



Kognitive Störungen bei Menschen mit Epilepsie

Autor: Theodor W. May, Oktober 2014

081

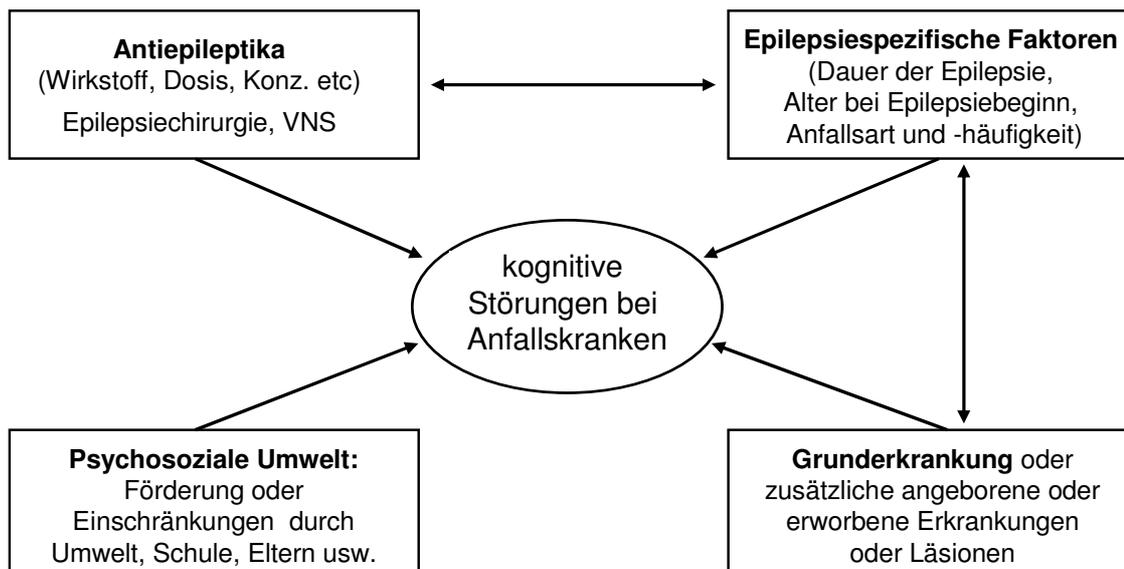
Zusammenfassung

- Kognitive Störungen, d.h. Beeinträchtigungen in den Bereichen Konzentration und Aufmerksamkeit, mentale Geschwindigkeit, Gedächtnis, Sprache, Lernen und Intelligenz, sind abzugrenzen von emotionalen Störungen oder Verhaltensauffälligkeiten.
- Kognitive Beeinträchtigungen sind nicht notwendigerweise Folge oder Begleiterscheinung der Epilepsie. Jedoch ist das Risiko für kognitive Beeinträchtigungen bei Epilepsie erhöht.
- Kognitive Beeinträchtigungen können verschiedene Ursachen haben, die meist zusammenwirken: Folgen der zugrunde liegenden Erkrankungen oder Hirnläsionen, epilepsiespezifische Faktoren, Nebenwirkungen von Antiepileptika und die besondere psychosoziale Situation als Anfallskranker.

Was sind die Ursachen für kognitive Störungen bei Menschen mit Epilepsie?

Die folgende Abbildung soll verdeutlichen, dass kognitive Störungen bei anfallskranken Menschen mehrere Ursachen haben können und in der Regel mehrere Faktoren dabei zusammenwirken:

- epilepsiespezifische Faktoren,
- zugrunde liegende oder begleitende Erkrankungen und Läsionen,
- Einflüsse der Therapie/Nebenwirkungen der Antiepileptika und
- das psychosoziale Umfeld.



Mit „psychosozialem Umfeld“ soll das gesamte Umfeld bezeichnet werden, welches die kognitive Entwicklung von anfallskranken Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen beeinflussen kann, z.B. Rehabilitationsmöglichkeiten für anfallskranken Jugendliche und Erwachsene oder die Förderungsmöglichkeiten in Kindergarten, Schule und Ausbildung, der sozioökonomische Status der Eltern oder der elterliche Erziehungsstil (z.B. Unter- oder Überforderung). Zu berücksichtigen ist auch, dass anfallsbedingte Fehlzeiten in Schule und Ausbildung sich ungünstig auswirken können.

