baseline, the highly significant drop in memory in non-lesional patients, and the similar memory performance in both groups after surgery. Non-memory functions tend to improve in both groups, which may by part be due to a practice effect.

Very recently Hamberger demonstrated that resection of a structurally intact hippocampus results in a loss in visual naming ability despite preoperative mapping of the cortical naming sites [45].

As a proof of the principle that resection of presumably unaffected brain tissue worsens the cognitive outcome in temporal lobe epilepsy, we recently contrasted the memory outcomes after temporal lobe surgery in 15 MRI and histopathologically negative patients with those obtained in 15 pairwise matched patients with MRI and histopathologically proven lesions. Matching considered clinical (e.g. side & site and type of surgery, onset and duration of epilepsy) and neuropsychological performance other than memory (e.g. IQ, attention). As for the question of whether the resected tissues were involved in epilepsy and whether it could be suggested to be not affected it is important to note that 12/15 non-lesional patients showed no postoperative response in regard to seizures. It was hypothesized that preoperative differences in memory outcome should reveal the impact of the lesion on memory whereas the postoperative differences should reveal the impact of resection of non-lesional tissues on memory. The results impressively showed that memory in the truly non-lesional TLE patients is mostly unimpaired before surgery and that memory after surgery drops to the postoperative level seen also in lesioned patients after surgery [46] (**Figure 2**).

How selective is selective surgery?

Selective amygdalo-hippocampectomy aims at the defined resection of pathological mesial brain tissue whilst preserving nonaffected lateral cortex which, to a varying degree, is included in standard ATL. However, selectivity of TLE surgery has its limits in that it can cause collateral neocortical damage due to the surgical approach. In this regard we demonstrated that damage of neocortical tissues adjacent to the transsylvian approach must be considered as a decisive determinant of postoperative decline in the more neocortical aspects of verbal learning and memory (learning, short term and working memory). This observation was made independent of side of surgery. An effect of the side of surgery became evident only with regard to a measure of verbal long term consolidation (verbal delayed recall) which was affected to a greater extent by left sided surgery. The size of the mesial resection, negatively assessed by measurement of the residual hippocampus after surgery, was of no relevance for outcome in verbal learning or memory [47]. With this study we identified one of the possible reasons for inconsistent memory outcomes reported by studies comparing surgical approaches in the literature.

Another factor may be seen in the dissection versus preservation of fibre tracts. At present, there are three major approaches to the mesial structures in selective AH. These are the trans-sylvian, trans-cortical/trans-temporal, and sub-temporal approach. The trans-sylvian approach can affect the superior temporal gyrus and the adjacent frontal lobe, the trans-temporal approach affects the middle temporal gyrus, and the sub-temporal approach the inferior temporal gyrus. Another difference of these approaches is whether the temporal stem, which connects the temporal lobe to frontal lobe structures, is transsected (trans-sylvian approach) or spared (trans- and sub-temporal approaches). In 1978, Horel already discussed the potential role of the temporal stem in the appearance of amnesia when comparing lesional models of amnesia in humans and animals [48].

Comparing trans-sylvian and trans-cortical surgery in a randomized trial on 80 operated patients we did not find a different outcome in regard to memory but better postoperative recovery of executive functions in the trans-temporal approach [49]. We were surprised to find no difference for learning and memory but in the light of what is discussed later on it cannot be excluded that the memory test in use (German AVLT) missed the effects.

Very positive cognitive outcomes, i.e. almost no memory decline if not improvements, have been reported in two studies on SAH using a sub-temporal ap-

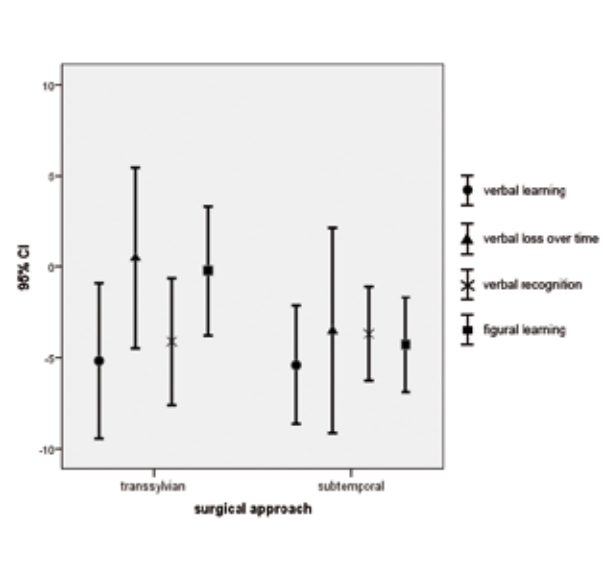


Figure 3. Verbal (VLMT: German AVLT) and figural memory (DCS-R) outcome as a function of surgical approach (transsylvian vs. subtemporal). are displayed. The figure displays difference scores (post – preop. standard values one SD = 10, negative values are losses, positive values gains) for verbal learning, memory (loss), and recognition and for figural learning and does not differentiate for the side of surgery. It demonstrates, however, the comparable negative effects of the approaches on verbal and the differential effect on figural learning which deteriorated particularly after subtemporal surgery.

proach [50, 51]. Takaya et al. in a third study, published in Brain 2008 [52], even found that memory as assessed with the Wechsler Memory Scale improved to a larger extent than attention after dominant side resections. At the same time increased glucose metabolism in extratemporal regions was observed. However, the latter observation was made in 7 patients only. Unfortunately, none of these studies had a control condition (another type of surgery), nor was the eventual effect of basal temporal lesions on language taken into consideration [53]. A study by Mikuni et al., which cared about the potential functional relevance of the basal language area focused only on memory [54]. In this study the basal language area, as defined via strip electrodes was spared by entering the temporal horn via the collateral sulcus and verbal memory was found to be improved after surgery. However, it should be kept in mind that all these studies were uncontrolled and that the Wechsler Memory Scale (WMS) was chosen for memory assessment at baseline and follow up without explicitly control for practice effects. The WMS is highly confounded with non-memory functions (IQ, language, executive functions) [55]. Thus it cannot be excluded that postoperative improvement of frontal lobe functioning, which is commonly observed after temporal lobe surgery, had a beneficial effect on performance in the WMS. Taking this into account we very recently compared cognitive outcomes in clinically and demographically matched patients who underwent subtemporal versus transsylvian surgery [56]. In this evaluation both surgical approaches caused a comparable decline in verbal learning and memory performance. Differential effects became evident in regard to decline in verbal recognition memory (more affected by left transsylvian SAH) as well as in verbal semantic fluency and figural memory (more affected by subtemporal SAH) (for memory outcomes independent on side of surgery see **Figure 3**). The findings were discussed to be probably due to the affection of the basal language area which is involved in lexical processing and the affection of the inferior temporal gyrus and ventral stream which have significant roles in visual perception, imagery, and memory [57, 58].

The temporal stem is not only preserved by the transcortical or sub-temporal approach but also by a surgery which approaches the mesial structures after removal of the tip of the temporal pole until the view to the mesial structures is made accessible. Comparing memory outcomes after left/right trans-sylvian SAH with those after temporal pole resections + AH in 97 postsurgically seizure-free patients, an interaction effect of material (verbal/figural) and side of surgery (left/right) was revealed [59]. In left sided surgeries, verbal memory outcome was better after the temporal pole resection + AH as compared to trans-sylvian SAH; in right sided surgeries figural memory outcome was better after the trans-sylvian approach as compared to the pole resection + AH. The results were discussed in terms of a different importance of the temporal stem and the temporal pole for verbal and figural memory processing respectively.

In concluding this section no single surgical approach can be discerned which, irrespective of seizure control, would be the safest for cognition. Dependent on the surgical approach different tissues and fibre tracts in the way or adjacent to the approach are at risk to become affected and this has consequences for cognition in the one or the other way.

Variation of the extent of the mesial hippocampal resection

In 1995, Wyler and colleagues published the first paper on a randomized variation of mesial resection length in patients who underwent ATL [60]. In that study a maximal mesial resection to the level of the superior colliculus led to a better outcome concerning seizure freedom (69%) in comparison to a smaller resection to the anterior edge of the cerebral peduncle (38%). No effect of the resection length on memory outcome (assessed by the California Verbal Learning Test, CVLT) was obtained. However, when hippocampal sclerosis was additionally taken into account, an adverse memory outcome was associated with the resection of a non-sclerotic left hippocampus. In contrast to the findings of Wyler et al., an early study by Katz et al. in 1989 [61] reported greater losses in Wechsler Memory Scale performance (percent retained) to be related to the extent of the medial resection. Similarly retention (%) of visual material was correlated to the medial extent of the resection of the right temporal lobe. Both studies did not account for the covariation of lateral resections. A study by Joo et al. in 2005 for example found a relation of verbal memory decline only to larger resection of the inferior and basal temporal gyrus in regression analysis [62]. The already mentioned study by Wolf et al. [29] did neither find a relation of the lateral nor of the mesial extent of the resection to memory outcome when patients were categorized into groups with larger versus smaller resections. In our own study on memory outcome after SAH as a function of collateral surgical damage, memory change was not correlated with hippocampal remnants as a negative indicator for the mesial extent of resection [47].

Thus from studies addressing mesial resection length there is no consistent result regarding the question of whether sparing of hippocampal tissue will cause better memory outcome or not. Taking this a premise we performed an analysis on a subgroup of patients recruited for a large multicenter randomized trial on mesial resection length [63]. This trial originally comprised all epilepsy patients from three centres in whom the hippocampus was resected independent of pathology and type of surgery. To evaluate memory outcome as a function of hippocampal resection length it was necessary to exclude possible alternative influences by different pathologies, different lateral resections, surgical approaches and combinations of these variables. Focussing thus on a homogeneous subgroup

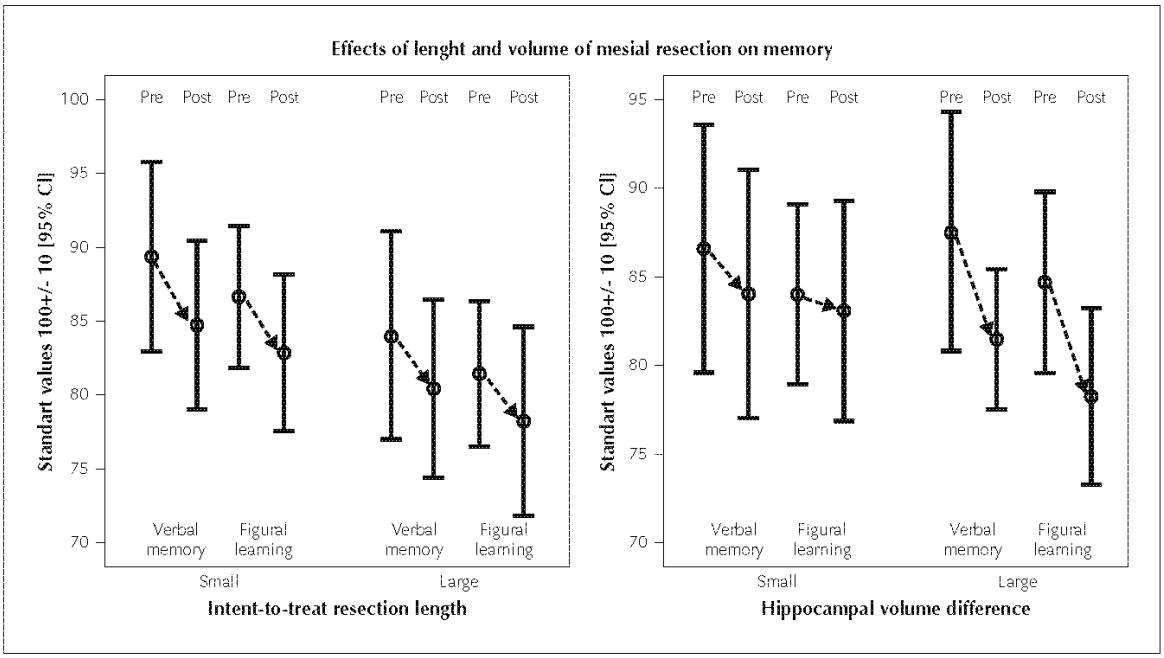


Figure 4. Verbal (VLMT: German AVLT) and figural memory (DCS-R) outcome in patients with left mesial temporal lobe epilepsy after selective amygdalo-hippocampectomy as a function of the intended hippocampal resection length (2.5 vs. 3.5 cm) and the resected hippocampal volume (median split). Scores represent standard scores with mean = 100 SD = 10.The resected volume which takes preoperative pathology into account but not the intended resection length is related to verbal and figural memory outcome.

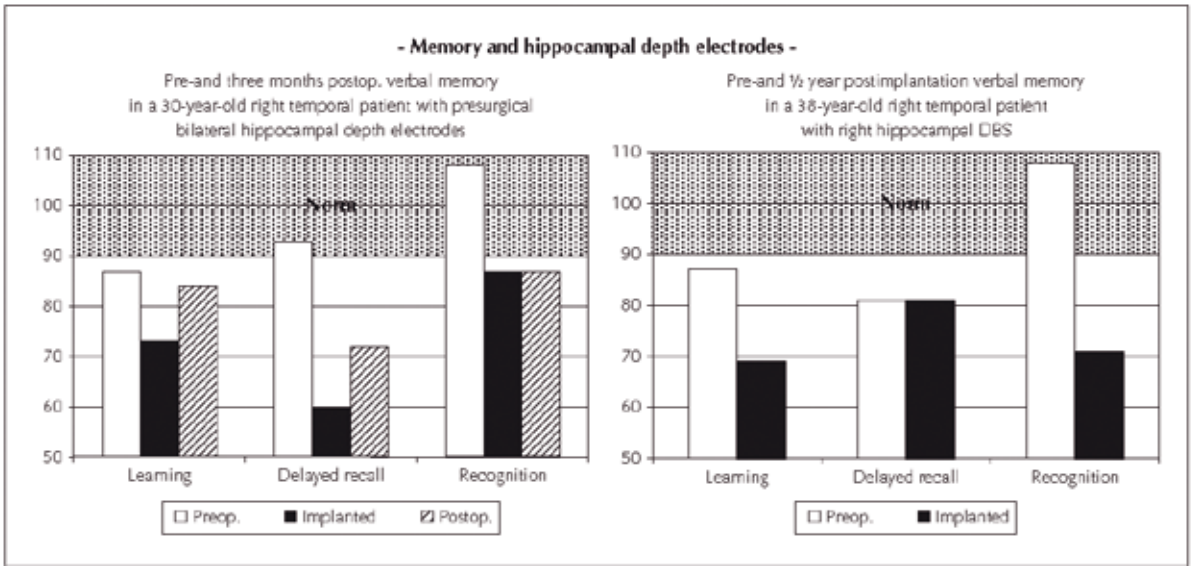


Figure 5. Left part: Impact of bilateral hippocampal depth electrodes and right selective amygdalo-hippocampectomy on verbal learning, memory, and recognition (VLMT: German AVLT: standardized values 100 ± 10) in a patient with right mesial temporal lobe epilepsy Right part: Effect of chronic depth electrode implantation and stimulation on verbal learning, memory, and recognition (standardized values 100 ± 10)in a patient with right mesial temporal lobe epilepsy.

of patients, who all had a mesial pathology and who all underwent selective surgery, the intent-to-treat mesial resection length (2.5 vs. 3.5 cm) which was determined under surgery using a ruler had no effect on seizure or memory outcome one year after surgery. However, when considering resected hippocampal volumes (MRI volumetry), verbal memory outcome was poorer after the resection of larger left hippocampal volumes and figural memory outcome was poorer with larger resected volumes on either side [64, 65]. **Figure 4** demonstrates the respective findings for the left temporal resected group. Similar to that of Wyler's randomized trial in ATL [60], the major message from this study in SAH was that consideration of resection length is irrelevant if the pathology at baseline is not being taken into consideration. Thus, large resection of an atrophied hippocampus will have lesser consequences than short resection of a non-atrophied hippocampus.

The statement that removal of functional hippocampal tissue matters is in line with Baxendale´s finding that shrinkage of the hippocampal remnant in the time after surgery is relevant for memory outcome [66] and it is also in line with recent findings on the dependency of memory outcomes on functionality of the posterior hippocampus as determined by functional MRI [66, 67].

In conclusion, we face the same situation in regard to the hippocampal resections as we have for temporal neocortical resections, i.e. postoperative decline of learning and memory mostly results from resection or dissection of nonaffected functional brain tissues.

In this regard the degree of preservation of functional tissue which can be achieved with radiosurgery may be of future interest. Radiosurgery claims to have a high spatial resolution and it aims at changing the intrinsic epileptic characteristics of the radiated tissue. First reports on the neuropsychological outcome appear optimistic [68, 69]. Comparably, the cognitive outcomes of deep brain stimulation will be of interest in the future, but it still needs to be established whether stimulation indeed preserves function or whether it interferes with the functionality of the stimulated area [70 - 72]. In addition, the possible effects of acute or chronic implantation of depth electrodes need to be systematically evaluated. For example, after right sided selective TLE surgery we have described negative effects of bilateral depth electrode implantation on verbal memory in right temporal lobe resected patients which were still evident at the three-month postoperative follow-up [73]. The left part of **Figure 5** displays verbal learning and memory of a 30-year-old female patient of this series who suffered from right temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Displayed are the standardized values of learning (sum across five learning trials), free recall after a 30 minutes delay, and recognition memory, at baseline, after implantation of bilateral depth electrodes (implanted posteriorly along the hippocampal axis), and postoperatively. The patient became seizure free. Following implantation, verbal memory significantly dropped in its long term memory aspects. After surgery the patient partly recovered from this impairment but did not reach baseline. At the one year follow-up, however, the effects of bilateral depth electrode implantation observed in the group of right temporal patients in 2002 was no longer present [74]. The right side of **Figure 5** displays verbal learning and memory performance of a patient who became seizure free due to right hippocampal deep brain stimulation. Displayed are the performances at baseline and 6 months after stimulation onset showing losses in verbal learning and recognition. In addition the error rate during learning and memory increased significantly (not displayed in the figure). These are examples not only of how a selective injury of the hippocampi affects memory performance but also examples of how differences in presurgical work up between centres (using depth electrode recordings or not) may affect cognitive outcome after surgery.

In a recent publication by Bowles [75] on different effects of sparing versus resecting the hippocampus a group of patients who underwent stereotactic amygdalo-hippocampectomy was contrasted to patients who received tailored surgery including the entorhinal cortex but not the hippocampus. The major aim of this study was to describe a double dissociation of impairment of recollection in hippocampectomized patients irrespective of the side of surgery versus impairment of familiarity judgements after removal of the entorhinal cortex. Unfortunately, no pre- to post data are presented and healthy subjects served as a reference. If this type of surgery represents an alternative to commonly used surgical approaches more detailed knowledge of neuropsychological outcomes under controlled conditions would highly be appreciated.

Surgery within the right non-dominant hemisphere

Up to now this review mainly addressed verbal learning and memory, and this focus can be discerned throughout the literature addressing memory in temporal lobe epilepsy. There is a good reason for this bias. Verbal memory in contrast to figural memory is quite regularly affected when the dominant temporal lobe and its substructures are concerned. Superficially, left-right hemispheric differences appear to be common sense, but in fact it is very difficult to determine specific right temporal pendants to what semantic and episodic verbal memory or language are for left temporal lobe epilepsies. The literature attributes deficits in figural, visual-spatial memory, object processing, allocentric object location, face memory, rhythm, and learning musical associations to right temporal lobe dysfunction [76]. Unfortunately, more experimental tests on object location which appear to show specific impairment in

right temporal lobe epilepsy [77] have not been elaborated or are too complex to be used in clinical practice. Some researchers demonstrated lateralization dependent impairment in visual spatial memory in already operated patients with temporal lobe epilepsy [78]. The value of these results for monitoring surgery is difficult to determine since the pathological condition before surgery is not taken into consideration. Similarly difficult to rate are studies which show differences of performances in right temporal patients when compared to healthy subjects but not to left temporal patients [76].

Standard tests of figural and visual spatial memory only partially show the expected differences between left and right temporal lobe epilepsies [79 - 81]. More often they fail to show differences [82 - 84] or they require different evaluations to gain specificity [85]. And even when a differentiation of right temporal lobe dysfunction before surgery seems possible (see **Table 1**), the tests do not necessarily succeed in monitoring the effects of epilepsy surgery within the right temporal lobes (see **Table 1**) [86]. Two of the rare studies which demonstrated double dissociated surgical outcome (left/right verbal/figural) have already been cited [59, 61]. Right temporal lobe surgery, and this is often overseen, does cause decline in verbal and in figural memory as well. Summing up losses in either verbal or figural memory, 45% of 365 right resected patients in our series (see **Table 1**), showed a memory loss, 8% showed a loss in both performances. In the 351 left temporal resected patients 54% showed a loss either in verbal or figural memory and 16% lost in both. These numbers, although evaluated on the basis of gross test-wise categorizations, parallel the outcome reported on a test score level in our longitudinal study [2]. The fact that, different from left sided surgery, losses after right sided surgery are often balanced or outweighed by gains (see **Table 1**), easily leads to the erroneous conclusion that losses in this group can be neglected.

Taken together it is difficult to reliably relate figural/spatial memory performance to the right temporal lobe or the right mesial structures, and it seems even more difficult to demonstrate specific impairments due to right sided surgery. For left/right temporal differences in verbal memory we recently concluded from the life time perspective that these become evident only in the mature and not yet aged brain [87]. Figural memory appears differentially organized than verbal memory. This is indicated by observations made with "crowding" or the "suppression" of figural-visual memory in the presence of atypical language dominance and the differential impact of lateralized epilepsies on material specific memory in men and women [12, 88]. Similar effects on language functions have not yet been described. When discussing the "crowding" effect in 1994 we suggested that it would be better to speak of two hemisphere-specific styles of information processing rather than of material specificity. Material specific tasks represent an expression and not an equivalent of the respective type of information processing [88]. In this respect, Michael Saling in 2009 made the statement that hemispheric lateralization is task rather than material specific [76].

Taking into account the large number of left and right temporal patients who are not left dominant for language (see **Table 1**) it comes as no surprise that lateralization via material-specific memory testing often fails. This is particularly true for atypical language dominance in left temporal lobe epilepsies which, due to "plasticity", often show unimpaired verbal and "unexpected" figural memory impairment. One reason why right temporal patients often do not show the expected impairment is verbalization of the non-verbal material. Verbalization almost always interferes with (or supports?) figural/visual spatial memory assessment and this needs to be controlled either by choosing abstract and hard-to–be-verbalized material or by increasing the complexity of the material in such a way that verbal memory must fail to compensate for the impairment [85].

As a more general consideration one may discuss whether the concept of a defined test and testing itself rather refers to left hemisphere function, i.e. reasoning, to allow a grip on right hemisphere functions. Thus identifying and assessing right hemisphere functions remains a challenge.

Living in a different test universe

The discussion in the previous section demonstrates that neuropsychological assessment like other diagnostic tools opens a window and allows a view on the nature of cognitive impairments in epilepsy and after epilepsy surgery. However, neuropsychological evaluation much depends on the tests in use. As demonstrated already by Jones-Gotman in 1993 different epilepsy centres use different tests or test batteries [89] and recent reviews suggest that things have not changed since then. At best one can make recommendations as to which tests should be used for the neuropsychological assessment in epilepsy patients. A recent evaluation of which tests are currently used in epilepsy centres in German speaking countries showed that over 200 different tools were in use and that there is at best some common sense on which functional domains need to be addressed [90].

Hence, discussing the outcomes of epilepsy surgery and of different surgical approaches also requires a discussion of the tests in use and their psychometric features. Focusing on memory tests in temporal lobe epilepsy, different tests appear to have different sensitivity and specificity in regard to differentially lateralized and localized temporal lobe lesions and epilepsies [91]. A comparison of the Logical Memory subtest from the WMS-R, the California Verbal Learning Test and the Verbal Learning and Memory Test showed that although the three tests provided overlapping indicators for

Tabelle 2: Correlations between verbal memory tests and tests on IQ, executive, and language functions (only statistically significant results are displayed).

		Vocabulary	WAIS-R IQ	Digits	Speed	Flexibility	Similarities	Compre-hension	Fluency	Naming
VLMT total learning	r sig.	NS	0.444** 0.002	0.417** 0.001	0.268* 0.040	NS	0.316* 0.041	0.419** 0.002	0.493** 0.000	NS
VLMT delayed free recall	r sig.	NS	0.348* 0.015	NS	NS	NS	NS	0.402** 0.003	NS	0.299* 0.035
VLMT loss over time	r sig.	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
VLMT recognition	r sig.	NS	0.534** 0.000	NS	NS	NS	0.347* 0.024	0.534** 0.000	0.306* 0.018	0.352* 0.012
CVLT total learning	r sig.	0.295* 0.044	0.424** 0.003	0.391** 0.002	0.342** 0.008	0.388** 0.003	0.431** 0.004	0.407** 0.003	0.516** 0	0.410** 0.003
CVLT delay free recall	r sig.	0.317* 0.030	0.474** 0.001	0.324* 0.011	0.470** 0.000	0.423** 0.001	0.393** 0.010	0.562** 0.000	0.554** 0.000	0.463** 0.001
CVLT loss over time	r sig.	NS	NS	NS	0.372** 0.004	NS	NS	0.400** 0.004	0.340** 0.009	0.292* 0.04
CVLT recognition	r sig.	NS	NS	NS	NS	0.296* 0.026	NS	NS	NS	NS
Logical Memory I	P sig.	0.329* 0.024	0.331* 0.022	NS	NS	0.376** 0.004	0.404** 0.008	NS	0.268* 0.040	0.369** 0.008
Logical Memory II	P sig.	0.298* 0.042	0.356* 0.013	0.371** 0.003	NS	0.307* 0.020	0.387* 0.011	0.299* 0.033	0.258* 0.049	0.503** 0.000

VLMT: German AVLT; CVLT: California Verbal Learning Test; WMS: Wechsler Memory Scale; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale reviced; NS = not significant; r: correlation coefficient; sig: significance level. ** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed); *Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

temporal lobe epilepsy or a mesial pathology, they can hardly be exchanged [92]. The tests addressed different aspects of semantic processing and memory organization, and thus are differentially sensitive to performance and impairments in non-memory domains. This is indicated by the different correlations of the three memory tests non-memory functions which are reported in **Table 2**. Confounding memory testing by demands on language, attention, intelligence, ordering, or semantic memory can easily bias the findings such that specific temporal or temporo-mesial memory impairments are missed or that the test picks up impairments in extratemporal executive functions, semantic memory, and language functions (comprehension, fluency). Postoperatively, for example the often observed improvements in executive functions can support short term and working memory which can compensate for additional problems with long term retention. Thus study results obtained with different tests must be compared with great caution.

Centres differ not only with regard to the neuropsychological tests in use. For example, we compared baseline and outcome data obtained with the same tests at different surgical centres (Zürich, Freiburg, Berlin) and a highly significant centre effect was obtained in each case [4]. Different factors may contribute to centre effects and centre effects should be controlled for when comparing or merging data from different centres. The recruited patients may differ (collection bias); presurgical diagnoses may differ (drug withdrawal, provoked seizures, subdural or dept electrodes); and patients may or may not have been taken on the postoperative drug schedule already preoperatively. Additional scientifically motivated neuropsychological evaluations (e.g. in fMRI or EEG/ERP studies) might interfere with routine neuropsychological testing. In addition there is not yet full consensus on interpretation of imaging and neuropathological data, neurologist/patients may be willing to take different risks to refer patients to surgery, or surgeons may follow their individual approaches. The list can be continued but the major message is that neuropsychologists (not exclusively) are very likely biased by their own view and procedures, and that greater exchange and a common language are essential to achieve further progress to discern the best treatment for the individual patient with pharmacoresistant epilepsy.

Does memory impairment matter?

In the sections before it has been shown that patients undergoing epilepsy surgery have an increased risk of additional memory impairment after surgery and it was the explicit task of this manuscript to discuss whether different individual and selective surgical approaches can preserve the patients cognitive capabilities better than extended standard resections. The answer is yes, but it is a legitimate question to neuropsychologists, whether such, in part fine graded differences in memory outcome which were assessed with sophisticated tests in a laboratory, have any relevance for the patient who in the first line wants to become seizure free.

In this regard it has been demonstrated that patients are in part willing to risk some cognitive decline in the prospect of becoming seizure free [93, 94]. In our longitudinal study we spoke from the so called double losers when patients in the long run do not get seizure free and in addition experience significant memory decline [2]. Out of the group of 732 TLE patients displayed in **Table 1** about 15% belong to this group (verbal memory decline > 2 SD). Including also non seizure-free patients with milder losses (decline > 1 SD) the group increases to 37%. Langfitt et al. in his long-term follow up study published in 2007 identified the group of double losers (8% only) as being at a particular risk to loose in quality of life over time [94].

Dependent on its etiology, chronic epilepsy does not necessarily cause mental decline. Temporal lobe surgery in contrast often does, and there is the legitimate fear that every additional loss poses an increased risk of later acceleration of mental/memory decline with normal or even pathological aging [95].

One may take into consideration that patients with long lasting epilepsies, particularly when starting early, have adapted to the impairment and will most likely not be dominantly involved in domains in which they will fail because of their impairments. This is positive and may in addition inoculate to additional damage in the already affected domains. This does not, however, mean that the patients' performance nevertheless ranges considerably below that of healthy subjects, and it furthermore does not mean that the patients are unaware of their impairments and that they do not suffer from these. Contrary to what one may expect, a study addressing the performance and complaint relationship showed that lower demands were not associated with less but with stronger subjective complaints [96]. Other studies indicate that there is no reliable relation between subjective complaints and memory performance and that complaints about memory problems after surgery should better be considered as a marker for depression [97, 98]. Different findings and positions on the ecological validity issue show that more research and presumably also more reliable ways for the assessment of the consequences of memory impairment and loss on everyday functioning in TLE are needed. Anyway, quality of life questionnaires do not appear to be sufficient.

For the memory tests we use, we have demonstrated that they not only have clinical but also ecological validity [99]. In addition, we were repeatedly able to demonstrate relations between surgical memory outcome and psychosocial socioeconomic outcome [2, 100]. Thus, memory impairment and change in memory do matter.

Summary

Surgery is a very successful treatment option for pharmacoresistant temporal lobe epilepsy but 30% to 50% of the surgery patients face the risk of additional postoperative memory impairment. The patients' mental reserve capacities at baseline, seizure outcome, and most importantly, the functional integrity of the to-be-resected brain tissues are major determinants of the surgical cognitive outcome. There is now converging evidence that individually tailored and standard selective surgical approaches have a superior functional outcome as compared to extended standard anterior temporal lobectomy (including mesial structures). However, even with selective approaches collateral grey and white matter damage must be considered. Whether cognitive losses can be further reduced by superselective treatments like radiosurgery or deep brain stimulation has to be determined in the future.

As already mentioned before this review has a focus on experiences, developments, and observations mainly made in one center in Bonn/Germany over a period of more than 20 years and it is referenced accordingly. It is well understood that different views are possible and an ongoing discourse and initiation of additional studies is highly appreciated.

A major concern was to demonstrate what neuropsychology can do to contribute to improvements of surgical outcomes. Quality and outcome control, however, require instruments which reliably reflect the patient's functionality at baseline and the intervention related performance change as well. A consensus regarding assessments is required to enable better comparison and communication across centres [101, 102, 90]. In addition, more valid measures than quality of life questionnaires or depression inventories are needed for assessing the patients every day functioning [103]. Finally, the long-term consequences of (additional) cognitive impairments for the developing and aging brain are to be determined in more detail as well as the role of uncontrolled seizures, interictal epileptic activity, and antiepileptic treatment for cognitive outcomes.

References

1. *Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. N Engl J Med 2001; 345: 311-318*
2. *Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S et al. Chronic epilepsy and cognition: A longitudinal study in temporal lobe epilepsy. Ann Neurol 2003; 54: 425-432*
3. *Tellez-Zenteno JF, Hernandez Ronquillo L, Moien-Afshari F, Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Epilepsy Res 2010; 89: 310-318*
4. *Helmstaedter C. Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. Epilepsy Behav 2004; 5: S45-S55*
5. *Helmstaedter C, Schramm J, Elger CE. 15 years epilepsy surgery in Bonn: cognitive and seizure outcome. Epilepsia 2007; 48: 14*
6. *Sherman EM, Wiebe S, Fay-McClymont TB et al. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: Systematic review and pooled estimates. Epilepsia 2011; 52: 857-869*
7. *Rausch R, Kraemer S, Pietras CJ et al. Early and late cognitive changes following temporal lobe surgery for epilepsy. Neurology 2003; 60: 951-959*
8. *Alpherts WC, Vermeulen J, van Rijen PC et al. Verbal memory decline after temporal epilepsy surgery: A 6-year multiple assessments follow-up study. Neurology 2006; 67: 626-631*
9. *Andersson-Roswall L, Engman E, Samuelsson H, Malmgren K. Cognitive outcome 10 years after temporal lobe epilepsy surgery: a prospective controlled study. Neurology 2010; 74: 1977-1985*
10. *Chelune GJ. Hippocampal adequacy versus functional reserve: Predicting memory functions following temporal lobectomy. Arch Clin Neuropsychol 1995; 10: 413-432*
11. *Stroup E, Langfitt J, Berg M et al. Predicting verbal memory decline following anterior temporal lobectomy (ATL). Neurology 2003; 60: 1266-1273*
12. *Helmstaedter C, Kurthen M, Elger CE. Sex differences in material-specific cognitive functions related to language dominance: an intracarotid amobarbital study in left temporal lobe epilepsy. Laterality 1999; 4: 51-63*
13. *Helmstaedter C. Assessment of cognitive function – Does it reveal the patients at risk? Epilepsia 2009; 50: 34*
14. *Tanriverdi T, Dudley RW, Hasan A et al. Memory outcome after temporal lobe epilepsy surgery: corticoamygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy. J Neurosurg 2010; 113: 1164-1175*
15. *Elger CE, Grunwald T, Lehnertz K et al. Human temporal lobe potentials in verbal learning and memory processes. Neuropsychologia 1997; 35: 657-667*
16. *Grunwald T, Lehnertz K, Helmstaedter C et al. Limbic ERPs predict verbal memory after left-sided hippocampectomy. Neuroreport 1998; 9: 3375-3378*
17. *Helmstaedter C, Lehnertz K, Widman G et al. Neuronal complexity loss in temporomesially recorded EEG predicts recall performance of incidentally learned material. Int J Psychophysiol 1998; 20: 365-375*
18. *Koepp MJ, Woermann FG. Imaging structure and function in refractory focal epilepsy. Lancet Neurol 2005; 4: 42-53*
19. *Buchtel HA, Passaro EA, Selwa LM et al. Sodium methohexital (brevital) as an anesthetic in the Wada test. Epilepsia 2002; 43: 1056-1061*
20. *Wellmer J, Weber C, Mende M et al. Multitask electrical stimulation for cortical language mapping: hints for necessity and economic mode of application. Epilepsia 2009; 50: 2267-2275*
21. *Schramm J. Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: A review. Epilepsia 2008; 49: 1296-1307*
22. *Josephson CB, Dykeman J, Fiest KM et al. Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery. Neurology 2013; 80: 1669-1676*
23. *Wieser HG, Yasargil MG. Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy. Surg Neurol 1982; 17: 445-457*
24. *Goldstein LH, Polkey CE. Short-term cognitive changes after unilateral temporal lobectomy or unilateral amygdalo-hippocampectomy for the relief of temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 135-140*

25. Goldstein LH, Polkey CE. Behavioural memory after temporal lobectomy or amygdalo-hippocampectomy. Br J Clin Psychol 1992; 31: 75-81
26. Helmstaedter C, Elger CE. Cognitive consequences of two-thirds anterior temporal lobectomy on verbal memory in 144 patients: a three-month follow-up study. Epilepsia 1996; 37: 171-180
27. Ojemann GA, Dodrill CB. Verbal memory deficits after left temporal lobectomy for epilepsy. Mechanism and intraoperative prediction. J Neurosurg 1985; 62: 101-107
28. Hermann BP, Wyler AR, Somes G et al. Pathological status of the mesial temporal lobe predicts memory outcome from left anterior temporal lobectomy. Neurosurgery 1992; 31: 652-656; discussion 6-7
29. Wolf RL, Ivnik RJ, Hirschorn KA et al. Neurocognitive efficiency following left temporal lobectomy: standard versus limited resection. J Neurosurg 1993; 79: 76-83
30. 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
31. Hamberger MJ. Cortical language mapping in epilepsy: a critical review. Neuropsychol Rev 2007; 17: 477-489
32. Hamberger MJ, Seidel WT, Goodman RR, McKhann GM, 2nd. Does cortical mapping protect naming if surgery includes hippocampal resection? Ann Neurol 2010; 67: 345-352
33. Helmstaedter C, Elger CE, Hufnagel A et al. Different effects of left anterior temporal lobectomy, selective amygdalohippocampectomy, and temporal cortical lesionectomy on verbal learning, memory, and recognition. J Epilepsy 1996; 9: 39-45
34. Helmstaedter C, Grunwald T, Lehnertz K et al. Differential involvement of left temporolateral and temporomesial structures in verbal declarative learning and memory: evidence from temporal lobe epilepsy. Brain Cogn 1997; 35: 110-131
35. LoGalbo A, Sawrie S, Roth DL et al. Verbal memory outcome in patients with normal preoperative verbal memory and left mesial temporal sclerosis. Epilepsy Behav 2005; 6: 337-341
36. Renowden SA, Matkovic Z, Adams CB et al. Selective amygdalohippocampectomy for hippocampal sclerosis: postoperative MR appearance. AJNR Am J Neuroradiol 1995; 16: 1855-1861
37. Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Olivier A et al. Learning and retention of words and designs following excision from medial or lateral temporal-lobe structures. Neuropsychologia 1997; 35: 963-973
38. Pauli E, Pickel S, Schulemann H et al. Neuropsychologic findings depending on the type of the resection in temporal lobe epilepsy. Adv Neurol 1999; 81: 371-377
39. Clusmann H, Schramm J, Kral T et al. Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. J Neurosurg 2002; 97: 1131-1141
40. Morino M, Uda T, Naito K et al. Comparison of neuropsychological outcomes after selective amygdalohippocampectomy versus anterior temporal lobectomy. Epilepsy Behav 2006; 9: 95-100
41. Paglioli E, Palmini A, Portuguez M et al. Seizure and memory outcome following temporal lobe surgery: Selective compared with nonselective approaches for hippocampal sclerosis. J Neurosurg 2006; 104: 70-78
42. Alpherts WC, Vermeulen J, van Rijen PC et al. Standard versus tailored left temporal lobe resections: Differences in cognitive outcome? Neuropsychologia 2008; 46: 455-460
43. Helmstaedter CA. Prediction of memory reserve capacity. Adv Neurol 1999; 81: 271-279
44. Stern Y. The concept of cognitive reserve: a catalyst for research. J Clin Exp Neuropsychol 2003; 25: 589-593
45. Hamberger MJ, Seidel WT, Goodman RR, McKhann GM, 2nd. Does cortical mapping protect naming if surgery includes hippocampal resection? Ann Neurol 2010; 67: 345-352
46. Helmstaedter C, Petzold I, Bien CG. The cognitive consequence of resecting nonlesional tissues in epilepsy surgery -- results from MRI- and histopathology-negative patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2011; 52: 1402-1408
47. Helmstaedter C, Van Roost D, Clusmann H et al. Collateral brain damage, a potential source of cognitive impairment after selective surgery for control of mesial temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 323-326
48. Horel JA. The neuroanatomy of amnesia. A critique of the hippocampal memory hypothesis. Brain 1978; 101: 403-445
49. Lutz MT, Clusmann H, Elger CE et al. Neuropsychological outcome after selective amygdalohippocampectomy with transsylvian versus transcortical approach: a randomized prospective clinical trial of surgery for temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2004; 45: 809-816
50. Hori T, Yamane F, Ochiai T et al. Subtemporal amygdalohippocampectomy prevents verbal memory impairment in the language-dominant hemisphere. Stereotact Funct Neurosurg 2003; 80: 18-21
51. Hori T, Yamane F, Ochiai T et al. Selective subtemporal amygdalohippocampectomy for refractory temporal lobe epilepsy: operative and neuropsychological outcomes. J Neurosurg 2007; 106: 134-141
52. Takaya S, Mikuni N, Mitsueda T et al. Improved cerebral function in mesial temporal lobe epilepsy after subtemporal amygdalohippocampectomy. Brain 2009; 132: 185-194
53. Trebuchon-Da Fonseca A, Guedj E, Alario FX et al. Brain regions underlying word finding difficulties in temporal lobe epilepsy. Brain 2009; 132: 2772-2784
54. Mikuni N, Miyamoto S, Ikeda A et al. Subtemporal hippocampectomy preserving the basal temporal language area for intractable mesial temporal lobe epilepsy: preliminary results. Epilepsia 2006; 47: 1347-1353
55. Helmstaedter C, Wietzke J, Lutz MT. Unique and shared validity of the "Wechsler logical memory test", the "California verbal learning test", and the "verbal learning and memory test" in patients with epilepsy. Epilepsy Res 2009; 87: 203-212
56. von Rhein B, Nelles M, Urbach H et al. Neuropsychological outcome after selective amygdalohippocampectomy: subtemporal versus transsylvian approach. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83: 887-893
57. Hamame CM, Vidal JR, Ossandon T et al. Reading the mind's eye: online detection of visuospatial working memory and visual imagery in the inferior temporal lobe. Neuroimage 2012; 59: 872-879
58. Hitomi T, Koubeissi MZ, Kaffashi F et al. Visual processing in the inferior temporal cortex: an intracranial event related potential study. Clin Neurophysiol 2013; 124: 164-170
59. Helmstaedter C, Richter S, Roske S et al. Differential effects of temporal pole resection with amygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy on material-specific memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2008; 49: 88-97
60. Wyler AR, Hermann BP, Somes G. Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized prospective study. Neurosurgery 1995; 37: 982-990; discussion 90-91
61. Katz A, Awad IA, Kong AK et al. Extent of resection in temporal lobectomy for epilepsy. II. Memory changes and neurologic complications. Epilepsia 1989; 30: 763-771
62. Joo EY, Han HJ, Lee EK et al. Resection extent versus postoperative outcomes of seizure and memory in mesial temporal lobe epilepsy. Seizure 2005; 14: 541-551

63. Schramm J, Lehmann TN, Zentner J et al. Randomized controlled trial of 2.5-cm versus 3.5-cm mesial temporal resection in temporal lobe epilepsy Part 1: intent-to-treat analysis. Acta Neurochir (Wien) 2011; 153: 209-219
64. Gross RE, Loring DW, Langfitt JT et al. Surgical controversies in the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: how to get there and what to do when you get there. Epilepsia 2008; 49: 497
65. Helmstaedter C, Roeske S, Kaaden S et al. Hippocampal resection length and memory outcome in selective epilepsy surgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; 82: 1375-1381
66. Baxendale SA, Thompson PJ, Kitchen ND. Postoperative hippocampal remnant shrinkage and memory decline: a dynamic process. Neurology 2000; 55: 243-249
67. Bonelli SB, Powell RH, Yogarajah M et al. Imaging memory in temporal lobe epilepsy: predicting the effects of temporal lobe resection. Brain 2010; 133: 1186-1199
68. Barbaro NM, Quigg M, Broshek DK et al. A multicenter, prospective pilot study of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: seizure response, adverse events, and verbal memory. Ann Neurol 2009; 65: 167-175
69. Bartolomei F, Hayashi M, Tamura M et al. Long-term efficacy of gamma knife radiosurgery in mesial temporal lobe epilepsy. Neurology 2008; 70: 1658-1663
70. Benabid AL, Minotti L, Koudsie A et al. Antiepileptic effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus (corpus luysi) in a case of medically intractable epilepsy caused by focal dysplasia: a 30-month follow-up: technical case report. Neurosurgery 2002; 50: 1385-1391; discussion 91-92
71. Boon P, Vonck K, De Herdt V et al. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2007; 48: 1551-1560
72. Velasco AL, Velasco F, Velasco M et al. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: a double-blind, long-term follow-up study. Epilepsia 2007; 48: 1895-1903
73. Gleissner U, Helmstaedter C, Schramm J, Elger CE. Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy: a study in 140 patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2002; 43: 87-95
74. Gleissner U, Helmstaedter C, Schramm T, Elger CE. Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy in patients with temporal lobe epilepsy: One-year follow-up. Epilepsia 2004; 45: 960-962
75. Bowles B, Crupi C, Pigott S et al. Double dissociation of selective recollection and familiarity impairments following two different surgical treatments for temporal-lobe epilepsy. Neuropsychologia 2010; 48: 2640-2647
76. Saling MM. Verbal memory in mesial temporal lobe epilepsy: beyond material specificity. Brain 2009; 132: 570-582
77. Abrahams S, Pickering A, Polkey CE, Morris RG. Spatial memory deficits in patients with unilateral damage to the right hippocampal formation. Neuropsychologia 1997; 35: 11-24
78. Smith ML, Milner B. Right hippocampal impairment in the recall of spatial location: encoding deficit or rapid forgetting? Neuropsychologia 1989; 27: 71-81
79. Hampstead BM, Lacey S, Ali S et al. Use of complex three-dimensional objects to assess visuospatial memory in healthy individuals and patients with unilateral amygdalohippocampectomy. Epilepsy Behav 2010; 18: 54-60
80. Helmstaedter C, Pohl C, Hufnagel A, Elger CE. Visual learning deficits in nonresected patients with right temporal lobe epilepsy. Cortex 1991; 27: 547-555
81. Piguet O, Saling MM, O'Shea MF et al. Rey figure distortions reflect nonverbal recall differences between right and left foci in unilateral temporal lobe epilepsy. Arch Clin Neuropsychol 1994; 9: 451-460
82. Barr W, Morrison C, Zaroff C, Devinsky O. Use of the Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R) in neuropsychological evaluation of epilepsy surgery candidates. Epilepsy Behav 2004; 5: 175-179
83. Barr WB, Chelune GJ, Hermann BP et al. The use of figural reproduction tests as measures of nonverbal memory in epilepsy surgery candidates. J Int Neuropsychol Soc 1997; 3: 435-443
84. McConley R, Martin R, Palmer CA et al. Rey Osterrieth complex figure test spatial and figural scoring: relations to seizure focus and hippocampal pathology in patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsy Behav 2008; 13: 174-177
85. Helmstaedter C, Pohl C, Elger CE. Relations between verbal and nonverbal memory performance: evidence of confounding effects particularly in patients with right temporal lobe epilepsy. Cortex 1995; 31: 345-355
86. Gleissner U, Helmstaedter C, Elger CE. Right hippocampal contribution to visual memory: a presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65: 665-669
87. Helmstaedter C, Elger CE. Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease? Brain 2009; 132: 2822-2830
88. Helmstaedter C, Kurthen M, Linke DB, Elger CE. Right hemisphere restitution of language and memory functions in right hemisphere language-dominant patients with left temporal lobe epilepsy. Brain 1994; 117: 729-737
89. Jones-Gotman M, Smith ML, Zatorre RJ. Neuropsychological testing for localizing and lateralizing the epileptogenic region. In: Engel J (ed): Surgical Treatment of the Epilepsies. New York: Raven Press, 1993: 245-262
90. Witt JA, Helmstaedter C. Neuropsychology in epilepsy. Fortschr Neurol Psychiatr 2009; 77: 691-698
91. Loring DW, Strauss E, Hermann BP et al. Differential neuropsychological test sensitivity to left temporal lobe epilepsy. J Int Neuropsychol Soc 2008; 14: 394-400
92. Helmstaedter C, Wietzke J, Lutz MT. Unique and shared validity of the "Wechsler logical memory test", the "California verbal learning test", and the "verbal learning and memory test" in patients with epilepsy. Epilepsy Res 2009; 87: 203-212
93. Helmstaedter C. Temporal lobe resection – Does the prospect of seizure freedom outweigh the cognitive risks? Nat Clin Pract Neurol 2008; 4: 66-67
94. Langfitt JT, Westerveld M, Hamberger MJ et al. Worsening of quality of life after epilepsy surgery: effect of seizures and memory decline. Neurology 2007; 68: 1988-1994
95. Helmstaedter C, Reuber M, Elger CC. Interaction of cognitive aging and memory deficits related to epilepsy surgery. Ann Neurol 2002; 52: 89-94
96. Gleissner U, Helmstaedter C, Quiske A, Elger CE. The performance-complaint relationship in patients with epilepsy: a matter of daily demands? Epilepsy Res 1998; 32: 401-409
97. Baxendale S, Thompson P. Defining meaningful postoperative change in epilepsy surgery patients: measuring the unmeasurable? Epilepsy Behav 2005; 6: 207-211
98. Sawrie SM, Martin RC, Kuzniecky R et al. Subjective versus objective memory change after temporal lobe epilepsy surgery. Neurology 1999; 53: 1511-1517
99. Helmstaedter C, Hauff M, Elger CE. Ecological validity of list-learning tests and self-reported memory in healthy individuals and those with temporal lobe epilepsy. J Clin Exp Neuropsychol 1998; 20: 365-375

100. *Lendt M, Helmstaedter C, Elger CE. Pre- and postoperative socioeconomic development of 151 patients with focal epilepsies. Epilepsia 1997; 38: 1330-1337*
101. *Helmstaedter C, Witt JA. Clinical neuropsychology in epilepsy: theoretical and practical issues. Handbook of clinical neurology 2012; 107: 437-459*
102. *Witt JA, Bodner T, Bruckner K et al. Is there a common basis for establishing guidelines for the neuropsychological assessment in epilepsy? A survey across German epilepsy centres. Epilepsia 2009; 50: 45*
103. *Helmstaedter C, Droge F, Witt JA. "Activities of Daily Living" in epilepsy – a worthwhile diagnostic supplement? Eur J Neurol 2011; 18: 172*

Address for correspondence:
Prof. Dr. Christoph Helmstaedter (Dipl. Psych.)
Department of Epileptology, University of Bonn
Sigmund Freud Str. 25
D 53105 Bonn
Tel. 0049 228 287 16108
Fax 0049 229 287 90 16108
C.Helmstaedter@uni-bonn.de

Epilepsy: What can we Learn from Modern Network Theories?*

Cornelis Jan Stam
Department of Clinical Neurophysiology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Summary

The clinical neurophysiology of epilepsy has recently witnessed several interesting new developments such as the discovery of high frequency oscillations, the use of MEG virtual sensors, and graph theoretical approaches to epileptic brain networks. This short review introduces the reader into some of the basic concepts of modern network theory and their application to brain networks. Epilepsy is shown to be characterized by two changes in network organization: (i) a shift from global to local connectivity (hyperregular networks), in the interictal as well as the ictal state; (ii) the presence of local pathological hubs in the vicinity of the actual epileptic focus. The pathological hub is suggested to be the gatekeeper between local and global brain networks, and could be an interesting target for improved diagnosis and selection of surgical targets in epilepsy surgery. Finally, network concepts may be helpful as biomarkers of chronic global brain damage and cognitive dysfunction in epilepsy.

Epileptologie 2016; 33: 38 – 43

Key words: Networks, hubs, high frequency oscillations, virtual sensors, graph theory

Epilepsie: Was wir von modernen Netzwerktheorien lernen können

Die klinische Neurophysiologie der Epilepsie hat in jüngster Zeit einige interessante neue Entwicklungen erlebt, zum Beispiel die Entdeckung von Hochfrequenzoszillationen, die Anwendung virtueller MEG-Sensoren und die graphentheoretische Annäherung an epileptische Hirnnetzwerke. Diese kurze Übersicht bietet eine Einführung in einige grundlegende Konzepte der modernen Netzwerktheorie und ihre Anwendung bei Hirnnetzwerken. Kennzeichnend für die Epilepsie sind zwei Änderungen der Netzwerkorganisation: (i) eine Verschiebung von der globalen hin zur lokalen Konnektivität (hyperreguläre Netzwerke) sowohl in der iktalen als auch in der interiktalen Phase; (ii) das Vorliegen lokaler pathologischer Schaltstellen in der Nähe des eigentlichen epileptischen Herds. Die pathologische Schaltstelle fungiert vermutlich als Weichensteller zwischen lokalen und globalen Hirnnetzwerken und könnte mit Blick auf eine verbesserte Diagnostik und die Auswahl der Zielstrukturen für epilepsiechirurgische Massnahmen interessant sein. Schliesslich können Netzwerkkonzepte auch als Biomarker für chronische Hirnschäden und kognitive Dysfunktionen bei Epilepsie dienen.

Schlüsselwörter: Netzwerke, Schaltstellen, Hochfrequenzoszillationen, virtuelle Sensoren, Graphentheorie

Epilepsie : que pouvons-nous apprendre des théories modernes des réseaux ?

La neurophysiologie clinique de l'épilepsie a connu récemment plusieurs nouvelles évolutions intéressantes, telles que la découverte des oscillations à haute fréquence, l'utilisation de capteurs virtuels de MEG, et les approches des réseaux cérébraux de l'épilepsie basées sur la théorie des graphes. Ce petit passage en revue présente au lecteur certains des concepts de base de la théorie moderne des réseaux et leur application aux réseaux du cerveau. L'épilepsie se veut caractérisée par deux changements dans l'organisation du réseau : (i) un passage de la connectivité globale à une connectivité locale (réseaux hyperréguliers) dans l'état interictal et dans l'état ictal ; (ii) la présence de centres pathologiques locaux à proximité du véritable foyer épileptique. Le centre pathologique semble être le garde-barrière entre les réseaux locaux et globaux du cerveau et pourrait constituer une cible intéressante pour un diagnostic amélioré et une sélection de cibles opérables en chirurgie épileptique. Enfin, les concepts de réseaux peuvent être utiles en tant que biomarqueurs de lésions cérébrales globales chroniques et de dysfonctionnement cognitif dans le cadre d'une épilepsie.

Mots-clés : Réseaux, centres, oscillations à haute fréquence, capteurs virtuels, théorie des graphes

**Based upon a Dutch text for the Biemond course on epilepsy and sleep disturbances.*

Introduction

Use of neurophysiological techniques in epilepsy has recently been supplemented with other techniques such as genetic investigations and advanced imaging with PET, structural and functional MRI. The field of neurophysiology itself has also witnessed a number of interesting new developments that increase our understanding of the pathophysiology, and also open up new perspectives to improve diagnosis. Three examples of such developments are (i) the discovery of "high frequency oscillations", in particular "fast spindles" (oscillations of 250 - 500 Hz) that are increasingly considered to be specific markers of the epileptic focus [1]; (ii) use of MEG and so-called virtual sensors to detect epileptiform activity in deep brain structures such as the hippocampus [2]; (iii) the idea that epilepsy can be viewed as a network disorder of the brain, where local and global changes in structural and functional networks all play a role in the spreading of seizure activity through the brain and the development of cognitive disturbances [3]. The aim of this contribution is to provide a better understanding in particular of the last development: brain network concepts in epilepsy. As will become clear the other two new developments will also be addressed briefly. The first question however is what is so special about brain networks, and why would this be relevant for epilepsy?

Brain networks

Ramon Y. Cajal was probably the first investigator who showed convincingly that our brain is a complex network of interconnected neurons. The human brain consists of approximately 10^{10} neurons, and each neuron has about 10^4 connections with other neurons. This complex network is ordered hierarchically, from individual neurons, micro- and macrocolumns in the cortex, all the way up to Brodmann areas, brain lobes and hemispheres. Neurological thinking assumes that the hierarchical organization and topological differentiation are closely related to function: we have "regions" for sensory and motor function, hearing, vision, language and so on. In this approach the network character of the brain is not yet fully clear, with the exception of a number of disconnection syndromes. Neurological diagnosis was and still is, to an important extent, based upon localization supported by neurological and ancillatory (usually imaging-based) investigations. This is now starting to change due to new insights from the theory of complex networks [4].

Modern network theory is a multidisciplinary field of research with contributions from mathematics, physics, sociology and biology, among others. Around the turn of the century there have been a few important developments such as the discovery of "small-world" and "scale-free" networks [5, 6]. In a small-world network there is an optimal balance between local communication and global integration of information processing [7]. Scale-free networks are characterized by so-called "hubs": network nodes with many more connections than other network nodes, and a central role in efficient communication in the network. It has now become clear that the central nervous system in animals as well as humans displays the typical characteristics of both small-world as well as scale-free networks. This is equally true for structural as well as functional networks. This optimal organization of brain networks has a strong genetic basis, and is associated with cognitive function. By now various large-scale research projects have started to obtain a complete description of the human "connectome" (a complete map of the human brain network, analogous to that of the genome). There is now increasing evidence that changes in the human connectome may play a crucial role in various neurological and psychiatric disorders such as Alzheimer's and Parkinson's disease, multiple sclerosis, traumatic brain injury and schizophrenia. It is remarkable that the nature of the network changes in all these different disorders shows some striking resemblances. In all of these disorders there is evidence of involvement of the most central "hub" areas of the brain, in particular the so-called default mode network [8]. In this context it is interesting to know which network changes have been found in epilepsy and how they fit into this pattern. In addition, it is important to understand what could be the clinical relevance of these findings.

Ictal network changes

The idea that network organization might affect the flow of information on networks was already suggested in the pioneer studies of Watts and Strogatz and Barabasi and Albert [5, 6]. Only a few years later model studies with simulated neural networks suggested that abnormal network organization could lower the threshold for the spreading of seizure activity through a neural network [9]. One study showed that hub nodes might be of special importance in facilitating seizure spread [10].

The relevance of network organization for epileptic seizures in humans was first demonstrated in 2007 [11]. In this study in patients who were implanted with intracerebral electrodes in the workup for epilepsy surgery, the organization of the network, derived from correlations between EEG signals of different brain regions, changed from a small-world network in the interictal state to an abnormally regular network during and shortly after the seizure. An epileptic seizure is apparently characterized by a rather outspoken, temporal change in organization of functional brain networks, in which the normal balance between local and global connectivity is lost. This pattern of a temporary "hyper-regular" structure of functional brain networks during an epileptic seizure has now been confirmed in a

number of studies with intracranial recordings [12, 13]. This pattern can even be observed with routine scalp recorded EEG during absence seizures [14]. Ictal hyperregularity has been found in focal as well as generalized epilepsy. The question is whether network changes can already be detected before seizure onset, in the preictal state. Such interictal network changes could be interesting from the point of view of diagnosis, locus localization or, eventually, seizure prediction.