Im Folgenden soll insbesondere auf die **epilepsiespezifischen Faktoren** und die **Einflüsse und Nebenwirkungen** von Antiepileptika eingegangen werden.

Die Ursachen kognitiver Störungen sind im Einzelfall schwierig zu bestimmen und zu differenzieren, da die Faktoren sich gegenseitig bedingen können, z.B. erhalten therapieresistente Patienten meistens höhere Dosierungen von Antiepileptika und häufiger eine Polytherapie als anfallsfreie Patienten. Ferner ist es wichtig, zwischen einer **dauerhaften (chronischen)** kognitiven Beeinträchtigung (z.B. bei hirnorganischen Läsionen) und **akuten kognitiven Störung** (z.B. Nebenwirkungen von Antiepileptika oder bei interiktaler, subklinischer (unterschwelliger), epilepsietypischer EEG-Aktivität) zu unterscheiden.

Einfluss epilepsiespezifischer Faktoren

Epilepsiespezifische Faktoren ergeben sich aus:

- Ätiologie: symptomatische vs. idiopathische Epilepsie, spezielle Epilepsien
- Dauer der Epilepsie
- Alter beim Epilepsiebeginn bzw. beim ersten Anfall
- Anfallsart und Anfallsfrequenz
- Status epilepticus

Subklinische Entladungen im EEG, transiente kognitive Beeinträchtigung (Transitory Cognitive Impairment; TCI).

Im Hinblick auf die **Ätiologie** berichten einige Studien, dass Patienten mit idiopathischen Epilepsien (ohne eindeutige strukturelle oder biochemische Ursache der Erkrankung) eine günstigere Prognose für die kognitive Entwicklung haben als Patienten mit symptomatischer Epilepsie. Generell sind für die kognitive Beeinträchtigung primär das Ausmaß und die Lokalisation der zugrunde liegenden cerebralen Schädigung verantwortlich. So sind z.B. bei Temporallappen-Epilepsien eher Gedächtnisfunktionen und bei Frontallappen-Epilepsien eher exekutive Funktionen betroffen, z.B. Planen und Steuerung von zielgerichteten Handlungen, logisches Denken und Problemlösen, kognitive Flexibilität. Auch bei Kindern und Erwachsenen mit idiopathisch generalisierten Epilepsien oder „gutartigen“ Epilepsien („Rolandische Epilepsie“) können kognitive Funktionen beeinträchtigt sein.

Als spezifische epileptische Syndrome des Kindes- und Jugendalters mit ungünstiger kognitiver Prognose gelten das Lennox-Gastaut-Syndrom, das West-Syndrom, das Dravet-Syndrom und Epilepsien mit kontinuierlichen Spike-waves während des Schlafes.

Es gibt Hinweise darauf, dass ein Epilepsiebeginn im frühen Lebensalter mit häufigen Anfällen einen ungünstigen Einfluss auf die Entwicklung des Gehirns hat und somit die kognitive Entwicklung dauerhaft ungünstig beeinflussen kann. Es wird vermutet, dass die Dauer der Erkrankung bei therapieresistenten Patienten mit gewissen Epilepsien (z.B. Temporallappen-Epilepsien) einen ungünstigen Einfluss auf die kognitive Entwicklung hat, wobei erst nach längeren Zeiträumen (10 Jahre und mehr) ein entsprechender Abbau aufzutreten scheint und von der Schulbildung abhängig zu sein scheint. Bei Patienten mit höherer Schulbildung („kognitive Reserve“) wurden geringere bzw. langsamere Verluste der kognitiven Funktionen beschrieben.

In Abhängigkeit vom **Anfallstyp** wurden in Studien unterschiedliche Beeinträchtigungen beobachtet: Menschen mit Absencen scheinen nicht oder nur geringfügig kognitiv beeinträchtigt. Bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen waren eher Aufmerksamkeit, Konzentration und visuomotorische Funktionen, d.h. die Koordination von Sehen und Bewegung, beeinträchtigt, während bei komplex-fokalen Anfällen, bei denen der (linke) Temporallappen betroffen war, eher Beeinträchtigungen in den Bereichen Sprache und Gedächtnis beobachtet wurden. In einigen Studien hatten Patienten mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in Intelligenztests im Mittel niedrigere Werte als Patienten mit komplex-fokalen Anfällen. Allerdings ist hierbei auch die

Anfallshäufigkeit zu berücksichtigen. Ferner scheint sich ein **Status epilepticus** (oder mehrere Status) ungünstig auf die kognitive Entwicklung bei Kindern und Erwachsenen auszuwirken.

Es ist schwierig, die Bedeutung einzelner epilepsiespezifischer Faktoren auf kognitive Funktionen zu beurteilen, da sich die entsprechenden Studien zum Teil widersprechen. Dies kann auch an folgenden methodischen Problemen liegen:

- a) Die einzelnen Faktoren stehen häufig miteinander in Beziehung, z.B. das Alter bei Epilepsiebeginn, das Lebensalter, die Dauer der Epilepsie und die Anzahl der Anfälle, so dass Effekte eines Faktors durch die anderen Faktoren überdeckt oder scheinbare Effekte vorgetäuscht werden können.
- b) Die meisten dieser Studien sind Querschnittsstudien und nur zum geringen Teil prospektive Studien, die über einen vergleichsweise kurzen Zeitraum (z.B. über 2 oder 4 Jahre) durchgeführt wurden. Querschnittsstudien bergen die Gefahr in sich, dass durch Selektionseffekte die Ergebnisse verzerrt werden, z.B. dadurch, dass Patienten mit einer günstigen Prognose nicht erfasst werden und Aussagen über therapieresistente Patienten auf alle Epilepsiekranken übertragen werden.

Transiente (vorübergehende) Störungen

Nach komplex-fokalen Anfällen und insbesondere nach generalisierten tonisch-klonischen Anfällen kann es in der Folgezeit (für mehrere Stunden oder auch Tage, abhängig von Anfallstyp und -schwere) zu kognitiven Störungen kommen. Es wird auch vermutet, dass nächtliche Anfälle oder nächtliche non-convulsive Status einen ungünstigen Einfluss auf Gedächtnis, sprachliche Leistung und Wachheit haben, möglicherweise als Folge des gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus. Neben den ictalen und postiktalen Effekten epileptischer Anfälle, d.h. den direkten Auswirkungen im und nach dem Anfall, können auch subklinische, epilepsietypische EEG-Entladungen ohne erkennbare klinische Anfallssymptome zu transienten, kognitiven Beeinträchtigungen (TCI, transitory cognitive impairment) führen, und zwar in speziellen Bereichen (z.B. bei Konzentration und Aufmerksamkeit, Kurzzeitgedächtnis). Um solche Effekte sicher nachzuweisen und abzugrenzen, ist es notwendig, gleichzeitig mit der psychologischen Testung ein Video-EEG (simultane Aufzeichnung von Patientenverhalten und EEG-Aktivität) durchzuführen.

Transiente kognitive Beeinträchtigungen als Folge häufiger subklinischer Entladungen können auch bei der Rolando-Epilepsie, die üblicherweise als gutartig bezeichnet wird, Ursache von Lernstörungen und Intelligenzdefiziten bei Kindern sein und werfen die Frage nach der antiepileptischen Behandlung auf. Eine der Schwierigkeiten besteht darin, dass zunächst transiente und somit vollrückbildungsfähige Funktionseinschränkungen bei Andauern einer massiven epilepsietypischen Entladung zu bleibendem Funktionsverlusten führen kann; Beispiele hierfür sind die Epilepsie mit BNS-Anfällen. Gelingt es rasch, d.h. innerhalb von Tagen die Epilepsie zu kontrollieren, so kehrt der Patient auf seine Entwicklungslinie zurück; dauert die Epilepsie über Monate an, so treten immer stärkere und bleibende Störungen auf. Gleiches ist für das Lennox-Gastaut Syndrom beschrieben – hier korreliert das Ausmaß des mentalen Defizits direkt mit der Häufigkeit und Länge der konvulsiven und non-convulsiven Status.