Interictal network changes

The first assumption was that the interictal network might have an abnormally random structure [11]. This hypothesis was based upon two considerations: (i) it was known from network theory that random networks have a lower threshold for spreading synchronous activity through the system; (ii) epilepsy is often a reflection of local or global damage to the brain, and such damage is often associated with a transition of the normal small-world organization (with an optimal balance between local and global connectivity) to a pathological random organization. Although some early studies appeared to give support for this apparently plausible hypothesis [15], it has become increasingly clear that the opposite hypothesis may actually be closer to the truth. In a study in an animal model of focal epilepsy it was shown that the interictal network was also abnormally regular (like the ictal network, but to a somewhat lesser extent. Connectivity was increased near the epileptic focus, and decreased globally over long distances [16]. This interictal hyperregularity has been found in patients with various neuroimaging techniques [17]. Notably, abnormalities have been observed not only in functional networks, based upon EEG and functional MRI, but also in structural brain networks using structural MRI (tractography; cortical thickness networks) [18]. A recent metaanalysis of studies on functional and structural brain networks in epilepsy confirmed that this pattern of increased local connectivity and decreased global connectivity is very likely [19]. This raises the question how epileptic seizures can spread in a brain network where global integration is actually decreased. To be able to understand this paradox it is necessary to reconsider the role of the previously mentioned "hub" areas [10].

A better understanding of the role of hubs in epilepsy has been obtained mainly from intracranial recordings in the workup for epilepsy surgery. In studies with electrode grids or depth electrodes it was noticed that there were often some electrodes that could be characterized as hubs, for instance because their activity was abnormally synchronized with the activity at other electrodes [20]. Outcome of epilepsy surgery was more favourable if the hub areas were included in the resection area and less favourable when they were not included [21, 22]. On the basis of this type of observations it was assumed that hubs might somehow be involved in the spreading of seizure activity.

The focus in the network (HFOs and hubs)

This raises the question what the relationship between these pathological hubs on the one hand, and the actual epileptic focus on the other hand might be. In the mean time it has become clear that the epileptic focus, or more strictly the irritative zone, constitutes an area that is responsible for (i) the classic epileptiform abnormalities (spikes, spike wave complexes); but also (ii) extremely fast, abnormal oscillations in epileptogenic tissue [1]. These fast oscillations are referred to as "high frequency oscillations" or HFOs. In particular the fast variant, the "fast spindles" (250 - 500 Hz) is strongly associated with epileptogenic tissue. HFOs can be recorded with depth electrodes, but recently it has been shown that HFOs can also be demonstrated with non invasive MEG virtual sensors [2]. HFOs are found mainly in the vicinity of the classic epileptiform discharges. What is the relation between the focus with spikes and HFOs on the one hand, and the pathological hubs on the other hand? Remarkably, there is evidence that the focus and the pathological hub do not coincide. In fact, the presence of HFOs and typical hub features is even anticorrelated, at least at relatively short distances [23, 24]. Even so it is known that both the removal of the actual epileptic focus, as well as removal of the pathological hub areas, have a favourable effect on epilepsy surgery outcome. Before considering a possible explanation of this paradox, it is worthwhile to devote some attention to global network changes in epilepsy.

Global network changes in epilepsy

As discussed above there are many indications that epilepsy is characterized by changes in global brain networks [3, 25]. These changes consist of an increase of local connectivity, a decrease of global integration, and damage to, or a dysfunction of physiological hubs, in particular in the so-called default mode network. These global changes concern structural as well as functional brain networks. It is important to note that these global network changes are associated in particular with longstanding, chronic epilepsy [26]. In addition there are indications that global network changes are associated with, or may even be responsible for cognitive disturbances in patients with epilepsy [27, 28]. In this respect epilepsy shows some remarkable similarities to other chronic neurological conditions such as Alzheimer's and Parkinson's disease, multiple sclerosis and brain tumors, where cognitive dysfunction is associated with a loss of integration and damage to the default mode network [4]. Possibly the global brain network changes are caused by damage due to repetitive hyperactiva-

tion during recurrent epileptic seizures. Again, there is a remarkable analogy with hyperactivation induced network damage described as a putative mechanism in Alzheimer's disease [29]. Apparently, hubs are involved in epilepsy in two rather different ways: (i) local, pathological hubs in the vicinity of the actual focus appear to form part of a local epileptogenic network, and are responsible for spreading epileptic activity to the rest of the brain; (ii) physiological hubs, in particular in the default mode network, are damaged by repetitive seizures, and may underlie cognitive disturbances.

A focal - local - global model of epilepsy

Is it possible to integrate the classic concept of epilepsy as activity that arises in a hyperexcitable focus with the newer ideas about the role of networks? The relationship can perhaps be understood with a simple scheme in which three levels are considered in relation to each other (**Figure 1**).

The most basic level is the classic epileptic focus, a circumscribed area with a disturbed balance between excitation and inhibition. This focus generates abnormal activity in the form of epileptiform abnormalities and HFOs, in particular fast ripples. This activity can be detected in some of the patients with neurophysiologic techniques, invasive or non invasive, and possibly also with newer techniques such as MEG virtual sensors. The second level is the local epileptogenic network. This is a circumscribed network, that will include the actual epileptic focus, and will be limited to (part of) a lobe, or an area involving two nearby lobes. It is important to realize that under normal conditions the epileptic focus is surrounded by a "ring" of inhibition, preventing the spreading of epileptic activity to the rest of the local network and the start of a seizure. The local network is thus important for inhibiting the epileptic focus, but it is also the first brain area that gets involved if seizure activity breaks through the inhibitory ring and starts to spread. The highest level in the scheme is formed by the rest of the global brain network. There are indications that pathological hubs are located at the border between the local and the global network [30]. Normally, these pathological hubs are not excessively activated (the epileptic focus is surrounded by an inhibitory ring, and cannot communicate directly with the pathological hub). However, when the inhibition breaks down, seizure activity can spread through the local network and reach the pathological hub, and spread rapidly through the global network from here, giving rise to a generalized seizure. If this happens repeatedly, chronic damage in the global network may result, with loss of integration and cognitive disturbances.

For now, this three-layer model of epilepsy (focal-local-global) is only a hypothesis. However, there are

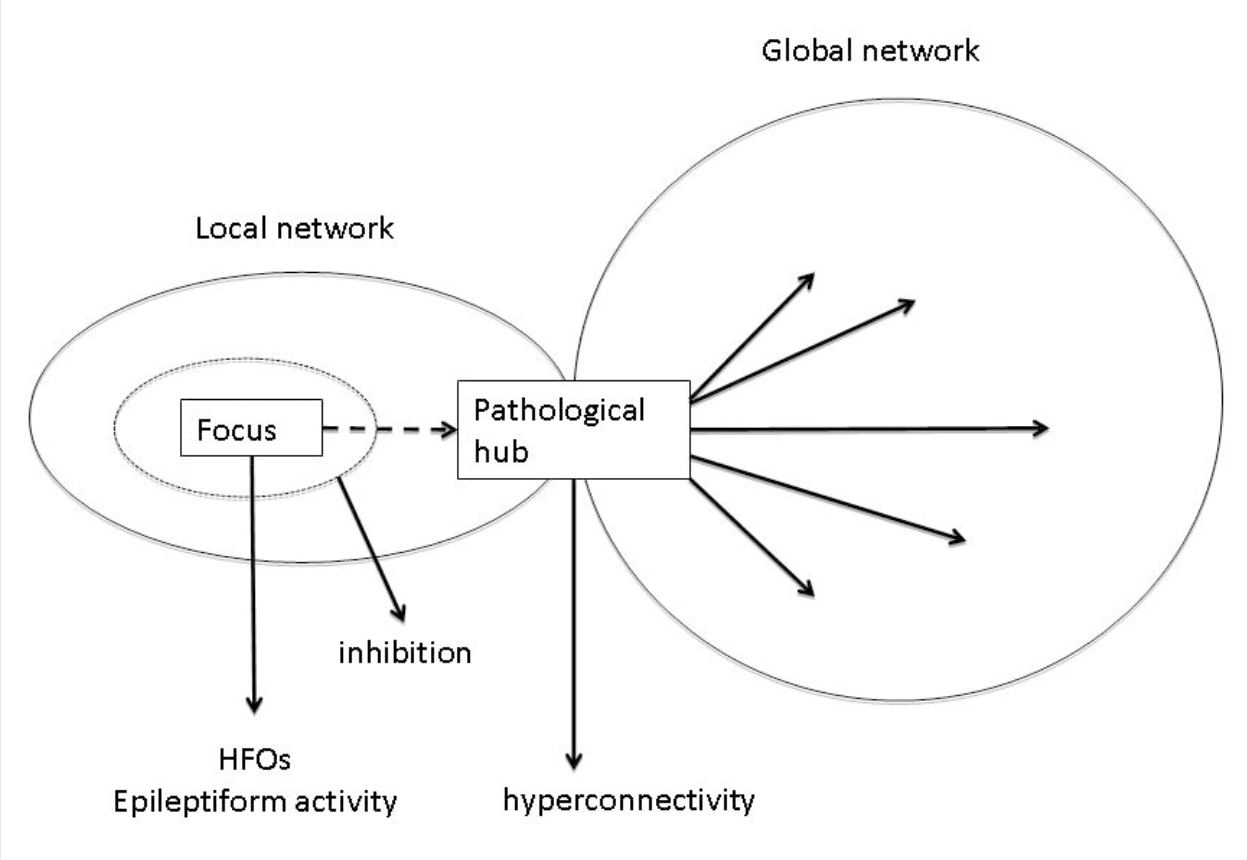


Figure 1: A focal-local-global model of epilepsy

a few clinically relevant aspects. The model could be of interest from the point of view of diagnosis, (surgical) treatment, and prognosis. From a diagnostic perspective it is interesting to note that the pathological hubs will not be characterized by epileptiform activity or HFOs, but by abnormal hypersynchronization or hyper connectivity. These hub phenomena can be detected with neurophysiologic techniques such as MEG and invasive or non-invasive EEG [31]. This suggests that even in EEGs without epileptiform abnormalities it may be possible to demonstrate changes that are suggestive of pathological hubs [32]. This could support a diagnosis of epilepsy. In two recent studies it has been shown that this is indeed possible in routine interictal EEGs in adults or children suspected of epilepsy [31, 32]. Furthermore, even though the epileptic focus and the pathological hub do not coincide, it is quite likely they are located in the same area, probably the same lobe, and very likely the same hemisphere. Detection of pathological hubs could therefore, even in the absence of epileptiform abnormalities, contribute to lateralization and localization of the epileptic area. In the context of epilepsy surgery the focal-local-global model is of interest since it makes clear what has to be removed at a minimum to abort the epileptic seizures (this is in fact a definition of the epileptogenic zone): according to the model removal of the pathological hub, and/or the connections between the hub and the focus, should also result in a decrease or disappearance of generalized seizures. This is important when the focus itself is located in or near eloquent cortex and cannot be removed safely. Finally, global network changes can be useful as a marker for brain damage due to chronic epilepsy, and the corresponding cognitive deficits [27, 28]. A better understanding of the chronic global effects of epilepsy could point the way toward more effective treatments directed at prevention of global brain damage [33].

References

1. *Jacobs J, Staba R, Asano E et al. High-frequency oscillations (HFOs) in clinical epilepsy. Prog Neurobiol 2012; 98: 302-315*
2. *Van Klink N, Hillebrand A, Zijlmans M. Identification of epileptic high frequency oscillations in the time domain by using MEG beamformer-based virtual sensors. Clin Neurophysiol 2015; Jun 16. pii: S1388-2457(15)00637-9. doi: 10.1016/j.clinph.2015.06.008. [Epub ahead of print]*
3. *Van Diessen E, Diederen SJ, Braun KP et al. Functional and structural brain networks in epilepsy: what have we learned? Epilepsia 2013; 54: 1855-1865*
4. *Stam CJ. Modern network science of neurological disorders. Nat Rev Neurosci 2014; 15: 683-695*
5. *Barabasi AL, Albert R. Emergence of scaling in random networks. Science 1999; 286: 509-512*
6. *Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small-world' networks. Nature 1998; 393: 440-442*
7. *Bullmore E, Sporns O. The economy of brain network organization. Nat Rev Neurosci 2012; 13: 336-349*
8. *Crossley NA, Mechelli A, Scott J et al. The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. Brain 2014; 137: 2382-2395*
9. *Netoff TI, Clewley R, Arno S et al. Epilepsy in small-world networks. J Neurosci 2004; 24: 8075-8083*
10. *Morgan RJ, Soltesz I. Nonrandom connectivity of the epileptic dentate gyrus predicts a major role for neuronal hubs in seizures. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105: 6179-6184*
11. *Ponten SC, Bartolomei F, Stam CJ. Small-world networks and epilepsy: graph theoretical analysis of intracerebrally recorded mesial temporal lobe seizures. Clin Neurophysiol 2007; 118: 918-927*
12. *Kramer MA, Kolaczyk ED, Kirsch HE. Emergent network topology at seizure onset in humans. Epilepsy Res 2008; 79: 173-186*
13. *Schindler KA, Bialonski S, Horstmann MT et al. Evolving functional network properties and synchronizability during human epileptic seizures. Chaos 2008; 18: 033119*
14. *Ponten SC, Douw L, Bartolomei F et al. Indications for network regularization during absence seizures: weighted and unweighted graph theoretical analyses. Exp Neurol 2009; 217: 197-204*
15. *Liao W, Zhang Z, Pan Z et al. Altered functional connectivity and small-world in mesial temporal lobe epilepsy. PLoS One 2010; 5: e8525*
16. *Otte WM, Dijkhuizen RM, van Meer MP et al. Characterization of functional and structural integrity in experimental focal epilepsy: reduced network efficiency coincides with white matter changes. PLoS One 2012; 7: e39078*
17. *Horstmann MT, Bialonski S, Noennig N et al. State dependent properties of epileptic brain networks: comparative graph-theoretical analyses of simultaneously recorded EEG and MEG. Clin Neurophysiol 2010; 121: 172-185*
18. *Bernhardt BC, Hong S, Bernasconi A, Bernasconi N. Imaging structural and functional brain networks in temporal lobe epilepsy. Front Hum Neurosci 2013; 7: 624*
19. *Van Diessen E, Zweiphenning WJ, Jansen FE et al. Brain network organization in focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014; 9: e114606*
20. *Ortega GJ, Menendez de la Prida L, Sola RG, Pastor J. Synchronization clusters of interictal activity in the lateral temporal cortex of epileptic patients: intraoperative electrocorticographic analysis. Epilepsia 2008; 49: 269-280*
21. *Varotto G, Tassi L, Franceschetti S et al. Epileptogenic networks of type II focal cortical dysplasia: a stereo-EEG study. Neuroimage 2012; 61: 591-598*
22. *Wilke C, Worrell G, He B. Graph analysis of epileptogenic networks in human partial epilepsy. Epilepsia 2011; 52: 84-93*
23. *Van Diessen E, Hanemaaijer JI, Otte WM et al. Are high frequency oscillations associated with altered network topology in partial epilepsy? Neuroimage 2013; 82: 564-573*
24. *Ibrahim GM, Anderson R, Akiyama T et al. Neocortical pathological high-frequency oscillations are associated with frequency-dependent alterations in functional network topology. J Neurophysiol 2013; 110: 2475-2483*
25. *DeSalvo MN, Douw L, Tanaka N et al. Altered structural connectome in temporal lobe epilepsy. Radiology 2014; 270: 842-848*
26. *Van Dellen E, Douw L, Baayen JC et al. Long-term effects of temporal lobe epilepsy on local neural networks: a graph theoretical analysis of corticography recordings. PloS One 2009; 4: e8081*

27. *Vaessen MJ, Jansen JF, Vlooswijk MC et al. White matter network abnormalities are associated with cognitive decline in chronic epilepsy. Cereb Cortex 2012; 22: 2139-2147*
28. *Vlooswijk MC, Vaessen MJ, Jansen JF et al. Loss of network efficiency associated with cognitive decline in chronic epilepsy. Neurology 2011; 77: 938-944*
29. *De Haan W, Mott K, van Straaten EC et al. Activity dependent degeneration explains hub vulnerability in Alzheimer's disease. PLoS Comput Biol 2012; 8: e1002582*
30. *Yasuda CL, Chen Z, Beltramini GC et al. Aberrant topological patterns of brain structural network in temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2015 Nov 4; doi: 10.1111/epi.13225 [Epub ahead of print]*
31. *Douw L, de Groot M, van Dellen E et al. 'Functional connectivity' is a sensitive predictor of epilepsy diagnosis after the first seizure. PLoS One 2010; 5: e10839*
32. *Van Diessen E, Otte WM, Braun KP et al. Improved diagnosis in children with partial epilepsy using a multivariable prediction model based on EEG network characteristics. PLoS One 2013; 8: e59764*
33. *Van Dellen E, de Witt Hamer PC, Douw L et al. Connectivity in MEG resting-state networks increases after resective surgery for low-grade glioma and correlates with improved cognitive performance. Neuroimage Clin 2012; 2: 1-7*

Address for correspondence:
Prof. Cornelis Jan Stam
Department of Clinical Neurophysiology
VU University Medical Center
De Boelelaan 1118
NL 1081 HV Amsterdam
Tel. 020 4440727
Fax 020 4444816
CJ.Stam@vumc.nl

Psychiatrische Komorbidität bei Epilepsie

Thomas Leyhe
Zentrum für Alterspsychiatrie, Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

Zusammenfassung

Es gibt eine erhöhte Prävalenz von psychiatrischen Erkrankungen bei Epilepsiepatienten im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung und auch mit anderen chronischen Erkrankungen. Umgekehrt haben auch Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen ein erhöhtes Epilepsierisiko. Depressionen sind die häufigsten psychischen Komorbiditäten. Sie beeinflussen die Lebensqualität bei Epilepsiepatienten, das Auftreten von unerwünschten Wirkungen von Antiepileptika, die Therapieresistenz und das Outcome bei Epilepsiechirurgie. Am zweithäufigsten finden sich Angsterkrankungen als psychische Komorbidität bei Epilepsien. Die neurobiologischen Beziehungen zwischen Epilepsie und Angst sind kompliziert und erst teilweise geklärt. Bei den Begleitpsychosen können sogenannte episodische Psychosen (iktale, postiktale und Alternativpsychosen), die in einem fixen zeitlichen Bezug zum Anfallsgeschehen stehen, und chronische Psychosen (interiktale Psychosen) ohne zeitlichen Bezug zu den Anfällen, unterschieden werden. Seit 2008 fordert die U.S. Food and Drug Administration Warnhinweise vor einem erhöhten Risiko suizidaler Gedanken oder Handlungen bei allen Antiepileptika. Wahrscheinlich muss aber das Suizidrisiko bei Antiepileptika differenzierter gesehen werden. Hier besteht dringend weiterer Klärungsbedarf.

Epileptologie 2016; 33: 44 – 49

Schlüsselwörter: Epilepsie, psychiatrische Komorbidität, Depression, Angsterkrankung, Psychose, Suizidalität

Psychiatric Comorbidity in Patients with Epilepsy

There is an increased prevalence of psychiatric disorders in patients with epilepsy compared with the general population and also with other chronic diseases. Conversely, patients with psychiatric disorders have an increased risk of epilepsy. Depression is the most common psychic comorbidity. It affects the quality of life in epilepsy patients, the occurrence of adverse effects of anti-epileptic drugs, the therapy resistance and the outcome in epilepsy surgery. The second most common psychic comorbidities are anxiety disorders. The neurobiological relationship between epilepsy and anxiety is complex and only partially understood. In the accompanying psychosis episodic psychosis (ictal, postictal and alternative psychoses) with fixed temporal relationship to the epileptic seizures and chronic psychosis (interictal psychosis) without temporal relationship to the seizures can be distinguished. Since 2008, the U.S. Food and Drug Administration demands warnings of an increased risk of suicidal thoughts or actions for all antiepileptic drugs. However, the suicide risk of antiepileptic drugs must probably be seen differentiatedly. There is an urgent need for further clarification.

Key words: Epilepsy, psychiatric comorbidity, depression, anxiety disorder, psychosis, suicidality

La comorbidité psychiatrique dans l'épilepsie

La prévalence d'affections psychiatriques est plus élevée chez les patients épileptiques par rapport à la population générale, mais aussi à la population souffrant d'autres affections chroniques. Inversement, les patients souffrant de troubles psychiatriques présentent aussi un risque plus élevé d'épilepsie. Les dépressions sont les comorbidités psychiques les plus fréquentes. Elles influencent la qualité de vie des patients épileptiques, la survenue d'effets indésirables des antiépileptiques, la résistance thérapeutique et le résultat de la chirurgie épileptique. Les troubles anxieux occupent la deuxième place des comorbidités psychiatriques dans l'épilepsie. Les relations neurobiologiques entre épilepsie et anxiété sont complexes et pas encore totalement clarifiées. Parmi les psychoses accompagnant l'épilepsie, on distingue celles dites épisodiques (psychoses ictales, postictales et alternatives), qui ont un lien temporel fixe avec le déroulement de la crise, et celles chroniques (psychoses interictales), qui n'ont pas de lien temporel avec les crises. Depuis 2008, la Food and Drug Administration américaine demande des mises en garde relatives au risque accru de pensées ou gestes suicidaires pour tous les antiépileptiques. Vraisemblablement, le risque de suicide pour les antiépileptiques doit cependant être vu de manière plus différenciée. Dans ce domaine, le besoin de clarification se fait urgent.

Mots clés : Epilepsie, comorbidité psychiatrique, dépression, troubles anxieux, psychose, risque suicidaire

Einleitung

Psychiatrische Erkrankungen treten bei Epilepsiepatienten signifikant häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung. So findet man Depressionen in 17 - 80 %, Manien und bipolare Störungen in 3 - 8 %, Angststörungen in 19 - 66 %, Zwangserkrankungen in 14 - 22 %, Aufmerksamkeitsdefizitsyndrome in 30 - 40 %, zumeist abhängige oder ängstlich vermeidende Persönlichkeitsakzentuierungen oder -störungen in 21 % und Psychosen in 6 -10 %. Die Häufigkeit von Suiziden, Suizidversuchen und Suizidgedanken liegt bei 13 - 25 % [1]. Zudem ist die psychiatrische Komorbidität bei Epilepsien signifikant höher als bei anderen chronischen Erkrankungen wie zum Beispiel bei Asthma [2]. Dies lässt auf eine gemeinsame biologische Grundlage von psychiatrischen Erkrankungen und Epilepsien schliessen [3].

Die Einteilung von psychiatrischen Störungen bei Epilepsiepatienten erfolgt gemäss ihrer zeitlichen Beziehung zu den epileptischen Anfällen und deren Behandlung. So können psychiatrische Störungen entweder in einer fixen zeitlichen Beziehung zu den Anfällen auftreten (man unterscheidet dabei präiktale, iktale und postiktale psychiatrische Störungen) oder sich unabhängig vom Auftreten der Anfälle manifestieren (interiktale psychiatrische Störung). In seltenen Fällen kommt es ausschliesslich in Phasen der Anfallsfreiheit zu psychiatrischen Störungen, während diese bei Wiederauftreten der Anfälle remittieren (alternative psychiatrische Störung). Schliesslich können psychiatrische Störungen auch durch Antiepileptika verursacht oder verschlechtert werden [4].

Fast ein Drittel der Patienten, insbesondere Patienten mit sekundär generalisierten Anfällen entwickeln präiktale Prodromalsymptome Stunden bis Tage vor Anfällen. Prodromalsymptome beinhalten: Veränderungen der Stimmung, Depression, abnorme Gefühle, Reizbarkeit, Unruhe oder motorische Hyperaktivität und schlechte Frustrationstoleranz. Solche Symptome enden häufig durch das Auftreten der Anfälle oder halten ein paar Tage an [5]. Iktale Verhaltenssymptome treten bei ca. 25 % der Auren (insbesondere bei verlängerten Auren) im Anschluss an eine Serie von komplexen partiellen und sekundär generalisierten Anfällen bei Temporallappenepilepsie oder nonkonvulsivem Status epilepticus auf [6]. Iktale Verhaltenssymptome sind: Depression, Angst, Stress, Nervosität, Wut, Reizbarkeit, Panikattacken, Phobien, Zwangsgedanken und -handlungen sowie Aggression. Sie beginnen in der Regel plötzlich, sind von kurzer Dauer und nicht provoziert durch Umweltreize. Postiktale Verhaltenssymptome treten in der Regel nach einer Serie von Anfällen, insbesondere bei Temporallappenepilepsie auf und dauern Stunden bis Tage [5, 7 - 10]. Postiktale Verhaltenssymptome sind Depressionen, Angst, Psychose und transiente Aggression [11 - 13]. Postiktale Psychosen treten zwischen 12 Stunden und bis zu 5 - 7 Tagen nach dem letzten Anfall auf, sind von relativ kurzer Dauer zwischen wenigen Stunden bis selten 3 - 4 Wochen, sind gekennzeichnet durch gut systematisierte Wahnvorstellungen und Halluzinationen bei erhaltener Orientierung (als Unterscheidung zur postiktalen Verwirrung) und ein schnelles Ansprechen auf niedrig dosierte Neuroleptika oder Benzodiazepine [11, 12, 14].

Es gibt eine Reihe von Risikofaktoren für die Entwicklung von interiktalen psychiatrischen Störungen. Psychosoziale Faktoren sind ein niedriger sozio-ökonomischer Status, eine schlechte kulturelle Akzeptanz der Epilepsie, schlechtere Ausbildung, geringe Erwartungen der Eltern und Lehrer, Arbeitslosigkeit, Fahrunfähigkeit, geringes Selbstwertgefühl, soziale Isolation und Stigmatisierung, eheliche Spannungen sowie vermindertes sexuelles Verlangen [1].

Temporal- oder Frontallappenepilepsien, prolongierte Auren, schwere, häufige und therapieresistente Anfälle und vor allem linksseitige Foci sind ebenso mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von psychiatrischen Erkrankungen verbunden wie kognitive Defizite, Dysfunktionen bestimmter Hirnareale und Leitungsbahnen, die das limbische System, den Schläfenlappen, den Frontallappen, orbitofrontale Regionen, die anteriore Insula, den anterioren Gyrus cinguli, die Amygdala, die Basalganglien und das periaquäduktale Grau sowie Dysfunktionen des zerebralen γ-Aminobuttersäure (GABA)-, Katacholamin-, Dopamin-, Noradrenalin- und Serotoninsystems einschliessen [1].

Eine Vorgeschichte von psychiatrischen Erkrankungen, eine genetische Vulnerabilität oder Familiengeschichte für psychische Störungen, die prämorbide Persönlichkeit, endokrine und/oder metabolische Effekte von Anfällen, Schlafstörungen aufgrund der Anfälle sowie Drogenmissbrauch sind ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung psychischer Störungen bei Epilepsiepatienten verbunden [1].

Epilepsien und affektive Störungen

Die Depression stellt die häufigste psychiatrische Begleiterkrankung bei Epilepsie dar. Die Häufigkeit von Depressionen korreliert dabei mit der Anfallskontrolle: Sie liegt zwischen 3 und 9 % bei gut kontrollierter Epilepsie, jedoch zwischen 20 und 55 % bei Patienten mit therapieresistenten Epilepsien [15].

Umgekehrt belegen mehrere Studien, dass eine positive Anamnese für eine Depression einen signifikanten Risikofaktor für das Neuauftreten einer Epilepsie darstellt [16, 17]. Zudem hatten Patienten nach einem Suizidversuch ein 5,1-fach erhöhtes Risiko, unprovozierte Anfälle zu erleiden [18].

Es gibt einen starken Einfluss von affektiven Erkrankungen auf die Lebensqualität bei Epilepsiepatienten, auf das Auftreten von unerwünschten Wirkungen von Antiepileptika, auf die Therapieresistenz und auf ein schlechtes Outcome bei Epilepsiechirurgie [19].

Die bidirektionale Beziehung zwischen Epilepsie und Depression entsteht möglicherweise durch gemeinsame Pathomechanismen. Hier sind einerseits eine veränderte serotoninerge, noradrenerge, dopaminerge und GABAerge Neurotransmission sowie andererseits strukturelle und funktionelle Veränderungen im mesialen Temporallappen, im orbitofrontalen Kortex und im Bereich subkortikaler Strukturen bei beiden Erkrankungen anzuführen [20].

Als pathogenetischer Mechanismus für die Entwicklung einer Hippokampusatrophie bei Depressionen wird eine erhöhte Glukokortikoid-Exposition durch exzessive Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse diskutiert. Akuter und chronischer Stress führen zu einer Konzentrationsabnahme des Brain Derived Neurotrophic Factor im Gyrus dentatus, der Pyramidenzellschicht des Hippokampus, im Corpus amygdaloideum und im Neokortex und in weiterer Folge zu einer Hippokampusatrophie. Diese Veränderung kann auch für die Epilepsieentstehung relevant sein. Bei beiden Erkrankungen spielen inflammatorische Prozesse eine Rolle [21].

Depressionen werden bei Epilepsiepatienten unterdiagnostiziert und unterbehandelt. Hierfür können folgende Gründe angeführt werden: (1) Die Patienten dissimulieren ihre Depressivität aus Angst vor weiterer Stigmatisierung; (2) psychiatrische Symptome werden bei Epilepsiepatienten nicht systematisch erhoben; (3) Patienten und Ärzte interpretieren die Symptome einer Depression als normale Reaktion bzw. Adaptation an eine chronische Erkrankung; (4) Depressionen präsentieren sich bei Epilepsiepatienten oft atypisch und erfüllen nicht die Kriterien einer Major Depression [4].

Die typischen Nebenwirkungen von Antiepileptika (zum Beispiel Konzentrationsstörungen, Müdigkeit, Schlafstörungen etc.) sowie neuropsychologische Störungen im Rahmen der Epilepsie (zum Beispiel Gedächtnisstörungen) können die Diagnose einer Depression bei Epilepsiepatienten erschweren [22].

Auch bipolare Störungen kommen bei Epilepsien gehäuft vor, und Patienten mit bipolaren Störungen haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Epilepsie. Obwohl beide Erkrankungen einen ähnlichen episodischen und oft chronischen Verlauf haben und einige Antiepileptika bei bipolaren Störungen wirksam sind, ist wenig zu einer mutmasslichen gemeinsamen Pathophysiologie gesichert [23].

Hinsichtlich der atypischen Präsentation von affektiven Störungen bei Epilepsien wurde der Begriff der „Interiktalen dysphorischen Störung“ geprägt, die durch ein chronisch verlaufendes intermittierendes Bild wechselnder heterogener affektiver Symptomatik und die folgenden drei Schlüsselsymptome gekennzeichnet ist: (1) Spezifische Symptome wie paroxysmale Irritabilität und euphorische Stimmung, (2) labile depressive Symptome wie depressive Stimmung, Anergie, Schmerzen und Insomnie, sowie (3) labile affektive Symptome wie Phobie und Angst. Damit überlappt die interiktale dysphorische Störung mit den affektiven, den somatoformen und den Angststörungen [24].

Auch ärztliche Massnahmen können einen Einfluss auf die Entwicklung von Depressionen bei Epilepsie haben, so die Gabe von Antiepileptika mit negativen psychotropen Eigenschaften wie Barbiturate, Benzodiazepine, Tiagabin, Vigabatrin, Topiramat, Zonisamid, Levetiracetam, das Absetzen von Antiepileptika mit stimmungsstabilisierenden oder antidepressiven/anxiolytischen Eigenschaften bei Patienten mit bekannten affektiven Erkrankungen wie Valproat, Carbamazepin, Oxcarbamazepin, Lamotrigin, Gabapentin, Pregabalin und Benzodiazepine, oder der Einsatz von enzyminduzierenden Antiepieleptika in Kombination mit Antidepressiva wie zum Beispiel Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Topiramat oder Oxcarbamazepin. Depressionen finden sich in den ersten 6 Monaten bei 20 % bis 30 % der Epilepsiechirurgiepatienten [25].

Die Evidenz für die Behandlung von Depressionen bei Patienten mit Epilepsie ist begrenzt [26]. Oft wird wegen der Angst vor einer Steigerung der Anfallsfrequenz mit dem Einsatz von Antidepressiva gezögert. Dabei konnte gezeigt werden, dass gerade die modernen Antidepressiva (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Mirtazapin, Trazodon, Monoaminooxidase-Hemmer) eher einen positiven Effekt auf die Anfallsfrequenz haben [27]. Bupoprion und Clomipramin sind kritisch zu bewerten, die trizyklischen Antidepressiva haben ein mittleres Risiko. Da eine Depression ja die Epilepsie verschlechtern kann, sollte sie auf jeden Fall behandelt werden [22].

Hinweise auf Evidenz bestehen für die Behandlung von Angst und Depression bei Epilepsie durch kognitive Verhaltenstherapie. Sie sollte bei Patienten, die keine Antidepressiva einnehmen oder sie nicht vertragen und bei chronischen Verläufen der affektiven Störungen eingesetzt werden [25].

Epilepsien und Angststörungen

Die zweithäufigsten psychiatrischen Störungen, die zusammen mit Epilepsien auftreten, sind Angststörungen [4, 28]. Sie können wie folgt klassifiziert werden: (1) Präiktale Angst (Prodromalphase mit Angst Stunden bis Tage vor einem Anfall), (2) iktale Angst (verursacht durch epileptische Aktivität im Corpus amygdaloideum, im anterioren Gyrus cinguli, im orbitofrontalen und präfrontalen Kortex), (3) postiktale Angst (Angst nach einem Anfall für die Dauer von Stunden bis Tagen) und (4) interiktale Angst (Angst im Rahmen einer Komorbidität von Angsterkrankung und Epilepsie; Angst als

iatrogen verursachte Komorbidität [Nebenwirkung der antiepileptischen oder epilepsiechirurgischen Therapie]; Angst als psychologische/psychodynamische Reaktion auf die Tatsache, an Epilepsie erkrankt zu sein) [29 - 31].

Die neurobiologischen Beziehungen zwischen Epilepsie und Angst sind kompliziert und erst teilweise geklärt. Eine Vielzahl von Befunden deutet darauf hin, dass eine gesteigerte Erregungsbildung in limbischen Strukturen das Korrelat der anfallsartig auftretenden Angst und Panik ist und somit ähnliche Pathomechanismen wie bei mesiotemporalen Epilepsien eine Rolle spielen könnten. So finden sich insbesondere bei Patienten mit strukturellen mesiotemporalen Läsionen im Anfall Angstsymptome, die sich auch von Erfahrenen von einer Panikerkrankung differenzialdiagnostisch oft nur schwer abgrenzen lassen. Besteht ein Verdacht auf epileptische Angstattacken, ist sorgfältig nach anderen, oft vom Patienten nicht beachteten, fokalen Anfällen und nach einer amygdalären Läsion im speziell eingestellten Magnetresonanztomogramm zu fahnden. Die Unterscheidung ist oft schwierig, weil iktale Angst – ähnlich wie eine Panikattacke mit Phänomenen wie Hyperventilation, Tachykardie, Schwitzen, gastrointestinalen Störungen (Übelkeit), Parästhesien und weiteren autonomen Symptomen vergesellschaftet sein kann. „Goldstandard“ für die exakte Diagnose iktaler Angst ist bei ausreichender Anfallshäufigkeit das prolongierte Video-EEG-Monitoring mit Aufzeichnung von Anfällen [30, 31].

Es gibt keine gut kontrollierten Studien zur Behandlung von Angsterkrankungen bei Epilepsiepatienten. Eine Übersichtsarbeit adaptierte daher die allgemeinen evidenzbasierten Empfehlungen bei Angsterkrankungen für Epilepsiepatienten. So werden als erste Wahl zur Behandlung von Panikstörungen, sozialen Phobien und posttraumatischen Belastungsstörungen selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer ggfs. in Kombination mit kognitiver Verhaltenstherapie, bei der generalisierten Angststörung Pregabalin und bei Zwangsstörungen kognitive Verhaltenstherapie empfohlen [32].

Epilepsien und psychotische Störungen

Auch psychotische Störungen sind bei Patienten mit Epilepsie häufiger als in der Allgemeinbevölkerung. Dabei können sogenannte episodische Psychosen (iktale, postiktale und Alternativpsychosen), die in einem fixen zeitlichen Bezug zum Anfallsgeschehen stehen, und chronische Psychosen (interiktale Psychosen) ohne zeitlichen Bezug zu den Anfällen, unterschieden werden [33 - 37].

Iktale Psychosen stellen die klinische Manifestation eines nicht-konvulsiven Status epilepticus (einfach fokaler Status, komplex fokaler Status oder Absencenstatus) dar. Die Symptomatik besteht in Wahnvorstellungen, illusionären Verkennungen und Halluzinationen, zudem können auch affektive Symptome wie panische Angst und depressive Verstimmungen sowie fluktuierende Bewusstseinsstörungen, Automatismen und Lidmyoklonien auftreten. Das EEG liefert den entscheidenden diagnostischen Beitrag [34 - 36].

Postiktale Psychosen, die 25 % der epileptischen Psychosen repräsentieren, sind durch psychotische und affektive Symptome (paranoide Wahninhalte) charakterisiert, die nach einer, dem Anfallsereignis folgenden, längstens 7 Tage andauernden symptomfreien Periode auftreten (luzides Intervall). Die Symptomatik stellt dabei nicht nur eine Aggravierung des vor dem Anfallsereignis bestehenden psychiatrischen Status oder der Persönlichkeit dar und ist nicht durch andere medizinisch psychiatrische Ursachen erklärbar (zum Beispiel Drogenintoxikation, metabolische Entgleisung etc.). Das Bewusstsein ist nicht wesentlich beeinträchtigt (wie etwa beim Delir), die Symptome sind zeitlich limitiert und dauern üblicherweise Tage, selten Wochen an [34 - 36, 38].

Unter Alternativpsychose (Synonyme: forcierte Normalisierung, paradoxe Normalisierung) versteht man eine inverse Beziehung zwischen Anfallskontrolle bzw. Normalisierung des EEGs einerseits und psychotischen Symptomen andererseits. Eine Alternativpsychose wird heute definiert durch eine Verhaltensstörung mit akutem/subakutem Beginn begleitet von einer Denk- und Wahrnehmungsstörung, einer signifikanten Änderung der Affektivität (Depression oder Manie), sowie einer Angststörung mit Ich-Störung oder dissoziativen Symptomen, die im Zusammenhang mit einer 50 %-igen Abnahme der Zahl der interiktalen Spikes im EEG im Vergleich zum Vorbefund oder mit einer kompletten Anfallsfreiheit von mindestens einer Woche (berichtet durch einen Aussenstehenden) auftritt. Alternativpsychosen sind selten, sie machen 1 % der epileptischen Psychosen aus. Die Pathomechanismen sind unklar [39 - 41].

Bei den interiktalen Psychosen, die 20 % der epileptischen Psychosen ausmachen, manifestieren sich die psychotischen Symptome zeitlich unabhängig vom Anfallsgeschehen. Nur 50 - 70 % der Patienten erfüllen die diagnostischen Kriterien einer Schizophrenie, insbesondere besteht keine Negativsymptomatik (Apathie, Affektverflachung, Anhedonie etc.), die Persönlichkeit und die interpersonellen Beziehungen bleiben erhalten. Illusionäre Verkennungen, religiöse Anmutungserlebnisse und paranoid-halluzinatorische Symptome stehen im Vordergrund. Insgesamt ist die Symptomatik oft milder und der Verlauf günstiger als bei einer Schizophrenie [35, 36, 42].

Es gibt keine Studien zum Risiko von Krampfanfällen beim Einsatz von Antipsychotika bei Epilepsien. Das höchste Risiko für EEG-Auffälligkeiten oder Anfälle bei Patienten ohne Epilepsie haben Clozapin und Olanzapin, ein moderates Risiko besteht bei Risperidon, ein niedriges Risiko für Quetiapin, so dass empfohlen wird, Clozapin und Olanzapin zu meiden und eher Amisulpirid, Aripiprazol, Quetiapin, Ziprasidon oder Butyyrophenone einzusetzen [43].

Epilepsien und Suizid

Die Suizidrate bei Epilepsien ist 5-mal höher als in der Allgemeinbevölkerung, bei Temporallappenepilepsie und komplex-partiellen Anfällen 25-mal höher [44 - 46].

2008 zeigte eine gepoolte Analyse von 199 klinischen Studien ein zweifach erhöhtes Risiko für Suizide, Suizidversuche oder Suizidgedanken bei Anwendung von Antiepileptika. Das Risiko lag bei 0,43 Prozent in den Verum- und 0,24 Prozent in den Placebo-Armen. Die „Number needed to harm" betrug 530. Seit der Zeit besteht die Verfügung der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA), dass es Warnhinweise vor einem erhöhten Risiko suizidaler Gedanken oder Handlungen bei allen Antiepileptika geben muss [47].

Bestimmte Anfallstypen scheinen das Suizidrisiko zu erhöhen. Entscheidend sind aber die Komorbidität mit Depression, Persönlichkeitsstörung und kognitiver Störung, so dass der Behandlung dieser Störungen entscheidende Bedeutung bei der Suizidprävention von Epilepsiepatienten zukommt [48].

Das Suizidrisiko der Antiepileptika muss man vermutlich differenzierter sehen. So haben Carbamazepin, Oxcarbamazepin, Valproat, Gabapentin und Lamotrigin eher einen suizidprophylaktischen Effekt, während Phenytoin, Levetiracetam, Topiramat und Vigabatrin das Suizidrisiko erhöhen [48].

In einer aktuellen Fallkontrollstudie wurde gezeigt, dass neuere Antikonvulsiva mit einem hohen Potenzial für die Verursachung von Depressionen (Levetiracetam, Tiagabin, Topiramat und Vigabatrin) ein etwa 3-fach erhöhtes Risiko für selbstverletzendes oder suizidales Verhalten haben, während das Risiko für die übrigen Antikonvulsiva nicht erhöht war. Als Einzelsubstanz zeigte nur Levetiracetam ein erhöhtes Risiko. Ausserdem war eine Risikoerhöhung nur bei den Patienten auszumachen, die eine vorbekannte psychiatrische Erkrankung hatten [49]. Insgesamt besteht dringender Bedarf für grosse prospektive Studien zur weiteren Klärung des Suizidrisikos von Antiepileptika [50].

Schlussfolgerungen

Es gibt eine erhöhte Prävalenz von psychiatrischen Erkrankungen bei Epilepsie. Umgekehrt haben auch Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen ein erhöhtes Epilepsierisiko. Die bidirektionale Beziehung spricht für gemeinsame Pathomechanismen.

Insbesondere Depressionen beeinflussen die Lebensqualität bei Epilepsiepatienten, das Auftreten von unerwünschten Wirkungen von Antiepileptika, die Therapieresistenz und das Outcome bei Epilepsiechirurgie. Daher sollten Depressionen bei Epilepsiepatienten konsequent behandelt werden. Dies senkt auch das deutlich erhöhte Suizidrisiko bei Epilepsiepatienten.

Bei Epilepsiepatienten mit strukturellen mesiotemporalen Läsionen finden sich im Anfall Angstsymptome, die auch von Erfahrenen von einer Panikerkrankung differenzialdiagnostisch oft nur schwer abzugrenzen sind.

Interiktale Psychosen bei Epilepsiepatienten haben oft eine mildere Symptomatik und einen günstigeren Verlauf als bei Schizophrenie.

Seit 2008 fordert die FDA Warnhinweise vor einem erhöhten Risiko suizidaler Gedanken oder Handlungen bei allen Antiepileptika. Wahrscheinlich muss aber das Suizidrisiko bei Antiepileptika differenzierter gesehen werden. Hier besteht dringender Bedarf für weitere Klärung.

Referenzen

1. *Hamed SA. Psychiatric symptomatologies and disorders related to epilepsy and antiepileptic medications. Expert Opin Drug Saf 2011; 10: 913-934*
2. *Ettinger A, Reed M, Cramer J. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. Neurology 2004; 63: 1008-1014*
3. *Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. Lancet 2012; 380: 1180–1192*
4. *Baumgartner C, Lehner-Baumgartner E. Epilepsie und psychiatrische Erkrankungen: J Neurol Neurochir Psychiatr 2008; 9: 7-13*
5. *Blanchet P, Frommer GP. Mood change preceding epileptic seizures. J Nerv Ment Dis 1986; 174: 471-476*
6. *Manchanda R, Freeland A,Schaefer B et al. Auras, seizure focus, and psychiatric disorders. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 2000; 13: 13-19*
7. *Biraben A, Taussig D, Thomas P et al. Fear as the main feature of epileptic seizures. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70: 186-191*
8. *Kanemoto K, Kawasaki J, Mori E. Violence and epilepsy: a close relation between violence and postictal psychosis. Epilepsia 1999; 40: 107-109*
9. *Ertekin BA, Kulaksizoglu IB, Ertekin E et al. A comparative study of obsessive-compulsive disorder and other psychiatric comorbidities in patients with temporal lobe epilepsy and idiopathic generalized epilepsy. Epilepsy Behav 2009; 14: 634-639*
10. *Alemayehu S, Bergey GK, Barry E et al. Panic attacks as ictal manifestations of parietal lobe seizures. Epilepsia 1995; 36: 824-830*
11. *Kanner AM, Stagno S, Kotagal P. Postictal psychiatric events during prolonged video-electroencephalographic monitoring studies. Arch Neurol 1996; 53: 258-263*
12. *So NK, Savard G, Andermann F et al. Acute postictal psychosis: a stereo EEG study. Epilepsia 1990; 31: 188-193*
13. *Kanner AM, Trimble M, Schmitz B. Postictal affective episodes. Epilepsy Behav 2010; 19: 156-158*
14. *Kanner AM. Recognition of the various expressions of anxiety, psychosis and aggression in epilepsy. Epilepsia 2004; 45(Suppl 2): 22-27*
15. *Forsgren L, Nystrom L. An incident casereferent study of epileptic seizures in adults. Epilepsy Res 1990; 6: 66-81*
16. *Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. Ann Neurol 2000; 47: 246-249*
17. *Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E et al. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. Ann Neurol 2006; 59: 35-41*
18. *Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. Biol Psychiatry 2003; 54: 388-398*
19. *Kanner AM. Do psychiatric comorbidities have a negative impact on the course and treatment of seizure disorders? Curr Opin Neurol 2013; 26: 208-213*

20. Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ. Depression and epilepsy: Epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. Epilepsy Behav 2012; 24: 156-168
21. Kanner AM, Mazarati A, Koepp M. Biomarkers of epileptogenesis: Psychiatric comorbidities (?). Neurotherapeutics 2014; 11: 358-372
22. Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ. Depression and epilepsy, pain and psychogenic non-epileptic seizures: Clinical and therapeutic perspectives. Epilepsy Behav 2012; 24: 169-181
23. Knott S, Forty L, Craddock N, Thomas RH. Epilepsy and bipolar disorder. Epilepsy Behav 2015; 52: 267-274
24. Mula M. The interictal dysphoric disorder of epilepsy: a still open debate. Curr Neurol Neurosci Rep 2013; 13: 355
25. Kanner AM. The treatment of depressive disorders in epilepsy: What all neurologists should know. Epilepsia 2013; 54(Suppl 1): 3-12
26. Maguire MJ, Weston J, Singh J, Marson AG. Antidepressants for people with epilepsy and depression. Cochrane Database Syst Rev 2014; 12: CD010682. doi: 10.1002/14651858.CD010682.pub2.
27. Cardamone L, Salzberg MR, O›Brien TJ, Jones NC. Antidepressant therapy in epilepsy: can treating the comorbidities affect the underlying disorder? Br J Pharmacol 2013; 168: 1531-1554
28. Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, Kerr MP. A community study of the presence of anxiety disorder in people with epilepsy. Epilepsy Behav 2007; 11: 118-124
29. Vazquez B, Devinsky O. Epilepsy and anxiety. Epilepsy Behav 2003; 4(Suppl 4): S20-S25
30. Beyenburg S, Schmidt D. Epilepsiepatienten mit Angsterkrankungen. Nervenarzt 2005; 76: 1077-1091
31. Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D et al. Anxiety in patients with epilepsy: Systematic review and suggestions for clinical management. Epilepsy Behav 2005; 7: 161-171
32. Mula M. Treatment of anxiety disorders in epilepsy: An evidence-based approach. Epilepsia 2013; 54(Suppl 1): 13-18
33. Schmitz B, Wolf P. Psychosis in epilepsy: frequency and risk factors. J Epilepsy 1995; 8: 295-305
34. Lancman M. Psychosis and peri-ictal confusional states. Neurology 1999; 53: S33-S38
35. Kanner AM. Psychosis of epilepsy: a neurologist's perspective. Epilepsy Behav 2000; 1: 219-227
36. Kanner AM, Palac S. Neuropsychiatric complications of epilepsy. Curr Neurol Neurosci Rep 2002; 2: 365-372
37. Krishnamoorthy ES. Psychiatric issues in epilepsy. Curr Opin Neurol 2001; 14: 217-224
38. Logsdail SJ, Toone BK. Post-ictal psychoses: a clinical and phenomenological description. Br J Psychiatry 1988; 152: 246-252
39. Wolf P, Trimble MR. Biological antagonism and epileptic psychosis. Br J Psychiatry 1985; 146: 272-276
40. Krishnamoorthy ES, Trimble MR. Forced normalization: clinical and therapeutic relevance. Epilepsia 1999; 40(Suppl 10): S57-S64
41. Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Sander JW, Kanner AM. Forced normalization at the interface between epilepsy and psychiatry. Epilepsy Behav 2002; 3: 303-308
42. Tadokoro Y, Oshima T, Kanemoto K. Interictal psychoses in comparison with schizophrenia – a prospective study. Epilepsia 2007; 48: 2345-2351
43. Roy K, Balon R, Penumetcha V, Levine BH. Psychosis and seizure disorder: Challenges in diagnosis and treatment. Curr Psychiatry Rep 2014; 16: 509
44. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB et al. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. Lancet Neurol 2007; 6: 693-698
45. Jallon P. Mortality in patients with epilepsy. Curr Opin Neurol 2004; 17: 141-146
46. Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL et al. Suicide in people with epilepsy: how great is the risk? Epilepsia 2009; 50: 1933-1942
47. U.S. Food and Drug Administration. Suicidal behavior and ideation and antiepileptic drugs. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationfor PatientsandProviders/ucm100190.htm
48. Kalinin VV. Suicidality and antiepileptic drugs. Is there a link? Drug Safety 2007; 30: 123-142
49. Andersohn F, Schade R, Willich SN, Garbe E. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. Neurology 2010; 75: 335-340
50. Mula M, Sander JW. Suicide and epilepsy: do antiepileptic drugs increase the risk? Expert Opin Drug Saf 2015; 14: 553-558

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Thomas Leyhe
Ärztlicher Zentrumsleiter
Zentrum für Alterspsychiatrie
Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel
Wilhelm Klein-Strasse 27
CH 4012 Basel
Tel. 061 325 53 53
Fax 061 325 55 85
thomas.leyhe@upkbs.ch

Non-Epileptic Psychogenic Seizures: a Neurologist's Perspective

Andrea O. Rossetti
Service de Neurologie, CHUV, Lausanne

Summary

Psychogenic non-epileptic seizures (PNES) represent a relatively frequent challenge for clinicians. While they resemble epileptic seizures, they are not the consequence of paroxysmal electrical discharges in the brain, but are related to psychological triggers in vulnerable subjects. Gold standard of PNES diagnosis remains the recording of a typical event under video-EEG. PNES recognition is not only important in order to offer an appropriate treatment to the patient, which should include a multidisciplinary approach by psychiatrists and neurologists, but also, especially in the acute phase, to avoid a potentially harmful escalation of pharmacological treatment.

Epileptologie 2016; 33: 50 – 54

Key words: PNES, dissociative disorder, conversion disorder, diagnosis, psychiatrist

Nichtepileptische, psychogene Anfälle aus der Neurologenperspektive

Nichtepileptische, psychogene Anfälle stellen eine relativ häufige Herausforderung für Neurologen dar. Auf der einen Seite ähneln diese Ereignisse epileptischen Anfällen, sie sind aber nicht das Resultat einer paroxysmalen neuronalen Entladung, sondern bei vulnerablen Patienten mit psychologischen Auslösefaktoren verbunden. Der Gold-Standard der Diagnose ist die Video-EEG-Aufnahme einer charakteristischen Episode. Die Identifizierung der Patienten mit nichtepileptischen psychogenen Anfällen ist nicht nur wegen der Möglichkeit einer adäquaten Therapieeinleitung wichtig, welche idealerweise durch einen multidisziplinären Ansatz von Psychiatern und Neurologen durchgeführt werden sollte, sondern auch, um eine in der Akutphase möglicherweise gefährliche Therapieeskalierung zu vermeiden.

Schlüsselwörter: PNES, dissoziative Anfälle, Konversionsstörung, Diagnose, Psychiater

Crises non-épileptiques psychogénes depuis une perspective neurologique

Les crises non-épileptiques psychogènes représentent un défi relativement fréquent pour les neurologues. Si d'une part ces manifestations ressemblent à des crises épileptiques, elles ne sont pas dues à des décharges neuronales paroxystiques, mais sont liées à des facteurs déclenchants d'ordre psychologique survenant chez des sujets vulnérables. Le gold-standard pour le diagnostic des crises non-épileptiques psychogènes est l'enregistrement d'un événement typique sous vidéo-EEG. L'identification de patients avec crises non-épileptiques psychogènes est non seulement important pour offrir aux malades un traitement approprié (idéalement par une approche interdisciplinaire avec psychiatre et neurologue), mais aussi afin d'éviter une surenchère médicamenteuse qui peut se révéler dangereuse, particulièrement dans la phase aiguë.

Mots clés : Trouble dissociatif, trouble somatoforme, trouble de conversion, diagnostic, psychiatre

Why are psychogenic non-epileptic seizures important?

Psychogenic non-epileptic seizures (PNES) are defined as paroxysmal disorders that clinically resemble epileptic seizures, but occur without epilepsy-specific changes on the EEG, together with a psychological substrate [1]. Furthermore, PNES patients, as opposed to subjects with convulsive seizures, do not show any meaningful elevation of muscle CK or lactate [2], and as opposed to patients after an organic syncope or seizure, do not have any modification in serum prolactine.

PNES patients are not rare, especially for epileptologists or for neurologists working in a hospital. Up to 20% of patients with PNES may present a "status", meaning that their attacks are prolonged over several minutes to hours [3]; and a considerable proportion of patients treated in the intensive care unit for suspected status epilepticus may finally receive a diagnosis of PNES [2]. This may lead to potentially inappropriate treatments, as up to 60% of patients are treated with antiepileptic drugs (AEDs), which do not prevent PNES episodes [4], and an escalation to an intensive care

admission and tracheal intubation may induce a non negligible morbidity and mortality of iatrogenic origin. These patients may have a history or show signs of other non-organic disorders [5]. Finally, PNES patients show a higher yearly mortality rate as compared to matched controls [6]. For all these reasons, the ability to recognize PNES is of utmost importance for the well-being of patients.

Epidemiology

Table 1 gives an overview of estimations of PNES incidence, while the prevalence has been estimated at 2-33/100'000 population [7]. These numbers represent about 1/15, respectively 1/100 of the epilepsy incidence and prevalence; however, a considerable proportion of PNES patients may go unrecognized, as it is relatively common to diagnose patients several years (up to 20) after symptom onset [8]. In all studies, there is a prevalence of women. This is especially true for middle-aged patients. **Table 2** summarizes data regarding comorbidity with epilepsy, which seems to oscillate between 10 and 20%. A consistent proportion of PNES patients, thus, may have concomitant epileptic attacks; in the experience of the author, however, patients can report in most cases the difference between these two entities.

Causes

The classical psychodynamic theory explains PNES as part of dissociative or somatoform disorders as an unconscious development of a somatic symptom that reduces an inner tension in patients with some sort of unsolved psychological conflicts. In fact, virtually all patients with PNES exhibit a strong psychiatric comorbidity, mostly in terms of anxio-depressive disorders, but also regarding personality disorders (particularly, narcissistic or histrionic, but also unstable personalities such as borderline) [1, 9]. As stated above, other signs and symptoms of dissociative disorders are not infrequent, both as concomitant diagnoses, and as occurrences in the patient's history.

In recent years, some attention has been directed towards identifications of biological markers in this clinical context; all studies have been conducted interictally. Decreased metabolism in the anterior cingulate cortex (a key location for integration of the self) and in the right pericentral cortical regions (subtending orientation in space and movement control) has been identified with PET [10]. A functional MRI study suggested that PNES patients show stronger connectivity values between areas involved in emotion (insula), executive control (inferior frontal gyrus and parietal cortex), and movement (precentral sulcus) [11], suggesting a sort of short circuit facilitating dissociative manifestations, while high-density EEG studies detected a disconnection of the frontal regions, whose extent correlated with the density of PNES attacks overt time [12, 13]. A follow-up analysis showed in addition a decrease in connectivity between basal ganglia and several cortical regions, suggesting a correlate of attenuation of the effect of potentially disturbing mental representations [8].

Semiology and differentiation from epileptic seizures

As with epileptic seizures, the great inter- (and at times intra-) individual variability of symptoms justifies some classification attempts. One relatively straightfor-

Table 1: Yearly incidence of psychogenic non-epileptic seizures (PNES)

Location	Incidence/100'000	Women	Age range	Reference
Iceland	1.4	79%	16 - 54	[14]
Ohio (USA)	3.0	73%	>18	[15]
Scotland	4.9	81%	14 - 71	[16]

Table 2: Proportion of patients with psychogenic non-epileptic seizures (PNES) also having epilepsy

Location	Cohort	Proportion	Reference
Iceland	population	50%	[14]
Ohio (USA)	population	20%	[15]
Florida (USA)	hospital	9%	[17]
Shiraz (Iran)	hospital	16%	[18]
Lausanne (CH)	hospital	22%	[19]

ward approach categorizes motor episodes into three main groups: overt motor manifestations (resembling generalized convulsive seizures), subtle motor manifestations (resembling temporal lobe seizures), and atonic manifestations (resembling syncope) [20, 21]. Interestingly, it has been shown that younger patients tend to present significantly less often with overt motor episodes as compared to adults [22].

Surveys among neurologists illustrated that PNES diagnosis solely based upon semiology has a sensitivity and specificity of 80 - 85% [23], while the interrater agreement seems moderate for PNES and substantial for epileptic seizures [24]. Clinical items that help in differentiating PNES from epileptic seizures are given in **Table 3**. It is important to underscore that no sign bears a 100% specificity and that at first glance "bizarre" clinical manifestation may well occur in patients having an epileptic seizure, especially if originating from the frontal lobe.

Diagnosis and differential diagnosis

Given the aforementioned limitations, the gold standard relies in capturing a typical clinical event during EEG recording [25]. The sensitivity of an ambulatory extended EEG is about 50 - 65% [26, 19, 27], and may be increased during long-term video-EEG. Provocation methods may include strong verbal suggestion, intermittent photic stimulation, hyperventilation, placing a tuning fork on the forehead, and hand compression over the temporal regions [28]; these are all non-invasive and may further improve the sensitivity of the recording. A debate exists regarding the use of a nocebo, particularly injection of physiological saline under suggestion [29, 30]. It is the opinion of this author that nocebo has its place if other maneuvers do not allow an attack induction. However, it is of greatest importance how to verbally reinforce the injection: stating that "the liquid will induce an epileptic seizure" is not only incorrect but also deceives the patient; conversely, saying that "the diluted salt may induce a characteristic attack that will enable a correct diagnosis" is both well accepted and potentially very helpful.

Differential diagnoses with physiological disorders include, in the order of frequency (but in an incomplete listing): syncope, (frontal lobe) seizures, migraine with aura, movement disorders (such as tremor, hemiballismus, chorea, and even limb shaking heralding an ischemic stroke), as well as non REM and REM parasomnias.

What to do

Once a patient has been diagnosed with PNES, it is important that the neurologist, most optimally within an interdisciplinary approach with the liaison psychiatrist, explains it to the patient and the relatives. The stepwise technique is to first listen to the patient's considerations and representations, then to underscore that the attacks are not due to epilepsy, and finally to bring the keyword "functional disorder". This allows on the one side to reassure the patient that his/her condition has a name, and on the other side to offer a mechanistically-based explanation ("the function of

Table 3: Clinical signs in psychogenic non-epileptic seizures and epileptic seizures (modified after La France Curr Opin Neurol 2008)

Sign	Psychogenic non-epileptic seizure	Epileptic seizure
Closed eyes, resistance to opening (ictally)	Highly specific	Exceptional
Asymmetrical, wandering, and crescendo-decrescendo movements	Highly specific	Rare (frontal lobe seizures)
Pelvic thrusting	Highly specific	Rare (frontal lobe seizures)
Lateral tongue bite	Extremely uncommon	Highly specific (generalized convulsion)
Teddy bear in the bed	Very specific in adults	Exceptional in adults
Avoiding gaze contact (postictally)	Relatively frequent	Exceptional
Ictal weeping	Relatively common	Exceptional
Postictal stertorous breathing	Exceptional	Very common after generalized convulsion
Postictal whispering	Highly specific	Exceptional
Self injury	May occur	May occur
Urine incontinence	May occur	May occur

the brain is at times impaired, but restorable"). At this point, questions should be answered and the possibility of a psychogenic trigger mentioned, in accordance with the receptivity and the level of understating of the patient [31]. Further appointments may be needed, and looking together with the family at the recorded, typical episode can be of considerable help. It has been shown that the mere explanation of a PNES diagnosis drastically reduces the emergency visits and may contribute to a better quality of life [32].

It is extremely important that neurologists remain involved on a long-term basis during psychiatric treatment, which represents the mainstay of the therapeutic approach, in order to offer a somatic frame [31], and to guarantee a timely recognition of other dissociative manifestations, which may develop in as much as 25% of patients [5].

Disclosure:
Dr Rossetti received unrestricted research grants from Sage Therapeutics and UCB Pharma over the last 3 years.

References

1. *LaFrance WC, Jr.: Psychogenic nonepileptic seizures. Curr Opin Neurol 2008; 21: 195-201*
2. *Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Diagnosis of psychogenic nonepileptic status epilepticus in the emergency setting. Neurology 2006; 66: 1727-1729*
3. *Dworetzky BA, Mortati KA, Rossetti AO et al. Clinical characteristics of psychogenic nonepileptic seizure status in the long-term monitoring unit. Epilepsy Behav 2006; 9: 335-338*
4. *Jones SG, O'Brien TJ, Adams SJ et al. Clinical characteristics and outcome in patients with psychogenic nonepileptic seizures. Psychosom Med 2010; 72: 487-497*
5. *McKenzie PS, Oto M, Graham CD, Duncan R. Do patients whose psychogenic non-epileptic seizures resolve, 'replace' them with other medically unexplained symptoms? Medically unexplained symptoms arising after a diagnosis of psychogenic non-epileptic seizures. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; 82: 967-969*
6. *Duncan R, Oto M, Wainman-Lefley J. Mortality in a cohort of patients with psychogenic non-epileptic seizures. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83: 761-762*
7. *Benbadis SR, Allen Hauser W: An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. Seizure 2000; 9: 280-281*

8. Barzegaran E, Carmeli C, Rossetti AO et al. Weakened functional connectivity in patients with psychogenic non-epileptic seizures (PNES) converges on basal ganglia. J Neurology Neurosurg Psychiatry 2016; 87: 332-337
9. Reuber M, House AO, Pukrop R et al. Somatization, dissociation and general psychopathology in patients with psychogenic non-epileptic seizures. Epilepsy Res 2003; 57: 159-167
10. Arthuis M, Micoulaud-Franchi JA, Bartolomei F et al. Resting cortical PET metabolic changes in psychogenic non-epileptic seizures (PNES). J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; 86: 1106-1112
11. van der Kruijs SJ, Bodde NM, Vaessen MJ et al. Functional connectivity of dissociation in patients with psychogenic non-epileptic seizures. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83: 239-247
12. Barzegaran E, Joudaki A, Jalili M et al. Properties of functional brain networks correlate with frequency of psychogenic non-epileptic seizures. Front Hum Neurosci 2012; 6: 335
13. Knyazeva MG, Jalili M, Frackowiak RS, Rossetti AO. Psychogenic seizures and frontal disconnection: EEG synchronisation study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; 82: 505-511
14. Sigurdardottir KR, Olafsson E. Incidence of psychogenic seizures in adults: a population-based study in Iceland. Epilepsia 1998; 39: 749-752
15. Szaflarski JP, Ficker DM, Cahill WT, Privitera MD. Four-year incidence of psychogenic nonepileptic seizures in adults in hamilton county, OH. Neurology 2000; 55: 1561-1563
16. Duncan R, Razvi S, Mulhern S. Newly presenting psychogenic nonepileptic seizures: incidence, population characteristics, and early outcome from a prospective audit of a first seizure clinic. Epilepsy Behav 2011; 20: 308-311
17. Benbadis SR, Agrawal V, Tatum WOt. How many patients with psychogenic nonepileptic seizures also have epilepsy? Neurology 2001; 57: 915-917
18. Asadi-Pooya AA, Emami Y, Emami M. Psychogenic non-epileptic seizures in Iran. Seizure 2014; 23: 175-177
19. Bettini L, Croquelois A, Maeder-Ingvar M, Rossetti AO. Diagnostic yield of short-term video-EEG monitoring for epilepsy and PNESs: a European assessment. Epilepsy Behav 2014; 39: 55-58
20. Griffith NM, Szaflarski JP, Schefft BK et al. Relationship between semiology of psychogenic nonepileptic seizures and Minnesota Multiphasic Personality Inventory Profile. Epilepsy Behav 2007; 11: 105-111
21. Reuber M, Pukrop R, Bauer J et al. Outcome in psychogenic nonepileptic seizures: 1 to 10-year follow-up in 164 patients. Ann Neurol 2003; 53: 305-311
22. Alessi R, Vincentiis S, Rzezak P, Valente KD. Semiology of psychogenic nonepileptic seizures: age-related differences. Epilepsy Behav 2013; 27: 292-295
23. Seneviratne U, Rajendran D, Brusco M, Phan TG. How good are we at diagnosing seizures based on semiology? Epilepsia 2012; 53: e63-66
24. Benbadis SR, LaFrance WC, Jr., Papandonatos GD et al. Workshop NEST: Interrater reliability of EEG-video monitoring. Neurology 2009; 73: 843-846
25. LaFrance WC, Jr, Baker GA, Duncan R et al. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. Epilepsia 2013; 54: 2005-2018
26. Benbadis SR, Siegrist K, Tatum WO et al. Short-term outpatient EEG video with induction in the diagnosis of psychogenic seizures. Neurology 2004; 63: 1728-1730
27. Varela HL, Taylor DS, Benbadis SR. Short-term outpatient EEG-video monitoring with induction in a veterans administration population. J Clin Neurophysiol 2007; 24: 390-391
28. Goyal G, Kalita J, Misra UK. Utility of different seizure induction protocols in psychogenic nonepileptic seizures. Epilepsy Res 2014; 108: 1120-1127
29. Benbadis SR. Provocative techniques should be used for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures. Epilepsy Behav 2009; 15: 106-109; discussion 115-108
30. Leeman BA. Provocative techniques should not be used for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures. Epilepsy Behav 2009; 15: 110-114; discussion 115-118
31. LaFrance WC, Jr, Reuber M, Goldstein LH: Management of psychogenic nonepileptic seizures. Epilepsia 2013; 54(Suppl 1): 53-67
32. Razvi S, Mulhern S, Duncan R. Newly diagnosed psychogenic nonepileptic seizures: health care demand prior to and following diagnosis at a first seizure clinic. Epilepsy Behav 2012; 23: 7-9

Address for correspondence:
PD Dr Andrea O. Rossetti
Service de Neurologie, BH 07
CHUV
CH 1011 Lausanne
Tel. 021 314 11 90
Fax 021 314 12 90
andrea.rossetti@chuv.ch

Epilepsie und Aggression – schlechte Verwandtschaft oder böses Gerücht?

Stephan Rüegg
Abteilung für Klinische Neurophysiologie, Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel

Zusammenfassung

Aggression ist eine menschliche Verhaltensform, die bei Gesunden, aber auch Menschen mit jeglicher Krankheit auftreten kann. Eine besondere Häufung bei Patienten mit Epilepsie ist nicht nachweisbar. Während eines epileptischen Anfalls oder unmittelbar danach kann es zu aggressiven, gewalttätigen Verhaltensweisen kommen; diese sind in ihren Hauptmerkmalen ungerichtet, stereotyp, kurz andauernd und nicht situationsbezogen. Insgesamt ist iktale Aggressivität ausserordentlich selten (ca. bei 0,1 - 0,3 % aller epileptischen Anfälle). Iktales Morden (= gezielte und absichtliche Tötung eines Menschen aus niederen Beweggründen) kann deshalb per se nicht vorkommen und stellt eine unglaubwürdige Verteidigungsstrategie in einem Mordprozess dar. Daher sind iktale Geschehnisse mit Todesfolge eine für alle Beteiligten schreckliche zufällige Verkettung von unglücklichen Zufällen. Halb bewusste und gerichtete Aggression oder Gewaltanwendung kann im postiktalen Zustand, v.a. bei postiktalen Delirien oder Psychosen auftreten. Interiktale Aggressivität ist multifaktoriell bedingt und beruht auf einer zerebralen Dysfunktion (sei es aufgrund einer vorübergehenden metabolisch-toxischen Störung oder einer bleibenden strukturellen Läsion). Oft ist sie eng verbunden mit der Familiengeschichte des Patienten, seinen verminderten emotionalen Ressourcen, Sozialkompetenz und Intelligenz. Gehäuft wird sie auch mitbeeinflusst durch das soziale Umfeld bzw. den sozialen situativen Kontext und ist gerichtet, absichtsvoll, vom Handlungsmuster her komplex sowie nicht stereotyp, sondern wechselnd Situations-adaptiert. Aggression in Epilepsiepatienten kann auch hervorgerufen oder verstärkt werden bei einigen Antiepileptika, vor allem Levetiracetam, Topiramat, Perampanel und weit weniger häufig Zonisamid. Lamotrigin, Gabapentin, Phenytoin und Phenobarbital sind oft verknüpft mit Reizbarkeit und Aggressionen in Jugendlichen. Sichere Medikamente bezüglich Aggressions-Auslösung oder -Verstärkung stellen die Valproinsäure sowie das Carbamazepin/Oxcarbazepin dar. Keine klare Aussage ist diesbezüglich bisher bei den neueren Substanzen Lacosamid, Retigabin und Pregabalin möglich. Die gerade vorhin erwähnten „sicheren“ Medikamente sind auch diejenigen, die jeweils als aggressionsvermindernde Substanzen eingesetzt werden können.

Epileptologie 2016; 33: 55 – 68

Schlüsselwörter: Aggression, Epilepsie, Psychose, Delirium, iktal, postiktal, interiktal, Antiepileptika

Epilepsie et agressivité – parenté explosive ou simple rumeur ?

L’agressivité est une forme de comportement humain que l’on rencontre aussi bien chez les personnes en bonne santé que chez celles atteintes d’une quelconque maladie. Aucune accumulation particulière de cas ne peut être démontrée chez les patients épileptiques. Une crise d’épilepsie peut donner lieu, pendant la crise ou immédiatement après, à des accès d’agressivité et de violence qui, dans leurs caractéristiques principales, sont non dirigés, stéréotypés, de courte durée et non liés à la situation. Dans l’ensemble, l’agressivité ictale est extrêmement rare (dans env. 0,1 - 0,3 % de toutes les crises d’épilepsie). L’homicide ictal (= homicide ciblé et volontaire d’une personne pour de basses raisons) ne peut donc en soi pas se produire et représente une stratégie de défense non crédible dans un procès pour meurtre. Ainsi, les événements ictaux ayant des conséquences fatales sont un enchaînement fortuit de hasards malheureux terrible pour toutes les personnes impliquées. L’agressivité ou la violence semi-consciente et dirigée peut survenir à l’état postictal, en particulier lors de psychoses ou délires postictaux. L’agressivité interictale a une origine multifactorielle et repose sur un dysfonctionnement cérébral (que ce soit en raison d’un trouble toxico-métabolique transitoire ou d’une lésion structurelle permanente). Elle est souvent étroitement liée à l’histoire familiale du patient, à ses faiblesses sur le plan des ressources émotionnelles, de la compétence sociale et de l’intelligence. De plus, il n’est pas rare qu’elle soit également influencée par l’environnement ou le contexte social. Elle est dirigée, intentionnelle, complexe par son schéma d’action et non stéréotypée, mais changeante en fonction des situations. Le comportement agressif chez les patients épileptiques peut également être provoqué ou renforcé

par certains antiépileptiques, en particulier le lévétiracétam, le topiramate, le pérampanel et, beaucoup moins fréquemment, le zonisamide. La lamotrigine, la gabapentine, la phénytoïne et le phénobarbital sont souvent associés à une irritabilité et une agressivité chez les adolescents. L'acide valproïque ainsi que la carbamazépine/oxcarbazépine sont des médicaments sûrs en ce qui concerne le déclenchement ou le renforcement de l'agressivité. Jusqu'à présent, aucune information définitive ne peut être donnée à ce sujet pour les substances les plus récentes que sont le lacosamide, la rétigabine et la prégabaline. Les médicaments « sûrs » évoqués plus haut sont aussi ceux qui peuvent être utilisés comme substances réduisant l'agressivité.

Mots clés : Agressivité, épilepsie, psychose, délire, ictal, postictal, interictal, antiépileptiques

Epilepsy and Aggression – Bad Company or Mean Rumour?

Aggression is a human violent behavior which may occur in both healthy people and patients with any kind of disease. There is no evidence that aggression is more prevalent in patients with epilepsy. Aggressive behavior, violence, rage and anger may be present during or immediately after a seizure. Essentially, these manifestations are undirected, stereotypical, short-lasting and not related to the psychosocial situation or context. As a fact, ictal aggression is extremely rare (in about 0.1-0.3% of seizures only). Ictal murder (= targeted and intentional homicide upon ulterior motive) is therefore per se impossible and may represent an implausible strategy for defence on murder trial. Consequently, ictal events with physical injury resulting in death are an abominable accidental chain of unfortunate incidents for all persons involved. Partly intentional and directed aggression or violence may be observed during the postictal state, especially in postictal delirium or psychosis. Interictal aggression is multifactorially caused and results from cerebral dysfunction (either by transient metabolic-toxic changes or a permanent structural lesion). This type of aggression is often tightly connected to the patient's family history, impaired emotional coping ressources, social competence, and the current psychosocial situation. It is directed, intentional, with execution of complex, not stereotypical, purposeful acts which may quickly adapt to altered situations. Aggression in patients with epilepsy may be caused by some of the antiseizure drugs, i.e., levetiracetam, topiramate, perampanel and by far less zonisamide. Lamotrigine, gabapentin, phenytoin and phenobarbitone associate with irritability almost exclusively in adolescence. Safe drugs regarding the potential to induce aggressive behavior are valproic acid and carbamazepine/oxcarbazepine; no clear pattern is observed yet in lacosamide, retigabine and pregabalin. The „safe" drugs are also those antiseizure drugs that may work as antiaggressive medications.

Key words: Aggression, epilepsy, psychosis, delirium, ictal, postictal, interictal, antiepileptic drugs

Einleitung

Bis zum Ende des letzten Jahrhunderts umgab Epilepsiekranke die Meinung, dass sie „aggressiv" seien. Eine Suche in PubMed im Juli 2015 zeigt denn auch, dass bei der Eingabe von „Aggression und multipler Sklerose" gerade einmal 27, bei „Parkinson und Aggression" 56, bei „Hirntumor und Aggression" 98 und bei „Stroke und Aggression" 107 Artikel gelistet werden, während bei „Epilepsie und Aggression" 744 Artikel aufgeführt sind, eine Zahl, die nur gerade von „Demenz und Aggression" (1322 Zitate) übertroffen wird. Vermutlich wirkt bei der Annahme, Patienten mit Epilepsie seien genuin aggressiv, das allgemein immer noch schwer zu bekämpfende Stigma der Epilepsiekranken nach. Epilepsiekranke können im Anfall schwer zu verstehende, kaum vorstellbare Entäusserungen zeigen, demzufolge könnten auch ganz generell solche schwer nachvollziehbaren Taten eine epileptische Ursache haben. Umgekehrt konnte gezeigt werden, dass gerade die Konfrontation mit dieser Annahme Epilepsiekranke – zu Recht – aggressiv macht [1] oder diese Empfindung verstärkt [2].

Aggression

Was ist aber eigentlich Aggression? Noch im lateinischen Ursprung war der Begriff (das Verb) an sich neutral gefärbt und konnte „herangehen, sich nähern" bedeuten, im positiven Sinn auch „sich zuwenden", „etwas angehen", aber auch „herausfordern und im feindlichen Sinne jemanden „angehen", „angreifen". Heutzutage ist der Begriff aber eindeutig negativ, feindlich besetzt. Der Wortgebrauch entstand im Deutschen erst im 18. Jahrhundert. In der Psychologie bezeichnet Aggression jedes körperliche oder verbale Verhalten, das mit der *Absicht* (Intention) geschieht, jemanden physisch oder psychisch zu verletzen, schädigen oder vernichten. Aggression ist daher immer auch ein Ausdruck der Fähigkeit, sich selbst zu behaupten, und eine wesentliche Voraussetzung für ein intaktes Selbstwertgefühl. Aggression tritt oft als Reaktion auf eine wirkliche oder auch nur scheinbar drohende Minderung der eigentlichen Macht in Erscheinung. Sie richtet sich primär gegen andere Personen und Gegenstände, kann sich aber nach Ansicht mancher Aggressionsforscher auch sekundär gegen die eigene Person zurückwenden, wenn sie durch äussere Widerstände gehemmt bzw. auf Grund der Forderungen der Gesellschaft und zum

Zweck der sozialen Anpassung verdrängt wird (Selbsthass, Selbstverletzung, Selbstmord). Steigerungsformen von Aggression sind Zerstörung, Vernichtung und Zertrümmerung. Andererseits umfasst Aggression auch jedes Angriffsverhalten, das die Steigerung der Macht des Angreifers und die Minderung der Macht des Angegriffenen zum Ziel hat. Aggression ist an allen sozialen Brennpunkten prävalent, vor allem auch im Rahmen sozialer Beziehungen und zwar sowohl als Kampf, Eroberung, Bemächtigung, Unterdrückung und Vernichtung, als auch im Zusammenhang mit sexuellen Beziehungen, und zwar als Lust an der Grausamkeit und als Lust an der Zufügung von Schmerzen (Sadismus). Umgangssprachlich versteht man unter Aggression die Verhaltensweise eines Individuums mit der Absicht, schädigend, verletzend oder gar zerstörend tätlich oder verbal verletzend auf andere einzuwirken. Gruppendynamisch betrachtet stellt Aggression ein initial ungerichtetes Energiepotenzial dar, das nach Entladung trachtet. Affektbedingte Aggressionen können sich nicht nur gegen andere oder sich selbst, also Personen, sondern auch gegen Institutionen (Staat, Kirchen, Schulen, etc.) richten [3].

Aggression und Epilepsie

Im Zusammenhang mit der Verknüpfung von Aggression mit Epilepsie sind einerseits die medizinischen Umstände zu berücksichtigen, unter welchen neurologischen, zentralnervösen Erkrankungen Aggressivität und epileptische Anfälle auftreten können (**Abbildung 1**). Andererseits ist zu berücksichtigen, dass während nicht-konvulsiven Anfällen das Fremdgefährdungspotenzial fehlt oder höchstens sehr gering ist, bei „klassischen“ tonisch-klonischen konvulsiven Anfällen jedoch aufgrund des plötzlichen, meist unerwarteten Beginns und der unkontrollierbaren, meist unbewussten Automatismen schon zunimmt und bei den gemischten Formen mit „psychomotorischen“ Anteilen oder bei den hypermotorischen Anfällen vermutlich noch am grössten ist. Während *iktal* (= im Anfall) die Entäusserungen plötzlich, unkontrollierbar, unbewusst und ungerichtet sind, sind sie in der Zwischenwelt des *postiktalen* Zustandes oft schon eher absehbar und bereits teilweise gerichtet, kontrollierbar und bewusst. Dabei spielen neben dem unmittelbar vorausgegangenen Anfall auch schon die Persönlichkeit und das unmittelbare (soziale, situative) Umfeld eine Rolle. Die *interiktale* Aggressivität, welche absehbar, kontrollierbar, bewusst und gerichtet ist, hängt fast ausschliesslich von der Persönlichkeit und der Hirnerkrankung des Patienten sowie dem sozialen, situativen Umfeld ab.

Neurobiologie der Aggression

Entgegen früheren Auffassungen besteht keine spezifische, umschriebene örtlich-anatomische Struktur, auf die die Neurobiologie der Aggression zurückgeführt werden könnte [3]. Vielmehr handelt es sich vermutlich um ein Netzwerk-Phänomen [4]. Wichtige Strukturen umfassen das limbische System, das in einem gewissen Sinne die „Ursache“ der Aggression, aber auch de-

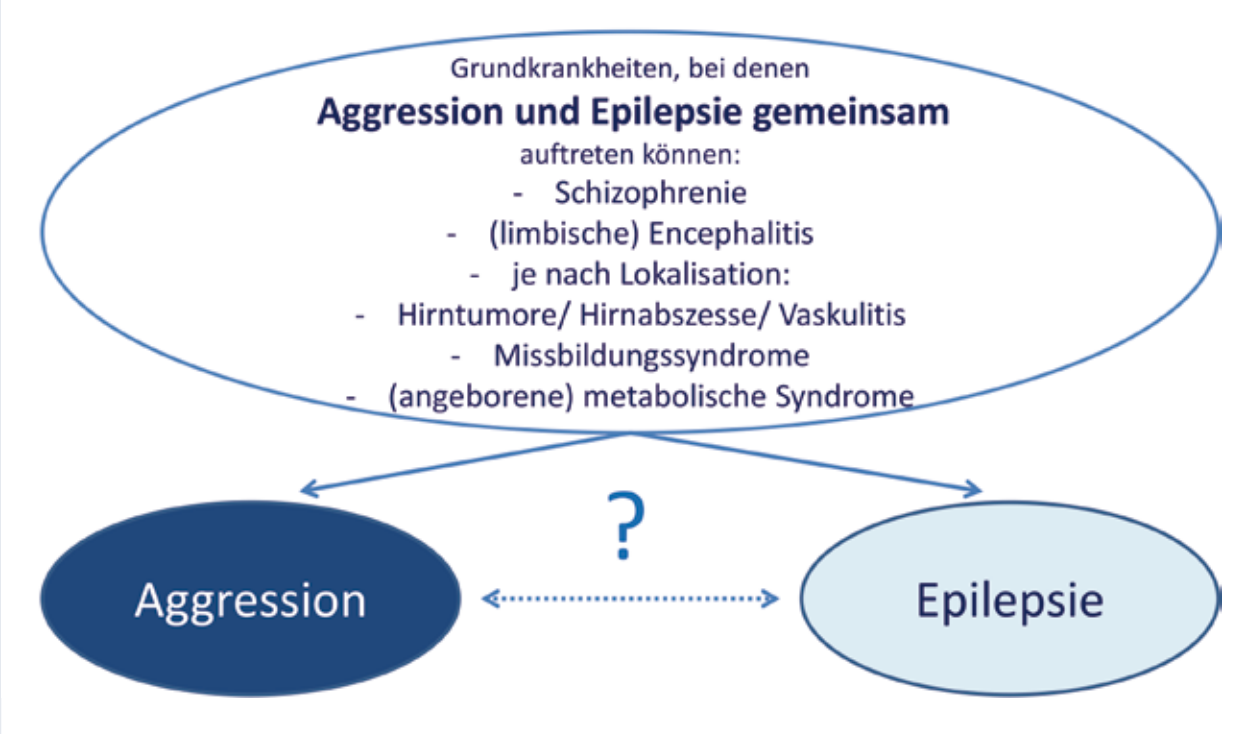


Abbildung 1. Erkrankungen, bei denen Epilepsie und Aggression gemeinsam auftreten können.

ren Planung und Steuerung beinhaltet [5] und vor allem bei ausgedehnten Läsionen *beider* Amygdalae [6, 7] sowie im vorderen Zingulum [8, 9] zur Ausbildung von Aggressionen beitragen kann. Sie vermitteln Emotionen, vor allem Furcht, und sind involviert in Abwehrmechanismen, aber auch das emotionale Lernen sowie Motivation. Sie sind auch eng verbunden mit dem Hypothalamus und vermitteln dort einerseits Furcht- und Ärgerimpulse, erhalten von dort aber umgekehrt auch die vegetativen begleitenden Signale (Schwitzen, Herzklopfen, Rötung, Erbleichen, etc.) [3, 6, 10 - 13]. Während bei Depressionen die Amygdalae volumetrisch eher vergrössert sind, so sind sie bei Menschen mit auffälligem aggressivem Verhalten eher verkleinert [7, 14]. Die seit Mitte des letzten Jahrhunderts durchgeführten uni- oder sogar bilateralen Amygdalektomien zeigten höchstens einen inkompletten Effekt und wurden glücklicherweise in den 80er Jahren wieder verlassen. Die Situation stellt sich sowieso sehr komplex dar, wie ein Review von Arbeiten zwischen 1930 und 1980 erläutert: sowohl konnten bei krankhaft aggressiven Menschen vollständig normale limbische Strukturen, als auch völlig normales Verhalten bei völlig verkümmertem limbischem System nachgewiesen werden [5]. Das (vor allem anteriore) Zingulum stellt eine weitere wichtige limbische Struktur dar: bei Läsionen oder Dysfunktion (zum Beispiel im Rahmen eines epileptischen Anfalls) kann Furcht oder nicht situationsangepasstes Lachen auftreten, gefolgt von hyperkinetischen Anfällen oder Vokalisationen. Postiktal erscheinen Patienten oft stark delirant und aggressiv. Das interiktale Verhalten ist gekennzeichnet von Persönlichkeitsveränderungen und Aggressionen sowie eingeschränkter sozialer und realitätsbezogener Situationseinschätzung [3, 9]. Anders als bei den Amygdalae scheinen Läsionektomien (wo überhaupt möglich) sowohl die Anfälle, als auch die Persönlichkeitsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten zu kontrollieren [8, 15]. Das posteriore Zingulum scheint nicht mit Aggression verknüpft zu sein, sondern Läsionen führen zu epileptischen Anfällen, die wie klassische Temporallappenanfälle aussehen [15, 16]. Bei den eher seltenen Schädigungen im vorderen, mesialen Dienzephalon (ventromediale Kerne des Hypothalamus, septale Kerne und zentromedianer Nukleus des Thalamus) entsteht ausgesprochene, kaum kontrollierbare Aggressivität, was auf einen starken aggressionshemmenden Einfluss dieser Strukturen, solange sie intakt sind, schliessen lässt [3]. Als weitere entscheidende Strukturen sind Gebiete im Frontallappen zu nennen, so der orbitofrontale Kortex (Disinhibition), der dorsolaterale Kortex (Emotionen), der prä- und motorische Kortex (physische Umsetzung der Aggression) sowie das expressive Sprachzentrum, das verbale Aggressionen (Drohung, Einschüchterung, Erniedrigung) ermöglicht [3, 17

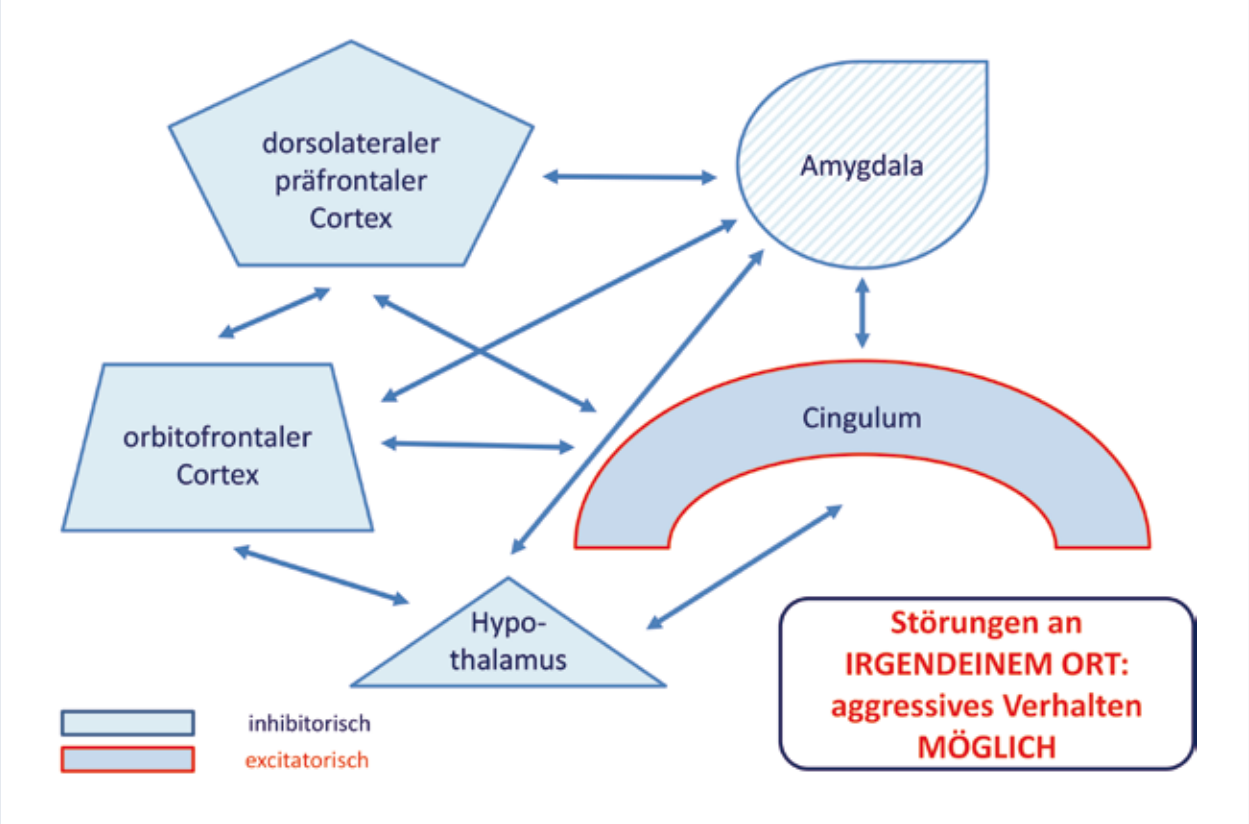


Abbildung 2. Neurobiologie der Aggression – vereinfachte Übersicht (modifiziert nach [4])

- 19]. Der orbitofrontale und präfrontale dorsolaterale Kortex stellen wohl die wichtigsten aggressionshemmenden Strukturen dar mit entsprechenden Folgen, wenn sie verletzt werden und so zu einem aggressiven, verletzenden und enthemmten (disinhibitiven) Verhalten führen [3, 17]. Dies kann auch gut bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer Demenz oder frontaler Lobärdegeneration beobachtet werden, wo auch PET-mässig ein Hypometabolismus vorliegt [20]. Interessanterweise ist aber iktale Aggression aufgrund eines frontalen Fokus bisher nur ganz selten gut dokumentiert [18, 19, 21, 22]. Ebenfalls zur Aggression beitragen kann das ventrale Striatum als Struktur der Basalganglien [6]. Das „Aggressions-Netzwerk" ist in **Abbildung 2** schematisch dargestellt.

Iktale Aggression

Kennzeichen iktaler Aggression sind:
i) ein plötzlicher Beginn
ii) keine vorausgehende soziale oder verbale Provokation
iii) eine Dauer von 1 bis 3 Minuten
iv) ihr abruptes Ende

Das aggressive bis gewalttätige Verhalten geschieht im Kontext eines eingeschränkten Bewusstseins, kann situationsbezogen sein, ist *ungerichtet*, umfasst keine kognitiv komplexen, voneinander abhängigen Mehrschritt-Handlungen, und es können keine absichtlichen, detaillierten, interaktiven Verhaltensweisen beobachtet werden. Üblicherweise tritt iktale Aggression während partiell-komplexer Anfälle auf, und die Semiologie bleibt über verschiedene Anfälle hinweg stereotyp. Die Anfälle können begleitet sein von Starren sowie motorischen und oralen Automatismen, aber auch von Furcht, wahnhaften Vorstellungen oder Halluzinationen. Das Verhalten kann in die postiktale Phase hinein verlängert sein [23, 24]. Sekundär generalisierte Anfälle können zwar die iktale Aggression auch auslösen, sie stoppt aber im Moment der sekundären Generalisation aufgrund des kompletten Bewusstseinsverlustes. Bei primär generalisierten Anfällen im Rahmen eines genetisch generalisierten Epilepsiesyndroms kann iktale Aggression nicht auftreten [23]. Von eigentlicher iktaler Aggression sind gewisse Anfallssemiologien mit aggressivem „Charakter" zu unterscheiden, so beispielsweise Automatismen, die zu unbeabsichtigten, „destruktiven" Handlungen führen wie Fallenlassen, Werfen, Zertrümmern von Gegenständen oder Greifen nach, Ziehen oder Klopfen an Menschen im Rahmen von repetitiven Myoklonien oder dystonen Automatismen [25]. Oftmals genügt eine rein erzählende Beobachtung oder ein einzelnes EEG nicht, sondern ist ein Langzeit-Video-EEG-Monitoring (LVEM), im Extremfall (zum Beispiel bei einem kapitalen Gerichtsverfahren) sogar mit intrakraniellen Ableitungselektroden zur Diagnosestellung notwendig [23, 25]. Die meisten Berichte zu iktaler Aggression beruhen auf komplexen mediko-legalen Einzelfällen, bei denen sich der Angeklagte in Fällen ausserordentlicher Aggression/Gewalttätigkeit mit der (Schutz-)Behauptung verteidigte, die Tat während eines epileptischen Anfalls begangen zu haben. Solche Verfahren nahmen in den 60er bis 80er Jahren fast exponentiell zu, begleitet von einem gewaltigen Medienecho und einem grausam faszinierten Publikum [23, 25, 26]. Dies führte zur bisher einzigen umfassenden Studie zu dieser Problematik: Bei 5'400 schwer betroffenen Epilepsiepatienten, die in führenden Epilepsiezentren in den USA und Europa mittels LVEM abgeklärt wurden, konnte nur gerade bei 19 Patienten (0,35 %) ein iktal *aggressives* Verhalten und lediglich bei 13 Patienten (0,24 %) ein iktal *gewalttätiges* Verhalten nachgewiesen werden [27]. Nach der Veröffentlichung dieser Studie implodierten die Berichte über iktale Aggression und Treiman stellte die heute noch gültigen Kriterien für einen iktalen aggressiven/gewalttätigen Akt auf [28]:

1. die Diagnose einer Epilepsie muss zweifelsfrei gestellt werden können
2. das Auftreten von epileptischen Automatismen ist durch Patienten- und Fremd-Anamnese sowie LVEM nachgewiesen
3. die Aggression während der epileptischen Automatismen ist durch LVEM belegt
4. das beobachtete Verhalten ist beim bezeichneten Patienten charakteristisch für seine üblichen epileptischen Anfälle
5. die klinisch-epileptologische Beurteilung erfolgt durch einen darin explizit geschulten, erfahrenen Neurologen

Peri-iktale Aggression

Postiktale Aggression

Postiktale ist viel häufiger als präiktale Aggression. Sie dauert länger als iktale Aggression und ist begleitet von sehr auffälligem Verhalten. Die Dauer der postiktalen Phase ist ausserordentlich variabel und generell am längsten bei sekundär generalisierenden Anfällen und am kürzesten bei den primär generalisierten Anfällen. Für das Ereignis besteht üblicherweise eine Amnesie. Die Patienten erscheinen verwirrt und sind oft kurzen, akuten, teils extremen, vor allem depressiv gefärbten Stimmungsschwankungen unterworfen. Sie können aber auch über psychotische Symptome, wie paranoide Verkennungen oder visuelle und/oder akustische Halluzinationen klagen. Sehr oft steht ein stark fluktuierender, deliranter Verwirrungszustand im Vordergrund. Bei (seltener!) ausgeprägter, fast ausschliesslich bei Männern auftretender Aggression/Gewalttätigkeit kann

eine Wiederholungstendenz beobachtet werden, und sie verläuft für einen spezifischen Patienten ausserordentlich stereotyp. Nach Anfalls-Klustern treten diese Episoden gehäuft auf [23, 25].

Postiktales Delir

Der postiktal delirante Zustand stellt vermutlich die häufigste vorübergehende Wesensveränderung bei Epilepsiepatienten dar. Sie ist gekennzeichnet durch einen Verwirrtheitszustand mit eingeschränkter Selbstwahrnehmung und vermindertem Bewusstsein. Im Oberflächen-EEG finden sich meist eine deutliche Verlangsamung, jedoch kaum epilepsietypische Potenziale. Meist tritt das Delir nach partiell-komplexen, ev. sekundär generalisierenden Anfällen auf. Gegenüber anderen Delirien ist die Dauer doch eher kurz (wenige Stunden), es sei denn, repetitive Anfälle interferieren mit der Erholungsphase. Allgemein kehrt das Bewusstsein graduell zurück. Treten im Delir psychotische oder andere psychiatrische Symptome auf, besteht eine Tendenz zur Entwicklung von ungerichtetem, aggressivem Verhalten, einer sog. „resistiven" Gewalt: der Patient scheint sich gegen seine Umgebung wehren zu wollen. Dies dürfte aber eine ungenaue Interpretation sein, da es sich vermutlich eher um eine „defensive" Gewalt zu handeln scheint: der von Halluzinationen geplagte Patient interpretiert Umgebungssituationen und -stimuli als bedrohlich und „verteidigt sich" dagegen [23, 25].

Postiktale Psychose

Eine postiktale Psychose tritt bei ca. 5 - 10 % der Epilepsiepatienten auf [29 - 31]. Sie kann sich einerseits direkt aus der postiktalen deliranten oder Verwirrungsphase heraus entwickeln [23, 25], oder aber sie erscheint nach einem „luziden" Intervall von wenigen bis max. 72 Stunden [28]. Meist geht der Psychose ein Kluster von partiell-komplexen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder sogar ein Status epilepticus voraus [32]. Die Dauer beträgt zwischen einem halben Tag bis üblicherweise 7 - 10 Tagen, sie kann aber auch bis einige Wochen anhalten [29, 33]. Es besteht eine nicht unbeträchtliche Wiederholungstendenz, und der Übergang in eine chronische interiktale psychotische oder affektive Störung ist möglich [23, 25]. Bilaterale interiktale epilepsietypische Potenziale [32, 34], iktale Furcht, lange Dauer der Epilepsieerkrankung sowie grosse intrazerebrale Läsionen [35] stellen Risikofaktoren für das Auftreten einer postiktalen Psychose dar. Verkennungen, Halluzinationen, Denkstörungen sowie gelegentlich manische oder depressive Verstimmungen stellen die Hauptsymptome der postiktalen Psychose dar [30, 31, 34]. Wie bereits bei der postiktalen Aggression oben erwähnt, ist die Erkennung einer postiktalen Psychose sowie der damit verbundenen, für den Patienten sehr oft bedrohlichen Symptome so wichtig, weil daraus in einem gewissen „defensiven" Sinn aggressives Verhalten entstehen kann. Dabei ist die Gewalt während einer postiktalen Psychose in etwa 25 % *gerichtet*, während sie dies beim postiktalen Delir in nur ca. 1 % ist [23, 25]. Mord und Suizid sind im Rahmen einer postiktalen Psychose möglich [36]. Die Behandlung der postiktalen Psychose und der damit verbundenen möglichen Aggression besteht in der Gabe von die Krampfschwelle möglichst wenig senkenden Neuroleptika, vorsichtshalber oft ergänzt durch Benzodiazepine sowie eine möglichst gute Anfallskontrolle mit Antiepileptika, die ein geringes die Psychose förderndes Potenzial aufweisen. Die genauen Ursachen und Mechanismen für die postiktale Psychose bleiben noch unklar. Diskutiert werden prolongierte Anfälle mit psychotischen Symptomen und einer konsekutiven („sekundären") Epileptogenese, die Erschöpfung kontrollierender Netzwerke im Sinne einer Todd'schen Parese, dopaminerge Hypersensitivität sowie fehlgeleitete GABAerge „Hyperinhibition" (Inhibition der Inhibition) regulierender Netzwerke [23, 25, 37]. Die spannendsten Erkenntnisse mit möglicherweise weitreichenden Konsequenzen stammen aus Fallberichten, bei denen eine postiktale Psychose während einer prächirurgischen Tiefenableitung auftrat und dabei praktisch kontinuierliche epilepsietypische Aktivität in tiefer gelegenen Hirnstrukturen (rechter Hippokampus und lateraler Temporallappen, anteriores Zingulum) abgeleitet werden konnte [38 - 41]. Somit stellt sich die Frage, ob die postiktale Psychose einer speziellen Form eines „limbischen" Status epilepticus entspricht und daher vermutlich eher eine Status epilepticus-Therapie als die Gabe von Neuroleptika angezeigt ist. Rätselhaft bliebe dabei, wieso im Falle eines ursächlichen Status epilepticus die Psychosen in den meisten Fällen dennoch ohne spezifische Status epilepticus-Therapie innert einiger Tage quasi „spontan" enden.

Präiktale Aggression

Präiktale Aggression tritt weit seltener auf als postiktale. Wiederum sind fast ausnahmslos Männer davon betroffen. Die Symptome manifestieren sich wenige Stunden bis Minuten vor dem Anfall und umfassen gesteigerte Reizbarkeit, Stimmungslabilität und depressive Verstimmung. Die Symptome nehmen auf den Anfall hin an Heftigkeit zu, verschwinden aber nach dem Anfallsende rasch und stellen keinen Risikofaktor für allfällig auftretende postiktale Aggression dar. Oftmals können die Verhaltensveränderungen (mit verbaler und/oder physischer Aggression) gut von der Umgebung wahrgenommen werden und einen Hinweis auf einen aufkeimenden Anfall geben. Dabei handelt es sich tatsächlich um ein neues präiktales Phänomen oder aber um eine Zuspitzung interiktaler aberranter Verhaltensweisen. Die Ursache bleibt unklar; diskutiert

werden unter anderem hormonelle, dienzephale Veränderungen, da bei gewissen Patienten Diuretika (!) helfen [23, 25].

Interiktale Aggression

Historischer Exkurs

Wie schon in der Einleitung erwähnt, waren Epilepsiepatienten von alters her vermutlich aufgrund der Stigmatisierung und der ungebremsten Kraft tonisch-klonischer Anfälle mit dem Vorurteil behaftet, „aggressiv“ zu sein [42]. Dieser Konnotation wurde – absichtlicher- oder unbewussterweise – noch Vorschub geleistet durch Forschungsarbeiten in den 50er bis zu den 80er Jahren. Ausgangspunkt war die initiale Versuchsanlage, Aggression dort zu untersuchen, wo aggressive Menschen leben mussten: in Gefängnissen und Erziehungsanstalten. Dort klärte man die Häufigkeit von Epilepsie ab und kam in vielen Publikationen zum Schluss, dass Epilepsie bei aggressiven Menschen und vor allem auch Mördern deutlich gehäuft sei und Epileptiker öfter in diesen Einrichtungen eingewiesen wurden als Nicht-Epileptiker [43 - 58]. Zu beachten ist, dass bei diesen Untersuchungen die Insassen ein EEG erhielten, und wenn es „pathologisch“ (hier genügte eine fokale Verlangsamung, epilepsietypische Potenziale waren nicht gefordert) war, wurden ihre aggressiven Verhaltensweisen direkt als epileptische Anfälle gewertet oder aber als Ausdruck der „typischen“ epileptisch-aggressiven interiktalen Persönlichkeit, was letztlich eine Tautologie darstellt. Zudem bedeutet ein „pathologisches“ EEG noch lange nicht das Vorhandensein einer Epilepsie. Dieser Forschungszweig hatte zusätzlich den fatalen Effekt (ob bewusst oder unbewusst), eine implizite Verknüpfung zwischen Delinquenz und Epilepsie herzustellen und ein weiteres Vorurteil über Epileptiker zu zementieren. Zum Glück erwuchs diesen weitgehend haltlosen Theorien ernsthafter Widerstand, und zum Beispiel konnte bei 53 bzw. 70 Mördern kein einziger Epileptiker entdeckt, bzw. epilepsietypisches EEG abgeleitet werden [59, 60]. Zu Recht wiesen Autoren später immer wieder darauf hin, dass Insassen in Gefängnissen und Erziehungsanstalten gehäuft eine Lebensgeschichte mit Gewalt hinter sich und damit auch häufiger Schädel-Hirn-Traumata erlitten hatten, ihre Gewaltbereitschaft in der vor CT-/MRI-Aera von unentdeckten Tumoren, ungenügend oder nicht behandelten ZNS-Infektionen oder Medikationen [61] herrührte, und somit vermehrt Ursachen für eine symptomatische Epilepsie vorlagen [62 - 66]. Glücklicherweise konnten diese Zusammenhänge bereits 1984 in einem wegweisenden Review aufgezeigt und die methodisch immensen Anforderungen an Studien, die einen Zusammenhang zwischen Epilepsie und Aggression untersuchen, betont werden [67]. Erst kürzlich konnte in einer solchen, sorgfältig durchgeführten Studie und einem systematischen Review – hoffentlich endgültig – das Vorurteil, Epileptiker seien aggressiver als andere Menschen, entkräftet werden [68, 69]. Morde im Umfeld eines epileptischen Anfalls werden meist in der postiktalen und nicht der iktalen Phase begangen und sind sehr selten [36]. Alle anderen historischen Berichte kranken daran, dass aus einer später (teils mehrere Jahre!) im Gefängnis diagnostizierten Epilepsie gefolgert wurde, der Täter könnte das Verbrechen während eines Anfalls verübt haben (beispielsweise [58]), was gewagt ist. Umgekehrt beweist eine gut bewiesene Epilepsie noch nicht, dass eine Straftat sicher im Rahmen eines epileptischen Anfalls begangen wurde [70]. Lediglich die – wenn möglich gut bezeugte – Semiologie, unmittelbare EEG-Ableitung und ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen Geschehen und epileptischem Anfall und allenfalls Reproduzierbarkeit/Stereotypie der Ereignisse legen eine (post)iktale Ursache nahe, wie dies auch in den Treiman-Kriterien (siehe oben [28]) festgehalten ist.

Nichtsdestotrotz geistert in der Laienpresse immer noch gelegentlich die Nachricht herum, bei einem Mord hätte der Täter während eines epileptischen Anfalls das Verbrechen begangen, erinnere sich wegen des Anfalls nicht ans Geschehen, sei krank – in Amerika sogar „geisteskrank“, „irr“ („insane“) – und deshalb schuldunfähig, was häufig aber zur Verwahrung in psychiatrischen Anstalten anstatt zu einer „lege artis“-Behandlung der Krankheit Epilepsie führte [71]. Diese Vermutung ist für das Publikum in doppelter Hinsicht attraktiv-schaurig: Einerseits gibt es offenbar „mörderische“ Anfälle, und scharfsinnig gefolgert kann rein theoretisch jeder Epilepsie-Patient zum Mörder werden. Deshalb ist Vorsicht beim Umgang mit Epileptikern geboten – (was leider zur weiteren Stigmatisierung und sozialen Ausgrenzung der Epilepsiepatienten führt). Andererseits besteht die faszinierende Möglichkeit, bei einer schweren Straftat wie Mord vorzugeben, einen epileptischen Anfall erlitten zu haben, und damit auf krankheitsbedingte Schuldunfähigkeit zu plädieren [25, 26, 72]. Dass dies nicht nur „trockene“ Theorie ist, zeigte besonders spektakulär der Prozess von Jack Ruby, der am 24.11.1963 Lee Harvey Oswald erschoss, der seinerseits zwei Tage zuvor das tödliche Attentat auf Präsident J. F. Kennedy verübt hatte. Die Verteidigung wählte – aufgrund des ausgesprochen impulsiven und wechselhaften Charakters und der Persönlichkeit von Jack Ruby – die Strategie, dass er an einer Epilepsie leide und das Attentat im Rahmen eines Anfalls verübt hätte. Im EEG fanden sich Veränderungen, die das Ehepaar Gibbs 1952 erstmals beschrieben hatte, und die heutzutage als „rhythmic mid-temporal discharges (of drowsiness) (RMTD)“ bezeichnet werden, zuvor aber vor allem als „psychomotor variant“ bekannt waren. Ihr Erstbeschreiber Frederic Gibbs wurde denn auch vorgeladen und bestätigte dort: „Jack Ruby has a particular, very rare, form of epilepsy. The pattern occurs only in

one-half percent of epileptics. It was a distinctive and unusual epileptic pattern." Später bekräftigte er dem zweifelnden Staatsanwalt W. Alexander, *„I say it is a disease that is diagnosable from a brain-wave reading."* Die Jury und der Richter glaubten dies nicht (!) und der Prozess zog sich über weitere zwei Jahre hin und sollte schliesslich nochmals aufgenommen werden. Doch während des Wartens darauf verstarb Jack Ruby an einer akuten Blutung seines Magenkarzinoms am 3.1.1967 [73].

Danach brach die Anzahl der Kapitalprozesse mit einer „epileptischen" Verteidigungsstrategie deutlich ein. Heutzutage gelten RMTD prinzipiell als nicht-epileptisches „pattern of unknown significance", welches zwar etwas häufiger bei Epilepsiepatienten beobachtet wird, jedoch in sich selbst nicht epileptisch oder epilepsietypisch ist [74].

Fallbeispiele

Der Leser mag erahnen, dass sich tatsächlich Umstände ergeben können, die eine epileptisch bedingte Aggression oder sogar Straftat möglich machen, und dass die Gerichte keine einfache Aufgabe bei der juristisch korrekten Aufarbeitung und Urteilsfindung erwartet. Um dies noch etwas bildhafter vorzustellen, werden nachfolgend fünf reale Gerichtsfälle mit den entsprechenden Urteilen präsentiert. Sie verdanke ich dem hervorragenden Review-Artikel von Marsh und Krauss [23]:

Fall 1

Ein 22-jähriger Mann entwickelte eine pharmakoresistente Epilepsie mit partiell-komplexen und sekundär generalisierenden Anfällen nach einer Enzephalitis im Alter von 11 Jahren. Das aggressive Verhalten bestand darin, dass er ca. dreimal pro Woche Episoden von ausgesprochener Wut erlitt. Diese begannen jeweils mit einem unangenehmen Gefühl, gefolgt von lautem Brüllen, Wut und Agitation. Er rannte wild herum und schlug oder stiess jeden, der sich in seinem Weg befand, zu Boden oder warf ihn durch den Raum. Während einer solchen Episode stach er seine Mutter mit einem Brieföffner nieder, schlug seine Faust durch Panzerglas, brach ein Stück ab und bedrohte die Umstehenden. Nach der Einweisung in eine forensische psychiatrische Klinik fügte er einem Pfleger einen Schädelbruch während einer solchen Attacke zu; danach drohte er, einen weiteren Stuhl über dem Kopf eines anderen Pateinten zu zertrümmern. Deshalb wurde er darauf gerichtlich zur Strafverfolgung überstellt. Das Gericht stand vor der Frage zu bestimmen, ob der Patient für sein Verhalten bestraft werden kann/muss.

Fall 2

Ein 29-jähriger Mann mit einer 11-jährigen Epilepsie-Anamnese erlitt partiell-komplexe Anfälle, die gekennzeichnet waren durch Verwirrung und repetitive, aber unübliche Handlungen, wie das Öffnen und Schliessen von Türen. Die Phase der aussergewöhnlichen Aggressivität ereignete sich zu einem Zeitpunkt, als der Patient, der zu einem Bewerbungsgespräch in einem Einkaufszentrum aufgeboten war, bemerkte, dass der Interviewer gar nicht anwesend war. Er selbst berichtete, dass er darauf mehrere partiell-einfache epileptische Anfälle mit „psychischen" Symptomen erlitten hätte, dabei aber absolut wach geblieben wäre. Eine Raumpflegerin beobachtete, wie er in einem Laden wild gestikulierend und sich sehr seltsam verhaltend herumlief. Als sie ihn zur Rede stellte, wollte er sich in einen Abstellraum begeben. Als sie ihn daran hinderte, liess er die Hosen herunter und zeigte ihr sein Geschlecht. Er wurde unter Anklage wegen „ungebührlichen Verhaltens in der Öffentlichkeit" gestellt. Er selbst erinnerte sich nur daran, dass er im Einkaufszentrum gestanden habe, für die Zeit danach wies er eine Gedächtnislücke auf. Ein Sicherheitsmann gab zu Protokoll, dass sich in seiner Mappe Handschellen und ein Messer befunden hätten.

Fall 3

Ein 28-jähriger Mann mit einem genetisch generalisierten Epilepsiesyndrom seit dem Alter von 18 Jahren litt unter täglichen Absencen und wöchentlichen tonisch-klonischen Anfällen. Die aggressive Episode ereignete sich in einem Gerichtsgebäude, als der Patient eine Treppe hinunter lief und unvermittelt eine Passantin über das Geländer aus dem Stock in den Hof warf. Er war unfähig, sein Verhalten zu erklären oder sich zu erinnern, was er getan hatte. Die neuropsychologische Testung ergab einen tief normalen IQ mit zusätzlich Hinweisen auf eine frontale Dysfunktion aufgrund grosser Schwierigkeiten beim Wisconsin-Card-Sorting-Task. Im Langzeit-Video-EEG-Monitoring waren mehrere kurze myoklonische Anfälle mit (primär) generalisierten Spikes ersichtlich.

Fall 4

Eine 29-jährige Frau mit der Anamnese eines genetisch generalisierten Epilepsiesyndroms mit tonisch-klonischen Anfällen war anfallsfrei für zwei Jahre. Sie litt an einer Depression nach einem Spontanabort, gebar dann aber doch ein Jahr später ein gesundes Kind. Einige Wochen nach der Geburt, als sie das Kleine in der Badewanne wusch, fand sie sich plötzlich verwirrt und mit Schürfungen am Boden wieder. Sie erlitt einen Schock und war ausser sich, als sie realisieren

musste, dass ihr Kind in der Badewanne ertrunken war. Es wurde Anklage wegen Kindstötung erhoben.

Fall 5

Bei einer 19-jährigen Frau mit partiell-komplexen Anfällen war immer wieder beschrieben worden, dass sie während der Anfälle ausserordentlich verwirrende Handlungen vornahm, wie beispielsweise den Versuch, Spiegeleier auf der blossen Küchenkombination zu braten. Einen Monat nach der Geburt des ersten Kindes berichtete die Familie, dass sie die Patientin völlig verwirrt zuhause antrafen ohne das Kind. Noch während ein Polizist sie zu befragen versuchte, entdeckte ein Verwandter das Kind in der Mikrowelle. Es war tot und übersät mit multiplen Brandwunden. Die Mutter beteuerte, sie hätte versucht, die Schoppenflasche mit Milch in der Mikrowelle zu erwärmen, als vermutlich ein Anfall aufgetreten sei und sie in der Verwirrung des Anfalls das Kind mit der Flasche verwechselt habe. Sie verneinte, sich an irgendetwas Konkretes erinnern zu können. Es wurde Anklage wegen Kindstötung erhoben.

Auflösungen

Fall 1

Dieser Patient ist eines der extrem seltenen Beispiele einer Assoziation von iktaler und postiktaler ausgeprägter Wut und aggressiven Verhaltens. Unter Verwendung von Tiefenelektroden und Langzeit-Video-EEG-Monitoring konnte dokumentiert werden, dass die Wutattacken iktale und postiktale Verhaltensmuster waren. Charakteristischerweise waren die anfallsbezogenen Verhaltensweisen sehr repetitiv und kaum gerichtet, wie einen Gang herunterstürmen und alles niederzuschlagen, was und wo sich etwas ihm in den Weg stellte. Er zeigte auch Verfolgungswahn und noch komplexere aggressive Verhaltensweisen während der Phasen des postiktalen Delirs. Aus der Vorgeschichte des Patienten ist erwähnenswert, dass er eine Enzephalitis erlitten hatte und seither als Folge davon kognitive Einschränkungen und eine minimale Stresstoleranz aufwies. Beim Patienten wurde eine bilaterale Amydalektomie durchgeführt, jedoch die wütenden, rasenden Attacken persistierten. Diese verminderten sich erst nach einer zusätzlichen bilateralen stereotaktischen Zingulotomie.

Fall 2

Dieser Patient hatte stereotype Episoden von wildem Umhergehen, gut dokumentiert im Langzeit-Video-EEG-Monitoring. Das auffällige sozial unverträgliche Verhalten ereignete sich jeweils in der Phase des postiktalen Delirs. Es ist möglich, dass die individuelle Persönlichkeit und emotionale Faktoren eine Rolle bei den auffälligen Verhaltensweisen während der postiktalen Phase spielten. Der Patient hätte auf Anraten seines Pflichtverteidigers beinahe einem Deal zugestimmt, für „nur“ drei Monate ins Gefängnis gehen zu müssen. Vor Gericht stellten Richter und Staatsanwalt das Verfahren ein.

Fall 3

Während des Langzeit-Video-EEG-Monitorings fanden sich bei diesem Patienten in den iktalen und postiktalen Verwirrungszuständen keine Ähnlichkeiten zu den von den Zeugen beobachteten aggressiven Verhaltensweisen. Die psychiatrische Abklärung stellte fest, dass der Patient an einer Persönlichkeitsstörung litt, jedoch fähig war, die Art und die Konsequenzen seiner Gewaltakte abzuschätzen. Weitere Untersuchungen ergaben einen IQ im unteren Normbereich mit Hinweisen auf eine frontale dysexekutive Störung. Als Folge wies der Patient eine schlechte Planungsfähigkeit und Stresstoleranz auf, welche immer wieder zu zwischenmenschlichen Konflikten führten. Immer wieder trat auch eine Enthemmung mit gelegentlichen Episoden reaktiven explosiven Verhaltens auf, wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Frontalhirnstörung. Diese Verhaltensweisen traten mehrheitlich bei Phasen von Stress und bei Konflikten auf. Der Patient wurde zu sechs Monaten Haft verurteilt und nur wenig später erneut wegen einer Messerstichattacke inhaftiert.

Fall 4

PatientInnen sind nicht fähig, normal auf die Umwelt zu reagieren während eines partiell-komplexen oder eines generalisierten Anfalls. Einige Epilepsiepatienten wurden in den USA sogar schon inhaftiert, weil sie während eines Anfalls nicht auf Fragen oder Aufforderungen von Polizisten reagierten. Diese Patientin war tragischerweise während einer ihrer seltenen Anfälle leider nicht fähig, ihr eigenes, in der Badewanne ertrinkendes Kleinkind zu retten. Nach einer initialen Untersuchung wegen Kindstötung wurde der Fall nicht zur Anklage gebracht. Dieser Fallbericht unterstreicht, dass Mütter mit Epilepsie Ihre Babies nie alleine, sondern immer zu zweit in der Badewanne baden und auf dem Wickeltisch wickeln sollten. Alleine ist nur Duschen sowie Wickeln auf dem Boden erlaubt.

Fall 5

Es ist sehr unwahrscheinlich, dass dieses schreckliche Geschehen durch einen epileptischen Anfall verursacht war, da es sehr komplexe und gerichtete Handlungen umfasste, ganz im Gegensatz zu Fall 4. Epileptische Anfälle umfassen in der Regel keine hochkomplexen und zielgerichteten Handlungsweisen. Spezifisch in diesem Fall würde dies bedeuten, dass die junge Mutter das Kleinkind durch den Raum getragen, es in die Mikrowelle gesteckt und diese dann entsprechend programmiert haben müsste. Solche vielschichtigen komplexen Verhaltensweisen können noch am ehesten in der postiktalen Phase auftreten. Dennoch ist es wichtig abzuklären, ob auch noch andere Ursachen für das gezeigte Verhalten vorhanden sein könnten. Im aktuellen Fall könnten eine postpartale Depression oder Psychose oder eine Extremreaktion auf ein ungewolltes Kind vorliegen. Die Patientin wurde wegen Mordes angeklagt. Der Staatsanwalt hielt fest: „Es ist am Gericht zu entscheiden, welche Art von Straftat begangen wurde, und ob sie unter einer wie auch immer gearteten Form von Behinderung verübt wurde".

Interiktale Aggression – die Fakten

Es ist natürlich unbestritten, dass gewisse Epilepsiepatienten – wie bei fast jeder anderen neurologischen Erkrankung – ein aggressives Verhalten an den Tag legen können. Die interiktale Aggression ist gerichtet und tritt innerhalb eines sozialen Kontextes und im Umfeld von anderen Menschen auf. Die Aggression ist demnach *situationsbezogen, absichtsvoll, höchstgradig koordiniert und NICHT stereotyp*. Interiktale Aggression hält viel länger an als iktale oder postiktale Aggression. Das Bewusstsein kann dabei vermindert sein bis hin zum Vorliegen einer kompletten Amnesie im Sinne eines Ausnahmezustandes. In den meisten Untersuchung litten über die Hälfte der Patienten mit interiktaler Aggression zusätzlich an einer Schizophrenie. Differenzialdiagnostisch muss dieser Zustand vom „explosive dyscontrol disorder" gem. DSM-V abgegrenzt werden.

Interiktale Aggression ist *multifaktoriell* bedingt und beruht zum grössten Teil auf Faktoren, die auch bei anderen neurologischen Leiden vorkommen. Dazu gehören die Lokalisation der Dysfunktion oder Läsion, Persönlichkeitszüge, Intelligenzminderung und eingeschränkte Frustrationstoleranz sowie die Lebensgeschichte und das soziale Umfeld des Patienten. Epilepsiespezifisch sind eigentlich nur die beiden Faktoren Wahl des Antiepileptikums und die Anfallskontrolle. Gewisse Antiepileptika können aggressive Züge auslösen oder verstärken, und eine ungenügende Anfallskontrolle erhöht die Wahrscheinlichkeit von vor allem postiktaler Aggressivität. Die interiktale Aggression ist dementsprechend auch weitgehend unabhängig vom Auftreten spezifischer EEG-Veränderungen [23, 25].

Die Stellung der Antiepileptika bezüglich Aggression und Epilepsie ist ambivalent: Einerseits gehören gewisse Antiepileptika zu den besten aggressionsvermindernden Medikamenten, andererseits können gewisse andere Antiepileptika Aggressivität hervorrufen. Davon unabhängig können Antiepileptika durch eine verbesserte oder gar vollständige Anfallskontrolle zu einer Verhinderung des Auftretens von interiktaler Aggression führen [3, 75, 76].

Phenytoin und Phenobarbital können vor allem bei Kindern ein aggressiveres Verhalten hervorrufen. Paradoxe Reaktionen von mehrheitlich älteren, gelegentlich aber auch jüngeren Patienten und sogar Kindern nach der Einnahme von Benzodiazepinen können auch aggressives Benehmen beinhalten. Lamotrigin kann vor allem bei Adoleszenten Reizbarkeit und Aggressionen hervorrufen, aber auch Demente und Menschen mit Intelligenzminderung oder Mehrfachbehinderung kön-

Tabelle 1: Medikamentöse Therapie der Aggression

Neuroleptika	
Lithium	
Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer	
Propanolol	
Antiepileptika:	Valproat
	Carbamazepin
	Topiramat (kann Gewichtszunahme durch Neuroleptika reduzieren)
	Gabapentin
	Lamotrigin

nen davon betroffen sein [77 - 79]. Umgekehrt wurde auch beobachtet, dass Lamotrigin Aggressivität bei Patienten mit Temporallappenepilepsie vermindern kann [80]. Recht bald wurde berichtet, dass Levetiracetam bei Epilepsiepatienten jeden Alters und mit oder ohne weitere Begleiterkrankungen Aggression hervorrufen kann [81, 82], welche jedoch häufig kaum vom Patienten selber, sondern vor allem von der Umgebung beobachtet wird. Diese Beobachtungen wurden in der Folge bestätigt [83 - 87]. Auch wenn der genaue Mechanismus nicht bekannt ist, so stellte immerhin eine hochinteressante Arbeit eine Empfindlichkeit auf psychiatrische Levetiracetam-assoziierte Nebenwirkungen bei Vorliegen von bestimmen „single-nucleotide"-Polymorphismen im Dopamin-Stoffwechsel fest [88], was nicht nur intuitiv einleuchtend ist, sondern auch einen möglichen Weg zur weiteren Abklärung des Mechanismus darstellt, und auch Möglichkeiten hinsichtlich personalisierter Medizin mit individueller Nebenwirkungs-Vorhersage eröffnet. Aggression kann auch unter Behandlung mit Topiramat auftreten [89, 90], wobei dieser Effekt eher spät beschrieben wurde, und zuvor die Substanz gerade bei Borderline-Patienten beiden Geschlechts in mehreren Studien als aggressionsvermindernd beschrieben worden war (reviewed in [91]). Beim neuesten auf den Markt gekommenen Antiepileptikum, Perampanel, einem nicht-kompetitiven AMPA-Antagonisten, zeigen prospektive Beobachtungen, aber auch die Auswertungen der Zulassungsstudien, dass Aggression eine nicht unerwartete (wegen der glutamatergen Hemmung) Nebenwirkung dieser Medikation sein kann [92 - 95]. Gabapentin kann vor allem bei Kindern gelegentlich Aggression auslösen [96 -98]. Beim Einsatz von Zonisamid ist nur ganz selten ein Auftreten von Aggression zu beobachten; dasselbe gilt für die aktuell nur mehr selten oder in Nischenindikationen eingesetzten Substanzen Tiagabin und Vigabatrin. Zu den sicher nicht aggressionsauslösenden Antiepileptika gehören die Valproinsäure, das Carbamazepin und seine Derivate. Keine klaren Erkenntnisse bestehen bei den übrigen, teils eher neueren Antiepileptika Pregabalin, Lacosamid und Retigabin [75, 76].

Behandlung Epilepsie-assoziierter Aggression

Allgemeines

Falls Aggression mit einer Grunderkrankung symptomatisch einhergeht, ist die Behandlung dieses Grundleidens (beispielsweise Enzephalitis, Hirntumor, etc.) essenziell. Eine begleitende Psychotherapie kann hilfreich sein. Die medikamentösen Therapiemöglichkeiten sind in **Tabelle 1** aufgeführt und in mehreren ausgezeichneten Reviews zusammengefasst [3, 75, 76, 99, 100]. Der Einsatz von Neuroleptika muss vor allem gerade bei älteren, dementen oder mehrfachbehinderten Patienten aufgrund der ernsthaften neurologischen und kardiovaskulären Nebenwirkungen sorgfältig abgewogen werden. Während das eher nebenwirkungsärmere Quietiapin nur in hohen Dosen aggressionsvermindernd wirkt, ist bei ausgeprägter Aggression der Einsatz von potenten und motorisch bremsenden Neuroleptika wie Risperidon, Olanzapin und ev. sogar Clozapin notwendig [101]. Lithium kann neben seiner stark stimmungsstabilisierenden Wirkung auch einen deutlich aggressionsreduzierenden Effekt aufweisen. Nur bei leichter und mässiger Aggressivität können auch selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer verabreicht werden. Aufgrund der nicht-kardioselektiven Blockade beta-adrenerger Rezeptoren und der damit verbundenen Reduktion des Sympathikotonus kann Propanolol ergänzend zu den oben genannten Substanzen eingesetzt werden [102 - 104]. Auch bei allgemeiner Aggression gehören Antiepileptika zum therapeutischen Armamentarium. Besonders Carbamazepin und Valproinsäure haben einen hohen Stellenwert in der ergänzenden Behandlung aggressiver Zustände; mit etwas mehr Vorsicht sind Topiramat, Gabapentin und Lamotrigin einzusetzen, da bei diesen Substanzen in einigen Fällen auch eine Zunahme der Aggressivität beschrieben ist oder auch eine solche sogar ausgelöst werden kann [105, 106]. Die ab 1935 (Edgar Moniz) bis in die sechziger Jahre weit verbreitete „Psychochirurgie" mit den verstümmelnden Eingriffen am Frontalhirn („Lobotomie") bzw. tieferen Hirnstrukturen wie Zingulum und Amgydalae [107, 108] sind nach Einführung der zentralnervös wirksamen Medikamentenklassen glücklicherweise obsolet [109]. Von diesen mutilierenden Eingriffen klar abgegrenzt werden müssen epilepsiechirurgische Eingriffe, gerade am Temporallappen, die durch eine Heilung von den Anfällen bei den Patienten auch häufig zuvor präsente post-/interiktale Verhaltensauffälligkeiten zum Verschwinden bringen [110].

Behandlung von Aggression bei Patienten mit Epilepsie

Der optimalen Einstellung der Epilepsie kommt höchste Bedeutung zu, denn Aggression tritt bei anfallsfreien Patienten viel seltener auf und dann oft auch nur im Rahmen einer sonstigen psychiatrischen Erkrankung, vor allem bei Persönlichkeitsstörungen. Bei der Behandlung sollen nebenwirkungsarme, nicht pro-konvulsive Neuroleptika eingesetzt werden wie Risperidon (und eventuell Lurasidon), Quietiapin und Aripiprazol. Vorsicht ist geboten bei Haloperidol wegen der ausgeprägten extrapyramidalen Nebenwirkungen. Relativ kontrainduziert wegen der Senkung der Anfallsschwelle sind Olanzapin und vor allem Clozapin [3, 75, 76, 99, 100, 111 - 113]. Bei ausgeprägten Erregungszuständen kann der kurzfristige Einsatz von Benzodiazepinen vital sein; jedoch können damit auch paradoxe Reaktio-

nen ausgelöst werden. Lassen sich mit den genannten Substanzen die Aggressionen nicht zufriedenstellend behandeln, kann eine Augmentation mit einem oder mehreren Antiepileptika (vor allem Valproat oder Carbamazepin/Oxcarbazepin) angezeigt sein. Bei der Anwendung von Lithium, das bei höheren Spiegeln zunehmend krampfschwellensenkend wirkt und andere neurologische Nebenwirkungen hervorruft, oder von stärker anfallsschwellensenkenden Neuroleptika, wie Olanzapin oder Clozapin, muss der klinische Nutzen streng gegen potenzielle Risiken abgewogen werden.

Referenzen

1. *Fenwick P. The nature and management of aggression in epilepsy. J Neuropsychiatry 1989; 1: 418-425*
2. *Seo JG, Kim JM, Park SP. Perceived stigma is a critical factor for interictal aggression in people with epilepsy. Seizure 2015; 26: 26-31*
3. *Lane SD, Kjome KL, Moeller FG. Neuropsychiatry of aggression. Neurol Clin 2011; 29: 49-64*
4. *Bronsard G, Bartolomei F. Rhythms, rhythmicity, and aggression. J Physiol (Paris) 2013; 107: 327-334*
5. *Eichelman B. The limbic system and aggression in humans. Neurosci Biobehav Rev 1983; 7: 391-394*
6. *Trimble MR, van Elst LT. On some clinical implications of the ventral striatum and the extended amygdala. Ann N Y Acad Sci 1999; 877: 638-644*
7. *Matthies S, Rüsch N, Weber M et al. Small amygdala – high aggression? The role of the amygdala in modulating aggression in healthy subjects. World J Biol Psychiatry 2012; 13: 75-81*
8. *Alkawadri R, Mickey BE, Madden CJ, Van Ness PC. Cingulate gyrus epilepsy. Clinical and behavioral aspects, with surgical outcomes. Arch Neurol 2011; 68: 381-385*
9. *Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of the anterior cingulate to behavior. Brain 1995; 118: 279-306*
10. *Rodin EA. Psychomotor epilepsy and aggressive behavior. Arch Gen Psychiatry 1973; 28: 210-213*
11. *Klingman D, Goldberg DA. Temporal lobe epilepsy and aggression. J Nerv Ment Dis 1975; 160: 324-341*
12. *Devinsky O, Bear D. Varieties of aggressive behavior in temporal lobe epilepsy. Am J Psychiatry 1984; 141: 651-656*
13. *Herzberg JL, Fenwick PBC. The aetiology of aggression in temporal-lobe epilepsy. Br J Psychiatry 1988; 153: 50-55*
14. *Van Elst LT, Woermann FG, Lemieux L et al. Affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy. A quantitative MRI study of the amygdala. Brain 2000; 123: 234-243*
15. *Alkawadri R, So NK, Van Ness PC, Alexopoulos AV. Cingulate epilepsy: report of three electroclinical subtypes with surgical outcomes. JAMA Neurol 2013; 70: 995-1002*
16. *Enatsu R, Bulacio J, Nair DR et al. Posterior cingulate epilepsy: clinical and neurophysiological analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85: 44-50*
17. *Woermann FG, van Elst LT, Koepp MJ et al. Reduction of frontal neocortical grey matter associated with affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy: an objective voxel by voxel analysis of automatically segmented MRI. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 162-169*
18. *Sumer MM, Atik L, Unal A et al. Frontal lobe epilepsy presented as ictal aggression. Neurol Sci 2007; 28: 48-51*
19. *Shih JJ, Mazwi TL, Falcao G, Van Gerpen J. Directed aggressive behavior in frontal lobe epilepsy: a video-EEG and ictal SPECT case study. Neurology 2009; 73: 1804-1806*
20. *Kumar A, Schapiro MB, Haxby JV et al. Cerebral metabolic and cognitive studies in dementia with frontal lobe behavioral features. J Psychiatr Res 1990; 24: 97-109*
21. *Gedye A. Episodic rage and aggression attributed to frontal lobe seizures. J Ment Defic Res 1989; 33: 369-379*
22. *Fornazzari L, Farcnik K, Smith I et al. Violent visual hallucinations and aggression in frontal lobe dysfunction: clinical manifestations of deep orbitofrontal foci. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1992: 4: 42-44*
23. *Marsh P, Krauss GL. Aggression and violence in patients with epilepsy. Epilepsy Behav 2000; 1: 160-168*
24. *Tassinari CA, Tassi L, Calandra-Buonaura G et al. Biting behavior, aggression, and seizures. Epilepsia 2005; 46: 654-663*
25. *Treiman DM. Violence and the epilepsy defense. Neurol Clin 1999; 17: 245-255*
26. *Treiman DM. Epilepsy and violence: medical and legal issues. Epilepsia 1986; 27(Suppl 2): S77-S104*
27. *Delgado-Escueta AV, Mattson RH, King L et al. Special report: the nature of aggression during epileptic seizures. New Engl J Med 1981; 305: 711-716*
28. *Treiman DM. Psychobiology of ictal aggression. Adv Neurol 1991; 55: 341-356*
29. *Kanner AM, Stagno S, Kotagal P, Morris HH. Postictal psychiatric events during prolonged video-electroencephalographic monitoring studies. Arch Neurol 1996; 53: 258-263*
30. *Kanemoto K, Takeuchi J, Kawasaki J, Kawai I. Characteristics of temporal lobe epilepsy with mesial temporal sclerosis with special reference to psychotic episodes. Neurology 1996; 47: 1199-1203*
31. *Kanemoto K, Kawasaki J, Kawai I. Postictal psychosis: a comparison with acute interictal and chronic psychoses. Epilepsia 1996; 551-556*
32. *Devinsky O, Abramson H, Alper K et al. Postictal psychosis: a case control series of 20 patients and 150 controls. Epilepsy Res 1995; 20: 247-253*
33. *Adachi N, Ito M, Kanemoto K et al. Duration of postictal psychotic episodes. Epilepsia 2007; 48: 1531-1537*
34. *Logsdail SJ, Toone BK. Post-ictal psychoses. A clinical and phenomenological description. Br J Psychiatry 1988; 152: 248-252*
35. *Adachi N, Matsuura M, Hara T et al. Psychoses and epilepsy: are interictal and postictal psychoses distinct clinical entities? Epilepsia 2002; 43: 1574-1582*
36. *Eisenschenk S, Krop H, Devinsky O. Homicide during postictal psychosis. Epilepsy Behav Case Rep 2014; 2: 118-120*
37. *Sakakibara E, Nishida T, Suishita K et al. Acute psychosis during the postictal period in a patient with idiopathic generalized epilepsy: postictal psychosis or aggravation of schizophrenia? A case report and review of the literature. Epilepsy Behav 2012; 24: 373-376*
38. *Kanemoto K. Periictal Capgras syndrome after clustered ictal fear: depth-elecroencephalography study. Epilepsia 1997; 38: 847-850*
39. *Seeck M, Alberque C, Spinelli L et al. Left temporal rhythmic electrical activity: a correlate for psychosis? A case report. J Neural Transm 1999; 106: 787-794*
40. *Takeda Y, Inoue Y, Tottori T, Mihara T. Acute psychosis during intracranial EEG monitoring: close relationship between psychotic symptoms and discharges in amygdala. Epilepsia 2001; 42: 719-724*

41. Kuba R, Brázdil M, Rektor I. Postictal psychosis and its electrophysiological correlates in invasive EEG: a case report study and literature review. Epilepsy Behav 2012; 23: 426-430
42. Granieri E, Fazio P. The Lombrosian prejudice in medicine. The case of epilepsy. Epileptic psychosis. Epilepsy and aggressiveness. Neurol Sci 2012; 33: 173-192
43. Stafford-Clark D, Taylor FH. Clinical and electro-encephalographic studies of prisoners charged with murder. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1949; 12: 325-330
44. Hill D, Pond DA. Reflections on 100 capital cases submitted to electroencephalography. J Ment Sci 1952; 98: 23-43
45. Mundy-Castle AC. The electroencephalogram in relation to temperament. Acta Psychol 1955; 11: 397-411
46. Walker AE. Murder or epilepsy. J Nerv Ment Dis 1961; 133: 430-437
47. Winkler GE, Kove SS. The implications of electroencephalographic abnormalities in homicide cases. J Neuropsychiatr 1962; 3: 322-330
48. Podolsky E. The epileptic murderer. Med Leg J 1962; 30: 176-179
49. Livingston S. Epilepsy and murder. JAMA 1964; 172: 164
50. Fenton GW, Udwin EL. Homicide, temporal lobe epilepsy and depression: a case report. Br J Psychiatry 1965; 111: 304-306
51. Knox SJ. Epileptic automatism and violence. Med Sci Law 1968; 8: 96-104
52. Sayed ZA, Lewis SA, Brittain RP. An electroencephalographic and psychiatric study of thirty-two insane murderers. Br J Psychiatry 1969; 115: 1115-1124
53. Gunn J, Bonn J. Criminality and violence in epileptic patients. Br J Psychiatry 1971; 118: 337-343
54. Gunn J, Fenton G. Epilepsy, automatism, and crime. Lancet 1971; 297; 1173-1176
55. Brewer C. Homicide during a psychomotor seizure. Med J Austr 1971; 58; 857-859
56. Arieff AJ. Epilepsy: relation to aggression, violence, rage and criminality. Med Trial Tech Q 1974; 21: 15-26
57. Lewis JA. Violence and epilepsy. JAMA 1975; 232: 1165-1167
58. Gunn J. Epileptic homicide: a case report. Br J Psychiatry 1978; 132: 510-513
59. Asuni T. Homicide in Nigeria. Br J Psychiatry 1969; 115: 1105-1113
60. Cuthbert TM. A portfolio of murders. Br J Psychiatry 1970; 116: 1-10
61. Milne B. Epileptic homicide: drug-induced (letter). Br J Psychiatry 1979; 134: 547-548
62. Walshe-Brennan KS. An analysis of homicide by young persons in England and Wales. Acta Psychiatr Scand 1976; 54: 92-98
63. Gillies H. Homicide in the West of Scotland. Br J Psychiatry 1976; 128: 105-127
64. Bartholomew AA, Milte KL, Galbally F. Epileptic homicide (letter). Br J Psychiatry 1978; 133: 564-566
65. Elliott F. Violence – the neurologic contribution: an overview. Arch Neurol 1992; 49: 595-603
66. Mendez MF, Doss RC, Taylor JL. Interictal violence in epilepsy. Relationship to behavior and seizure variables. J Nerv Ment Dis 1993; 181: 566-569
67. Hermann BP, Whitman S. Behavioral and personality correlates of epilepsy: a review, methodological critique, and conceptual model. Psychol Bull 1984; 95: 451-497
68. Fazel S, Lichtenstein P, Grann M, Langström N. Risk of violent crime in individuals with epilepsy and traumatic brain injury: a 35-year Swedish population study. PLoS Med 2011; 8: e1001150. doi:10.1371/journal.pmed.1001150
69. Pandya NS, Vrbanic M, Ladino D, Tellez-Zenteno JF. Epilepsy and homicide. Neuropsychiatr Dis Treat 2013; 9: 667-673
70. Pontius AA. Subtypes of limbic system dysfunction evoking homicide in limbic (?) psychotic trigger reaction and temporal lobe epilepsy – evolutionary constraints. Psychol Rep 1989; 65: 659-671
71. Paul GM, Lange KW. Epilepsy and criminal law. Med Sci Law 1992; 32: 160-166
72. Eigen JP. The case of the missing defendant: medical testimony in trials of the unconscious. Harv Rev Psychiatry 2006; 14: 177-181
73. Gutmann L. Jack Ruby. Neurology 2007; 68: 707-708
74. Brigo F. Epilepsy and homicide: beware of the EEG (a misdiagnosis can occur!) (letter). Epilepsy Behav 2013; 28: 521
75. Hamed SA. Psychiatric symptomatologies and disorders related to epilepsy and antiepileptic medications. Expert Opin Drug Saf 2011; 10: 913-934
76. Piedad J, Rickards H, Besag FMC, Cavanna AE. Beneficial and adverse psychotropic effects of antiepileptic drugs in patients with epilepsy. CNS Drugs 2012: 26: 319-335
77. Huber B, May T, Seidel M. Lamotrigine in multihandicapped therapy-resistant epileptic patients. Clin Drug Investig 1998; 16: 263-277
78. Beran RG, Gibson RJ, Aggressive behaviour in intellectually challenged patients with epilepsy treated with lamotrigine. Epilepsia 1998; 39: 280-282
79. Devarajan S, Dursun SM. Aggression in dementia with lamotrigine treatment. Am J Psychiatry 2000; 157: 1178
80. Kato H, Fukatsu N, Noguchi T et al. Lamotrigine improves aggression in patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsy Behav 2011; 21: 173-176
81. Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR Jr, Hirsch LJ. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. Epilepsy Behav 2007; 10: 105-110
82. Helmstaedter C, Fritz NE, Kockelmann E et al. Positive and negative psychotropic effects of levetiracetam. Epilepsy Behav 2008; 13: 535-541
83. Wieshmann UC, Baker GA. Self-reported feelings of anger and aggression towards others in patients on levetiracetam: data from the UK antiepileptic drug register. BMJ open 2013; 3: e002564. doi:10.1136/bmjopen-2013-002564
84. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. The adverse effects profile of levetiracetam in epilepsy: a more detailed look. Int J Neurosci 2014; 124: 627-634
85. Halma E, de Louw AJ, Klinkenberg S et al. Behavioral side-effects of levetiracetam in children with epilepsy: a systematic review. Seizure 2014; 23: 685-691
86. Mula M, Agrawal N, Mustafa Z et al. Self-reported aggressiveness during treatment with levetiracetam correlates with depression. Epilepsy Behav 2015; 45: 64-67
87. Kowski AB, Weissinger F, Gaus V et al. Specific adverse effects of antiepileptic drugs – a true-to-life monotherapy study. Epilepsy Behav 2015; 54: 150-157
88. Helmstaedter C, Mihov Y, Toilat MR et al. Genetic variation in dopaminergic activity is associated with the risk for psychiatric side effects of levetiracetam. Epilepsia 2013; 54: 36-44
89. Farinde A. The impact of topiramate (Topamax® therapy on the development of aggressive and/or agitated behavior. J Pharm Pract 2011; 24: 568-570
90. Rouve N, Bagheri H, Telmon N et al. Prescribed drugs and violence: a case/no case study in the French PharmacoVigilance Database. Eur J Clin Pharmacol 2011; 67: 1189-1198

91. Varghese BS, Rajeev A, Norrish M, Khusaiby SB. Topiramate for anger control: a systematic review. Indian J Pharmacol 201; 42: 135-141
92. Ettinger AB, LoPresti A, Yang H et al. Psychiatric and behavioral adverse events in randomized clinical studies of the noncompetitive AMPA-receptor antagonist perampanel. Epilepsia 2015; 56: 1252-1263
93. Schulze-Bonhage A, Hintz M. Perampanel in the management of partial-onset seizures: a review of safety, efficacy, and patient acceptability. Patient Prefer Adherence 2015; 9: 1143-1151
94. Trinka E, Steinhoff BJ, Nikanorova M, Brodie MJ. Perampanel for focal epilepsy: insights from early clinical experience. Acta Scand Neurol 2015; Oct 28. doi: 10.1111/ane.12529. [Epub ahead of print]
95. Brodie MJ, Stephen LJ. Prospective audit with adjunctive perampanel. Preliminary observations in focal epilepsy. Epielpsy Behav 2015; 54: 100-103
96. Wolf SM, Shinnar S, Kang H et al. Gabapentin toxicity in children manifesting as behavioral changes. Epilepsia 1995; 36: 1203-1205
97. Lee DO, Steingard RJ, Cesena M et al. Behavioral side effects of gabapentin in children. Epielpsia 1996; 37: 87-90
98. Tallian KB, Nahata MC, Lo W, Tsao CY. Gabapentin associated with aggressive behavior in pediatric patients with seizures. Epilepsia 1996; 37: 501-502
99. Fava M. Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression. Psychiatr Clin North Am 1997; 20: 427-451
100. Alper KR, Barry JJ, Balabanov AJ. Treatment of psychosis, aggression, and irritability in patients with epilepsy. Epilepsy Behav 2002; 3: S13-S18
101. Hallak JE, Dursun SM, Guarnieri R et al. Olanzapine for recurrent aggression in a patient with temporal lobe epilepsy who had temporal lobectomy. J Psychopharmacol 2003; 17: 350-351
102. Haspel T. Beta-blockers and the treatment of aggression. Harv Rev Psychiatry 1995; 2: 274-281
103. Ward F, Tharian P, Roy M et al. Efficacy of beta blockers in the management of problem behaviours in people with intellectual disabilities: a systematic review. Res Dev Disabil 2013; 34: 4293-4303
104. Victoroff J, Coburn K, Reeve A et al. Pharmacological management of persistent hostility and aggression in persons with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2014; 26: 283-312
105. Jones RM, Arlidge J, Gillham R et al. Efficacy of mood stabilizers in the treatment of impulsive or repetitive aggression: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2011; 198: 93-98
106. Gallagher D, Herrmann N. Antiepileptic drugs for the treatment of agitation and aggression in dementia: do they have a place in therapy? Drugs 2014; 74: 1747-1755
107. Kiloh LG, Smith JS. The neural basis of aggression and its treatment by psychosurgery. Austr New Z J Psychiatry 1978; 12: 21-28
108. Fountas KN, Smith JR. Historical evolution of stereotactic amygdalotomy for the management of severe aggression. J Neurosurg 2007; 106: 710-713
109. Lerner BH. Last-ditch medical therapy – revisting lobotomy. New Engl J Med 2005; 353: 119-121
110. Falconer MA. Reversibility by temporal-lobe resection of the behavioral abnormalities of temporal lobe epilepsy. New Engl J Med 1973; 289: 451-455
111. Pisani F, Oteri G, Costa C et al. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. Drug Saf 2002; 25: 91-110
112. Hedges D, Jeppson K, Whitehead P. Antipsychotic medication and seizures: a review. Drugs Today (Barc) 2003; 39: 551-557
113. Bloechliger M, Rüegg S, Jick S et al. Antipsychotic drug use and the risk of seizures: follow-up study with a nested case-control analysis. CNS Drugs 2015; 29: 591-603

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Stephan Rüegg
Abteilung für Klinische Neurophysiologie
Neurologische Klinik
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH 4031 Basel
Tel. 0041 61 265 47 57
Fax 0041 61 265 56 38
Stephan.Rueegg@usb.ch

Sibylle Ried-Preis
Ausschreibung 2017

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 anlässlich der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie vergeben.

Die bisherigen Preisträger:

- 2001 Frau Margarete Pfäfflin und Herr Dr. Theodor W. May (Bethel/Bielefeld)
- 2003 Herr Klaus Göcke (Berlin), stellvertretend für das Redaktionsteam der Zeitschrift „einfälle“
- 2005 Dr. Hansjörg Schneble und Dr. Hans-Martin Schneble für das Epilepsie-Museum Kork
- 2007 Die Autorengruppe (Ulrich Bettendorf, Heilwig Fischbach, Gerd Heinen, Karin Jacob, Petra Klein, Gerhard Kluger, Thomas Meilhammer, Margarete Pfäfflin, Dagmar Rahn, Susanne Rinnert, Rita Winter, Gabriele Wohlrab) des Projekts FAMOSES (Modulares Schulungsprogramm Epilepsie für Familien)
- 2009 Frau Susanne Rudolph und die jungen Autoren für das Buch „Ein beinahe fast normales Leben“
- 2011 Mechthild Katzorke und Volker Schöwerling für das Gesamtwerk ihrer Filme, insbesondere für die DVD „Epilepsie leben, Epilepsie verstehen“, Dr. Silke Kirschning und Dipl. Psych. Gerd Heinen für das Informationskonzept „Bei Tim wird alles anders“.
- 2013 Youth on the move Germany Selbsthilfeverein Kirstin Nahrmann, Einreichung: Dokumentarfilm, Titel: Es gibt nur ein Ich und im Ich verweilt meine Seele... , Flyer, generelle Information über Epilepsie „emPower talents with epilepsy“
- 2015 Das Theaterstück „Steile Welle“ von Marion Witt und Hans König

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. Die Stiftung Michael trägt im Bedarfsfall auch mit eigenen Mitteln bei.

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, Past-Präsident der Schweizerischen Epilepsie-Liga;
- Ingrid Coban, Leiterin des sozialtherapeutischen Diensts im Epilepsie-Zentrum in Bethel;
- Dr. Gerd Heinen, psychologischer Psychotherapeut in Berlin; und
- Dr. med.Matthias Ried, Bruder von Sibylle Ried (Frankfurt am Main).

Datum zum Einreicheschluss: **31.12.2016**

Geschäftsstelle der Stiftung Michael,
Alsstr. 12
D-53227 Bonn,
Deutschland

The Michael Prize 2017

Awarded for the first time in 1963 to encourage epilepsy research in Germany, to date the MICHAEL PRIZE is one of the most highly regarded international awards for the best contributions to experimental and clinical research which promote further developments in epileptology.

The MICHAEL PRIZE is awarded biennially and is specifically addressed to younger researchers not older than 45 years of age.

The prize money is 20.000 Euro.

The MICHAEL PRIZE 2017 will be awarded for research in one of the following fields:

Clinical neurophysiology

- Neuropsychology, Psychology and Psychiatry
- Neuroimaging

For the MICHAEL PRIZE 2017 may be considered

- up to three scientific papers in English language which may be published or submitted for publication
- at least one of the papers, already published or not, must be from the period 2015 / 2016

The papers (publications or manuscripts) must be submitted to the STIFTUNG MICHAEL

before December 31, 2016

together with a curriculum vitae and with an indication which of the three eligible fields the applicant's research is referring to. Letters of support will not be considered.

For entry form and upload, please consult:
www.michael-foundation.de/michael-prize

The applications submitted will be rated by an independent jury consisting of:

- Heidrun Potschka, Munich / Germany
- Matthias Koepp, London / UK
- Yushi Inoue, Shizuoka / Japan

The final decision will be taken by the Board of Trustees of the Michael Foundation; legal recourse is excluded.

Since 2006, the MICHAEL PRIZE is kindly sponsored by UCB International

Stiftung Michael
Alsstr. 12
D – 53227 Bonn / Germany
E-mail: post@stiftung-michael.de
www.stiftung-michael.de

Schweizerische Epilepsie-Liga
Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Lega Svizzera contro l'Epilessia
Swiss League Against Epilepsy

Epilepsie – was weisst du?

Jugendliche wissen laut Studien besonders wenig über Epilepsie – das wollen wir ändern! Für sie bieten wir das Wichtigste zum Thema als Film und auf einer speziellen Website. Mit etwas Glück kann man dort bis zum 1. August ein iPhone gewinnen.

Sind Sie bereit, uns dabei zu unterstützen? Vielleicht, in dem Sie in Ihrem Wartezimmer darauf aufmerksam machen? Plakate im Format A3 senden wir Ihnen gerne gratis zu – Mail an **info@epi.ch** genügt. Ebenso freuen wir uns, wenn Sie den Hinweis auf **www.epi.ch/wasweisstdu** verschicken oder uns auf **www.facebook.com/epiliga** „liken" und „sharen".

Bestellgutschein

Bild: Pinnwand / photocase.com

Senden Sie mir bitte:

	D	F	I
Flyer „Epilepsie im Alter"	■	■	
Flyer „Mann und Epilepsie"	■	■	■
Flyer „Was ist Epilepsie"	■	■	■
Flyer „Ursachen von Epilepsien"	■	■	■
Flyer „Merkmale von Anfällen"	■	■	■
Flyer „Häufige Anfallsformen bei Kindern"	■	■	■
Flyer „Medikamentöse Behandlung"	■	■	■
Flyer „Erste Hilfe bei Epilepsie"	■	■	■
Flyer „Frau und Epilepsie"	■	■	■
Flyer „Kinderwunsch und Epilepsie"	■	■	■
Flyer „Reisen und Epilepsie"	■	■	■
Programmheft Veranstaltungen der Epilepsie-Liga	■	■	
Flyer „Führerschein und Epilepsie"	■	■	■
Flyer „Sport und Epilepsie"	■	■	
Flyer „Arbeit und Epilepsie"	■	■	
Fachzeitschrift „Epileptologie"	■	■	
Flyer „Ketogene Diäten"	■	■	
Einzahlungsschein(e) zur Unterstützung der Epilepsie-Liga	■	■	■
Ratgeber für Legate	■	■	■
Ratgeber „Epilepsie und Versicherungen"	■	■	■
Flyer „Vagusnervstimulation"	■	■	
Flyer „Compliance"	■	■	

DVDs und übrige Publikationen siehe www.epi.ch

Ich (wir) möchte(n):

■ Einzelmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahle mindestens 50 Franken jährlich.

■ Kollektivmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahlen mindestens 100 Franken jährlich.

Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Schweizerische Epilepsie-Liga
Lega Svizzera contro l'Epilessia
Swiss League Against Epilepsy

Epilepsie – que sais-tu ?

Selon des études, les jeunes en savent particulièrement peu sur l'épilepsie – nous voulons changer cela ! Nous leur proposons de découvrir l'essentiel à ce sujet sous forme de film et sur un site Internet dédié. Jusqu'au 1er août, ils pourront en outre, avec un peu de chance, y gagner un iPhone.

Etes-vous prêt/e à nous soutenir dans nos efforts ? Peut-être en attirant l'attention sur ce projet dans votre salle d'attente ? Nous vous enverrons volontiers gratuitement des affiches au format A3 – il suffit d'en faire la demande par mail à **info@epi.ch**.

Nous serions aussi ravis que vous fassiez référence à **www.epi.ch/quesais-tu** ou que vous aimiez et partagiez notre page Facebook **www.facebook.com/epiliga.**

Absender/in

Name | Vorname

Strasse | Nr.

PLZ | Ort

Telefon

eMail

Bitte frankieren

Schweizerische Epilepsie-Liga

Seefeldstrasse 84
CH 8008 Zürich

Epilepsie-Liga-Mitteilungen

Ausschreibung – Forschungsförderung

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

Die Epilepsie-Liga unterstützt wissenschaftliche Projekte im Bereich der Epileptologie im Gesamtbetrag von

CHF 25'000.—

pro Jahr. Insbesondere soll die Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie gefördert werden.

Stipendien für Aus- oder Weiterbildung oder Auslandaufenthalte 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.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

Termin für die Einreichung von Gesuchen: 31. Dezember 2016

Gesuche sind in elektronischer Form einzureichen an muehlebach@epi.ch

Siehe Richtlinien http://www.epi.ch/_files/Preise/Richtlinien_FF_2010_d.pdf

Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Seefeldstrasse 84
8008 Zürich
Tel. 043 488 67 77 | Fax 043 488 67 78
info@epi.ch

Bitte vormerken
Die nächste Mitgliederversammlung findet am 29. April 2016 um 14 Uhr in Basel statt.

Vorschau Epileptologie 2 | 2016
Epilepsien im ersten Lebensjahr

Neonatales EEG – Interpretation und Besonderheiten
Alexandre Datta | Basel

Neonatale Anfälle und ihre Behandlung
Gabriele Wohlrab und Annette Hackenberg | Zürich

Frühe infantile epileptische Enzephalopathien
Philip Broser und Oliver Maier | St. Gallen

Vitamin B 6-abhängige Epilepsien
Barbara Plecko und Lucia Abela | Zürich, Bern

BNS-Epilepsie und West-Syndrom
Bernhard Schmitt | Zürich

Nicht-epileptische paroxysmale Ereignisse im ersten Lebensjahr
Anna Tina Kruker und Thomas Schmitt-Mechelke | Luzern

Epilepsiechirurgie im ersten Lebensjahr
Giorgia Ramantani | Zürich

Ausschreibung – Promotionspreis

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga) vergibt alle 3 Jahre einen Preis in Höhe von

CHF 1'000.—

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.

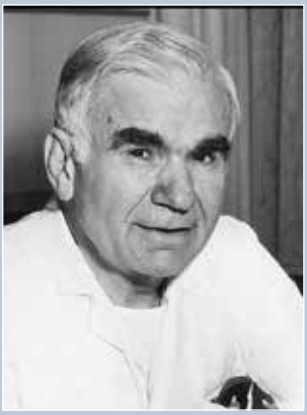
Das Preisrichterkollegium setzt sich aus drei Vorstandsmitgliedern der Epilepsie-Liga zusammen, das bei Bedarf zusätzlich externe Gutachter hinzuziehen kann. Es trifft seine Entscheidung in geheimer Wahl.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

Die Preisverleihung erfolgt jeweils im darauf folgenden Jahr anlässlich der Jahrestagung oder Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga.

Bewerbungen sind **bis zum 31.12.2016** an die **Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga** (Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich) einzureichen und müssen beinhalten: fünf Exemplare der abgeschlossenen und beim Dekanat eingereichten Dissertation, fünf Exemplare einer Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).

Laudatio zur Verleihung der Tissot-Medaille 2015



Es ist mir eine große Freude und Ehre, Herrn Professor Mahmut Gazi Yaşargil (*6.7.1925) zur Verleihung der seit 2007 alle 2 Jahre vergebenen Tissot-Medaille durch unsere Liga gratulieren zu dürfen.

Empfänger der Tissot-Medaille der Schweizerischen Epilepsie-Liga

Jahr	Ausgezeichnete Personen
2015	Mahmut Gazi Yaşargil
2013	Giuseppe Scollo-Lavizzari
2011	Franco Vassella
2009	Heinz-Gregor Wieser
2007	Kazimierz Karbowski (1925 – 2012)

Yaşargil wurde in der Ost-Türkei geboren, hat aber die meiste Zeit seines Lebens in der Schweiz verbracht. Er ist ein weltbekannter Neurochirurg, Pionier der Mikroneurochirurgie und – zusammen mit seinem früheren Chef und Mentor Hugo Krayenbühl (1902 – 1985) – Pionier der Epilepsiechirurgie in der Schweiz.

Mit 18 Jahren zog es ihn aus der Türkei nach West-Europa, zuerst nach Wien, wo ihm die Nazis zunächst aber nicht erlaubten, das Medizinstudium aufzunehmen. Doch anstelle in die Türkei zurückzukehren, kämpfte er weiter für sein Ziele und konnte sich schliesslich 1944 für ein Jahr in Jena immatrikulieren. In der Zeit von 1945-49 führte er das Studium dann nach seinem Wechsel in die Schweiz in Basel zu Ende und schloss es 1950 mit dem Staatsexamen ab. Bis Ende 1952 folgten zunächst Ausbildungsstellen in Psychiatrie, Innerer Medizin und Allgemeinchirurgie, nach einer Forschungstätigkeit in der Neuroanatomie bei Josef Klingler (1888 – 1963) in Basel war er dann ab 1953 über fast 4 Jahrzehnte an der Neurochirurgischen Universitätsklinik Zürich.

Nach der Assistentenzeit war er ab 1957 Oberarzt, 1960 folgte die Habilitation und Ernennung zum Privatdozenten. Von 1965 bis 1967 war er für einen Forschungsaufenthalt in den USA am Department of Neurosurgery der Universität von Vermont in Burlington (bei R.M.P. Donaghy). Zurück in Zürich folgte 1969 die Ernennung zum Professor und in der Folge die zunehmende Implementierung der vaskulären und sonstigen Mikroneurochirurgie [1, 2], u.a. mit Einführung des heute weltweit üblichen Operationsmikroskops und neuer Instrumente. In der Folge wurde Zürich durch ihn zu einem Mekka für junge Neurochirurgen aus der ganzen Welt.

1973 wurde Yaşargil als Nachfolger von Krayenbühl Direktor der Neurochirurgischen Universitätsklinik Zürich. Hier perfektionierte er u.a. zunächst mit dem Neurologen Christoph Bernoulli und später mit dem Neurologen und Epileptologen Heinz-Gregor Wieser (langjähriges Vorstandsmitglied und 1990-96 Präsident unserer Liga) in den 70er Jahren die selektive Amygdalahippokampektomie [3 - 6], die heute internationaler Goldstandard der chirurgischen Therapie des häufigsten Epilepsiesyndroms im Erwachsenenalter ist. Nach seiner Emeritierung hatte er noch über viele Jahre eine Professur für Neurochirurgie am Department of Neurosurgery der Universität von Arkansas in Little Rock, Arkansas, USA, inne, wo er ebenso weiterhin auch operativ tätig war wie auch in der Schweiz und der Türkei.

Für seine herausragenden Leistungen wurde Mahmut Gazi Yaşargil u.a. 1968 mit dem Robert-Bing-Preis der Schweizerischen Akademie für Medizinische Wissenschaften, 1997 mit der Goldmedaille der World Federation of Neurosurgical Societies, 1999 als „Man of the Century 1950 – 2000“ durch die Herausgeber und den Beirat der Zeitschrift „Neurosurgery“ und mit der Fedor-Krause-Medaille der Deutschen Neurochirurgischen Gesellschaft geehrt. Ende letzten Jahres erschien in den USA eine Biographie, die ihn als Vater der modernen Neurochirurgie bezeichnet, von dem eine ganze neurochirurgische Generation gelernt hat [7].

Im Namen aller Vorstandsmitglieder gratuliere ich ganz herzlich zu dieser weiteren Auszeichnung!

1. *Yaşargil MG (ed): Microsurgery: Applied to Neurosurgery. Stuttgart – New York: G. Thieme, 1969 (Reprint: “Thieme Classics” 2007)*
2. *Yaşargil MG. Microneurosurgery. Six Volumes. Stuttgart – New York: G. Thieme, 1984-1996*
3. *Wieser HG, Yaşargil MG. Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy. Surg Neurol 1982; 17: 445-457*
4. *Yaşargil MG, Teddy PJ, Roth P. Selective amygdalo-hippocampectomy. Operative anatomy and surgical technique. In: Simon L, Brihaye J, Guidetti B. et al. (eds): Advances and Technical Standards in Neurosurgery. Vol 12. Wien – New York: Springer, 1985: 93-123*
5. *Yaşargil MG, Wieser HG. Selective amygdalohippocampectomy at the University Hospital Zurich. In: Engel J Jr (ed): Surgical Treatment of the Epilepsies. New York: Raven Press, 1987: 653-658*
6. *Yaşargil MG. Experiences and reflections about selective amygdalo-hippocampectomy (AHE). Epileptologie 2005; 22: 74-80*
7. *Rogers L. M. Gazi Yasargil. Father of Modern Neurosurgery. Virginia Beach, Virgina: Köehler Books, 2015*

Günter Krämer, Präsident

Mise au concours – Soutien de la recherche

Promotion de la recherche scientifique dans le domaine de l'épilepsie (surtout sous forme d'aide initiale) par la Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie)

La Ligue contre l'Epilepsie soutient les projets scientifiques dans le domaine de l'épileptologie par un montant total de

CHF 25'000.—

par an, la priorité étant accordée aux projets cherchant à élucider les causes et à mettre au point des traitements de l'épilepsie.

Aucune bourse ne sera octroyée pour la formation de base ou continue ou pour des séjours à l'étranger. En revanche, la prise en charge de frais de voyage et de séjour (sans salaire) est possible pour les séjours de courte durée (quelques semaines au maximum) lorsque ces séjours servent à apprendre des méthodes appliquées dans le cadre d'un projet bénéficiant de soutien en Suisse.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Délai de remise des demandes :

31 décembre 2016

Les demandes sont à adresser par voie électronique à muehlebach@epi.ch.

Voir instructions : http://www.epi.ch/_files/Forschung/Richtlinien_FF_f.pdf

Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Seefeldstrasse 84
8008 Zurich
Tél. 043 488 67 77
Fax 043 488 67 78
info@epi.ch

Mise au concours – Prix de promotion

La Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie) décerne tous les 3 ans un prix d'un montant de

CHF 1'000.—

pour la meilleure dissertation dans le domaine de l'épileptologie.

Tous les domaines spécialisés et tous les groupes professionnels couvrant les disciplines fondamentales ou cliniques sont invités à soumettre leur candidature. Aucune limite d'âge n'a été fixée.

Le jury décernant le prix se compose de trois membres du comité directeur de la Ligue contre l'Epilepsie. Il peut être complété au besoin par des experts externes. La décision est prise par vote secret.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Le prix est toujours décerné l'année suivante dans le cadre de l'assemblée annuelle ou générale de la Ligue contre l'Epilepsie.

Les dossiers de candidature doivent parvenir au Secrétariat de la Ligue contre l'Epilepsie (Seefeldstrasse 84, 8008 Zurich) jusqu'au

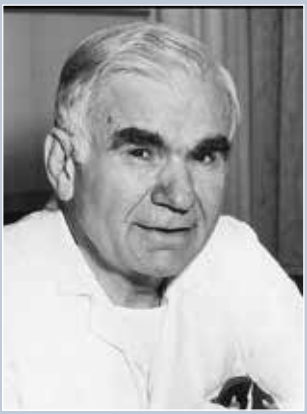
31.12.2016

et comporter les pièces suivantes :

- cinq exemplaires de la dissertation achevée et remise au décanat,
- cinq exemplaires d'une prise de position du directeur de thèse (il peut par exemple s'agir de l'expertise concernant la dissertation).

A noter s.v.p.
La prochaine assemblée générale aura lieu à Bâle le 29 avril 2016 à 14h00.

Panégyrique à l'occasion de l'attribution de la médaille Tissot 2015



C'est pour moi une grande joie et un immense honneur que de féliciter Monsieur le Professeur Mahmut Gazi Yaşargil (*6.7.1925) à qui a été attribuée la médaille Tissot, décernée tous les deux ans depuis 2007 par notre Ligue.

Lauréats de la médaille Tissot de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie

Année	Lauréat
2015	Mahmut Gazi Yaşargil
2013	Giuseppe Scollo-Lavizzari
2011	Franco Vassella
2009	Heinz-Gregor Wieser
2007	Kazimierz Karbowski (1925 – 2012)

Monsieur Yaşargil est né en Turquie orientale, mais a passé la plus grande partie de sa vie en Suisse. Neurochirurgien mondialement connu, il est un pionnier de la microneurochirurgie et, tout comme son ancien chef et mentor Hugo Krayenbühl (1902 – 1985), un pionnier de la chirurgie épileptique en Suisse.

Il quitte la Turquie à l'âge de 18 ans pour se rendre en Europe de l'Ouest et s'installe tout d'abord à Vienne, où les nazis lui interdisent cependant de commencer des études de médecine. Malgré cela, au lieu de retourner en Turquie, il s'accroche à son objectif et arrive finalement à s'inscrire pour un an à Iéna, en 1944. De 1945 à 1949, après s'être installé en Suisse, il poursuit et termine ses études à Bâle où il obtient son diplôme national de médecine en 1950. Jusqu'à fin 1952, il occupe dans un premier temps plusieurs postes de formation en psychiatrie, médecine interne et chirurgie générale et, après une activité de recherche en neuroanatomie auprès de Josef Klingler (1888 – 1963) à Bâle, il rejoint en 1953 la clinique universitaire de neurochirurgie de Zurich où il passera près de 4 décennies.

Tout d'abord médecin-assistant, il devient médecin-chef en 1957, puis obtient en 1960 son habilitation et sa nomination de privat-docent. De 1965 à 1967, il travaille au Department of Neurosurgery de l'université du Vermont à Burlington (auprès de R.M.P. Donaghy) à l'occasion d'un séjour de recherche aux Etats-Unis. De retour à Zurich, viendront ensuite la nomination au grade de professeur en 1969 puis l'implémentation croissante de la microneurochirurgie vasculaire et autre [1, 2], avec l'introduction de nouveaux instruments, notamment du microscope opératoire, aujourd'hui courant dans le monde entier. C'est grâce à lui que Zurich devient par la suite la Mecque des jeunes neurochirurgiens du monde entier.

En 1973, Monsieur Yaşargil succède à Monsieur Krayenbühl au poste de directeur de la clinique universitaire de neurochirurgie de Zurich. Il perfectionne alors, dans les années 70, notamment avec le neurologue Christoph Bernoulli dans un premier temps puis par la suite avec le neurologue et épileptologue Heinz-Gregor Wieser (membre de longue date du Comité et président de notre Ligue de 1990 à 1996) l'amygdalo-hippocampectomie sélective [3 - 6], qui constitue aujourd'hui une référence internationale du traitement chirurgical du syndrome épileptique le plus fréquent à l'âge adulte. Après son départ à la retraite, il a occupé pendant de nombreuses années une chaire de neurochirurgie au Department of Neurosurgery de l'université d'Arkansas à Little Rock, Arkansas, Etats-Unis, où il continuait également à exercer une activité chirurgicale, toute comme en Suisse et en Turquie.

Pour ses performances exceptionnelles, Mahmut Gazi Yaşargil a reçu notamment le prix Robert Bing de l'Académie Suisse des Sciences Médicales en 1968, la médaille d'or de la Fédération mondiale des Sociétés de Neurochirurgie en 1997, la distinction de « Man of the Century 1950 – 2000 » par l'éditeur et le comité consultatif de la revue « Neurosurgery » et la médaille Fedor Krause de la Société Allemande de Neurochirurgie en 1999. A la fin de l'année dernière est parue aux Etats-Unis une biographie le désignant comme le père de la neurochirurgie moderne dont le travail a profité à toute une génération de neurochirurgiens [7].

Au nom de tous les membres du Comité, je vous félicite très sincèrement pour cette nouvelle distinction !

1. *Yaşargil MG (ed): Microsurgery: Applied to Neurosurgery. Stuttgart – New York: G. Thieme, 1969 (Reprint: "Thieme Classics" 2007)*
2. *Yaşargil MG. Microneurosurgery. Six Volumes. Stuttgart – New York: G. Thieme, 1984-1996*
3. *Wieser HG, Yaşargil MG. Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy. Surg Neurol 1982; 17: 445-457*
4. *Yaşargil MG, Teddy PJ, Roth P. Selective amygdalo-hippocampectomy. Operative anatomy and surgical technique. In: Simon L, Brihaye J, Guidetti B. et al. (eds): Advances and Technical Standards in Neurosurgery. Vol 12. Wien – New York: Springer, 1985: 93-123*
5. *Yaşargil MG, Wieser HG. Selective amygdalohippocampectomy at the University Hospital Zurich. In: Engel J Jr (ed): Surgical Treatment of the Epilepsies. New York: Raven Press, 1987: 653-658*
6. *Yaşargil MG. Experiences and reflections about selective amygdalo-hippocampectomy (AHE). Epileptologie 2005; 22: 74-80*
7. *Rogers L. M. Gazi Yasargil. Father of Modern Neurosurgery. Virginia Beach, Virgina: Köehler Books, 2015*

Günter Krämer, Président

2016

28.-29.4.2016 | Basel
Gemeinsame Jahrestagung der Epilepsie-Liga mit der Schweizerischen Gesellschaft für Schlafforschung, Schlafmedizin und Chronobiologie (SGSSC)
Information: Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch,
www.epi.ch

8.-14.5. 2016 | Tagliacozzo, Italien
3rd International Course on Drug Resistant Epilepsies
Information: Federico.vigevano@opbg.net,
Nicola.specchio@opbg.net

12.5.2016 | Chur, 15 Uhr
Fachveranstaltung der Epilepsie-Liga
Information: Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch,
www.epi.ch

12.5.2016 | Chur, 18 Uhr
Publikumsveranstaltung der Epilepsie-Liga
Information: Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch,
www.epi.ch

13.- 16.5. 2016 | Hongkong, China
11th Asian and Oceanian Epilepsy Congress (AOLEC)
Information: www.ilae.org, www.ibe-epilepsy.org

18.5.-21.05.2016 | Gargnano, Italien
28. Praxisseminar Epilepsie und EEG
Information: Stiftung Michael, Münzkamp 5,
D 22339 Hamburg, Deutschland
Tel. 0049 /40 / 5388540,
Fax 0049 /40 / 5381559,
e-mail: post@stiftung-michael.de,
www.stiftungmichael.de

24.-26.5. 2016 | Tbilisi, Georgien
7th ILAE/CEA Caucasian International Summer School of Clinical Epileptology
Information: n_tatishvili@hotmail.com,
sofiakas@gmail.com

28.-31.5.2016 | Kopenhagen, Dänemark
2nd Congress of the European Academy of Neurology (EAN)
Information: www.eaneurology.org/copenhagen2016

5.-10.6. 2016 | Trakai, Litauen
Baltic Sea Summer School on Epilepsy (BSSSE 10)
Information: www.ilae.org

26.-29.6.2016 | Marburg, Deutschland
International Summer School on Imaging in Epilepsy (SuSIE)
Information: www.imaging-in-epilepsy.org

26.-29.6. 2016 | Madrid, Spanien
13th Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs (EILAT XIII)
Information: eilatxiii@target-conferences.com,
www.eilatxiii.com

2.-6.7.2016 | Kopenhagen, Dänemark
10th Federation of European Neurosciences (FENS) Forum of Neuroscience
Information: Kenes International Organizers of Congresses S.A., Rue François-Versonnex 7, 1207 Genf,
Tel. 0041 / 22 / 9080488,
Fax 0041 / 22 / 9069140,
http://forum2016.fens.org/

10.-12.7. 2016 | San Servolo, Italien
Brain Exploration and Epilepsy Surgery
Information: Metella Paterlini,
Fax 0039 / 02 / 700445211,
e-mail: epilepsysummercourse@univiu.org

18.-21.8. 2016 | Kuala Lumpur, Malaysia
15th Asian Oceanian Congress of Neurology (AOCN 2016)
Information: www.aocn2016.com

20.-23.8. 2016 | Cancún, Mexiko
9th Latin American Congress on Epilepsy
Information: www.epilepsycancun2016.org

7.-10.9.2016 | Göttingen
6th International Conference on Transcranial Brain Stimulation
Information: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH, Carl-Pulfrich-Strasse 1, 07745 Jena, Deutschland,
Tel. 0049 / 3641 / 3116356,
Fax 0049 / 3641 / 3116243,
e-mail: post@conventus.de,
http://www.tbs-conference.de

8.9.2016 | Lausanne, 16.30 Uhr
Fachveranstaltung der Epilepsie-Liga
Information: Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch,
www.epi.ch

8.9.2016 | Lausanne, 19 Uhr
Publikumsveranstaltung der Epilepsie-Liga
Information: Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch,
www.epi.ch

11.-15.9. 2016 | Prag, Tschechien
12th European Congress on Epileptology
Information: www.epilepsyprague2016.org
e-mail: prague@epilepsycongress.org

14.-17.9.2016 | New Orleans, Louisiana, USA
63th Annual Meeting of the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM)
Information: AANEM Office, 2621 Superior Drive NW, Rochester, Minn 55901, USA,
Tel. 001 / 507 / 2880100,
e-mail: aanem@aanem.org, www.aanem.org

28.-30.9.2016 | Basel
3rd SFCNS Congress – Swiss Federation of Clinical Neuro-Societies: Swiss Neurological Society (SNS), Swiss Society of Neurosurgery (SSN), Swiss Society of Clinical Neurophysiology (SSNC), Swiss Society of Neuropediatrics (SSNP), Swiss Society of Neuroradiology (SSNR), Swiss Society of Neuropathology (SSNPath) and further Societies
Information: www:kongress.imk.ch/sfcns2016preview/Intro

Impressum

Herausgeber | Administration | Schlussredaktion
Schweizerische Epilepsie-Liga
Margret Becker, lic. phil. I
Seefeldstrasse 84
CH-8008 Zürich
Tel. 0041 43 477 01 39
Fax 0041 43 488 67 78
becker@epi.ch

Konzeption | Gestaltung | Reinzeichnung
screenblue Büro für Design | Birgit Depping
Gazellenkamp 99, D-22529 Hamburg
bd@screenblue.de, www.screenblue.de

Titelbild
www.istockphoto.com, Fotograf: hutchinscreative

Belichtung | Druck
Bruns Druckwelt GmbH & Co. KG
D-32423 Minden, www.bruns-druckwelt.de

Auflage
1.100 Exemplare

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