Antiepileptika und kognitive Funktionen

Antiepileptika haben die Anfallsfreiheit des Patienten oder zumindest eine deutliche Reduktion der Anfallshäufigkeit zum Ziel. Einerseits sollte eine erfolgreiche Behandlung – indirekt über eine Reduktion der Anfälle (oder subklinischer Entladungen) – langfristig zu einer Verbesserung kognitiver Funktionen beitragen oder zumindest einen weiteren Abbau aufhalten. Andererseits können Antiepileptika als Nebenwirkung kognitive Funktionen beeinträchtigen.

Solche Nebenwirkungen sind insbesondere für „ältere“ Antiepileptika wie Bromid, **Phenobarbital (PB)**, **Phenytoin (PHT)**, **Carbamazepin (CBZ)** und **Valproinsäure (VPA)** beschrieben worden, wobei Bromid und PB (und Primidon) eher kognitive Funktionen beeinträchtigen können als PHT, CBZ und VPA. Vom Einsatz von PB bei Kindern raten einige Ärzte wegen der Nebenwirkungen, auch wegen möglicher Verhaltensänderungen (z.B. „Hyperaktivität“), ab.

In diesem Zusammenhang sind auch neuere Studien zu erwähnen, die kognitive Beeinträchtigungen bei Kindern von epilepsiekranken Müttern, die während ihrer Schwangerschaft mit VPA behandelt wurden, nachgewiesen haben. Diese Beeinträchtigungen, die insbesondere sprachliche Fähigkeiten und Gedächtnisleistungen betrafen, waren abhängig von der Höhe der VPA-Dosis und wurden nicht bei Lamotrigin, Carbamazepin oder Phenytoin beobachtet.

Als Vorteil der **neuen Antiepileptika** (z.B. Eslicarbazepin, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Lacosamid, Pregabalin, Topiramate, Zonisamid) wird manchmal generell postuliert, dass sie weniger Nebenwirkungen als die „alten“ Antiepileptika oder sogar einen positiven Einfluss hätten. Dies lässt sich allerdings nicht verallgemeinern. So ist z.B. für das **Topiramate** in verschiedenen Studien gezeigt worden, dass es die Wortflüssigkeit, die Wortfindung oder das verbale Gedächtnis beeinträchtigen kann, wahrscheinlich in Abhängigkeit von der Dosis und der Aufdosierungsgeschwindigkeit. Und auch andere neue Antiepileptika, wie z.B. Zonisamid oder Pregabalin, können (dosisabhängig) kognitive Funktionen verschlechtern.

Studien zu kognitiven Beeinträchtigungen durch Antiepileptika, die bei gesunden Freiwilligen durchgeführt werden, haben den Vorteil, dass potentielle Interaktionen mit der Grunderkrankung oder anderen Antiepileptika ausgeschlossen werden. Auf Patienten sind die Ergebnisse allerdings nur bedingt übertragbar, da bei gesunden Freiwilligen die Antiepileptika nur kurze Zeit und zumeist in vergleichsweise niedrigen Dosierungen gegeben. Effekte einer langfristigen Gabe von Antiepileptika, wie sie bei Epilepsie-Patienten die Regel ist, können somit übersehen werden. Andererseits müssen bei Patienten nicht nur die potentiellen Nebenwirkungen der Antiepileptika, sondern auch deren positiven Effekte auf die Anfälle und die damit verbundenen positiven Effekte auf kognitive Funktionen – im Sinne einer Risiko-Nutzenabwägung - beachtet werden.

Eine Reihe von Studien belegt, dass das Risiko für Nebenwirkungen mit der Anzahl gleichzeitig verabreichter Antiepileptika und mit der Dosis bzw. der Serumkonzentration der Antiepileptika steigt. Die Bestimmung der Serumkonzentrationen kann hilfreich sein, um zu klären, ob ein Zusammenhang zwischen Antiepileptika und vermuteten **Nebenwirkungen** besteht. Die Serumkonzentrationen müssen jedoch **individuell** beurteilt werden, da die Schwelle für Nebenwirkungen individuell sehr unterschiedlich sein kann.

Eine wichtige, noch unzureichend untersuchte Frage ist dabei, ob gewisse Patientengruppen (z.B. mit vorbestehenden Hirnläsionen) für Nebenwirkungen von Antiepileptika besonders anfällig sind, worauf einzelne Studien hinweisen.

Epilepsiechirurgie, Vagusnervstimulation und kognitive Funktionen

Für Patienten, bei denen die Antiepileptika keine befriedigende Anfallsreduktion erzielen, stellt sich die Frage eines **epilepsiechirurgischen Eingriffs**. Einige Studien berichten von Verbesserungen bei gewissen kognitiven Leistungen nach einem solchen Eingriff, insbesondere bei anfallsfrei gewordenen Patienten. Als Folge eines epilepsiechirurgischen Eingriffs kann aber - abhängig von Lokalisation und der Art der Operation - auch eine Beeinträchtigung spezifischer kognitiver Funktionen, z.B. verbaler Gedächtnisfunktionen, auftreten, wemgleich dies durch eine intensive prächirurgische Diagnostik zu verhindern versucht wird.

Untersuchungen, die bei Erwachsenen und Kindern durchgeführt wurden, ergaben keine Hinweise darauf, dass die **Vagusnervstimulation** eine (dauerhafte) Beeinträchtigung kognitiver Funktionen verursacht. (Akut scheint jedoch die VNS abhängig von der Art der Stimulation kognitive Funktionen, z.B. figurales Gedächtnis, vorübergehend zu stören.)

Folgerungen und Empfehlungen

Epilepsien sind nicht notwendigerweise mit permanenten kognitiven Störungen verbunden, und die meisten Anfallskranken sind in ihrer Schulbildung und ihrer Berufsausübung nicht eingeschränkt. Epilepsien sind aber ein Risikofaktor für kognitive Beeinträchtigungen. Die epilepsiespezifischen Faktoren und Einflüsse der Antiepileptika erklären allerdings nur zu einem relativ geringen Anteil die interindividuelle Variabilität in der kognitiven Leistungsfähigkeit.

Kognitive Beeinträchtigungen können **subtiler Natur** sein und bergen die Gefahr in sich, „übersehen“ zu werden. Wird eine Beeinträchtigung kognitiver Funktionen vermutet, ist eine Verifizierung bzw. Quantifizierung durch eine **neuropsychologische Testung** ratsam.

Eine gewisse Vorsicht ist allerdings bei Angaben der Patienten geboten, da Selbstberichte (z.B. zu Gedächtnisproblemen) mit den Ergebnissen neuropsychologischer Tests nicht notwendigerweise übereinstimmen müssen. Wünschenswert wäre es, wenn - zumindest bei Patienten mit therapieresistenter Epilepsie - eine neuropsychologische Basis-Untersuchung (IQ, Gedächtnis, Konzentration etc.) mit standardisierten Instrumenten durchgeführt würde, so dass bei Verdacht überprüft werden könnte, ob im Verlauf der Erkrankung kognitive Störungen,

z.B. als Folge von Nebenwirkungen, aufgetreten sind. Hierzu stehen inzwischen praktikable Screening-Tests (z.B. EpiTrack® und EpiTrack Junior®) zur Verfügung.

Weiterführende Materialien und Übersichtsartikel

- Aldenkamp, A. P., & Arends, J. (2004). Effects of epileptiform EEG discharges on cognitive function: Is the concept of "transient cognitive impairment" still valid? *Epilepsy Behav*, 5(Suppl 1), 25-34.
- Andersson-Roswall, L., Engman, E., Samuelsson, H., & Malmgren, K. (2010). Cognitive outcome 10 years after temporal lobe epilepsy surgery: a prospective controlled study. *Neurology*, 74(24): 1977-1985.
- Berg, A. T., Zelko, F. A., Levy, S. R., & Testa, F. M. (2012). Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes: a prospective cohort study. *Neurology*, 79(13): 1384-1391.
- Dodrill, C. B. (2004). Neuropsychological effects of seizures. *Epilepsy Behav*, 5(Suppl 1), S21-24.
- Freitag, H., & Tuxhorn, I. (2005). Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia*, 46(4): 561-567.
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Dow, C., Jones, J., Rutecki, P., Bhattacharya, A., & Bell, B. 2006. Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 60(1): 80-87.
- Hermann, B., Meador, K. J., Gaillard, W. D., & Cramer, J. A. (2010) Cognition across the lifespan: antiepileptic drugs, epilepsy, or both? *Epilepsy Behav*, 17(1): 1-5.
- Hoppe, C., Helmstaedter, C., Scherrmann, J., & Elger, C. E. (2001). No Evidence for Cognitive Side Effects after 6 Months of Vagus Nerve Stimulation in Epilepsy Patients. *Epilepsy Behav*, 2(4), 351-356.
- Jokeit, H., & Ebner, A. (2002). Effects of chronic epilepsy on intellectual functions. *Prog Brain Res*, 135, 455-463.
- Lin, J. J., Mula, M., & Hermann, B. P. (2012). Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet*, 380(9848): 1180-1192.
- May, T. W. (2013). Assessment of adverse effects of antiepileptic drugs: The patient's view. *Epileptology*, 1(1): 46-54.
- Meador, K. J. (2006) Cognitive and memory effects of the new antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*, 68(1): 63-67.
- Meador, K. J., Baker, G. A., Browning, N., Cohen, M. J., Bromley, R. L., Clayton-Smith, J., Kalayjian, L. A., Kanner, A., Liporace, J. D., Pennell, P. B., Privitera, M., Loring, D. W., & Group, N. S. (2013). Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*, 12(3): 244-252.
- Park, S. P., & Kwon, S. H. (2008). Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol*, 4(3): 99-106.
- Ortinski, P., & Meador, K. J. (2004). Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*, 5(Suppl 1), S60-65.
- Rathouz, P. J., Zhao, Q., Jones, J. E., Jackson, D. C., Hsu, D. A., Stafstrom, C. E., Seidenberg, M., & Hermann, B. P. (2014) Cognitive development in children with new onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol*, 56(7): 635-641.
- Rausch, R., Kraemer, S., Pietras, C. J., Le, M., Vickrey, B. G., & Passaro, E. A. 2003. Early and late cognitive changes following temporal lobe surgery for epilepsy. *Neurology*, 60(6): 951-959.
- Sutula, T. P., Hagen, J., & Pitkanen, A. (2003). Do epileptic seizures damage the brain? *Curr Opin Neurol*, 16(2), 189-195.
- Taylor, J., Kolamunnage-Dona, R., Marson, A. G., Smith, P. E., Aldenkamp, A. P., Baker, G. A., & group, S. s. 2010. Patients with epilepsy: cognitively compromised before the start of antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*, 51(1): 48-56.
- Tellez-Zenteno, J. F., Dhar, R., Hernandez-Ronquillo, L., & Wiebe, S. (2007). Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain*, 130(Pt 2): 334-345.
- Witt, J. A., Helmstaedter, C. (2013). Monitoring the cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy - approaching the individual patient. *Epilepsy Behav*, 26(3): 450-456.

Informationsblätter

- Klinische Diagnose von Gedächtnisstörungen (zu beziehen über die Stiftung Michael, Anschrift s.u.)
- Folgende Informationsblätter dieser Serie behandeln angrenzende Themen: 057 Neuropsychologische Testverfahren, 066 Nebenwirkungen der Antiepileptika

Informationen über Epilepsie sind auch erhältlich über:

Deutsche Epilepsievereinigung/einfälle, Zillestr. 102, 10585 Berlin, tel: 030/342-4414, fax: 030/342-4466, Internet: www.epilepsie-vereinigung.de

Stiftung Michael, Alsstr. 12, 53227 Bonn, tel: 0228 - 94 55 45 40, fax 0228 - 94 55 45 42
Internet: www.Stiftung-Michael.de

Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie