

Österreichische Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie

Mitteilungen



Vorstand:

Martha Feucht
(1. Vorsitzende)

Christoph Baumgartner
(2. Vorsitzender)

Bruno Mamoli
(3. Vorsitzender)

Eugen Trinka
(1. Sekretär)

Barbara Plecko
(2. Sekretärin)

Martin Graf
(Kassier)

Sekretariat der Gesellschaft:

p.A. Univ.-Klinik für Neurologie
Währinger Gürtel 18–20

A-1090 Wien

Sekretärin:

Frau Ch. Adler

Tel.: 01/40 400–37 28

Fax: 01/40 400–31 41

E-Mail:

oe.sektion-ILAE@meduniwien.ac.at

Redaktion:

M. Graf

Abteilung für Neurologie

SMZ-Ost – Donauspital

A-1220 Wien

Langobardenstraße 122

E-Mail: mcgraf@aon.at

E. Trinka

Univ.-Klinik f. Neurologie

A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35

Homepage:

www.medicalnet.at/oe.sektion-ILAE

Verlag:

Krause & Pachernegg GmbH,

A-3003 Gablitz,

Mozartgasse 10

Druck: Floramedia Austria,

Missindorfstraße 21,

A-1140 Wien

**Vorträge der 9. Tagung des
Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen
Arbeitskreises Epilepsie (DACH-AK), 18.-20. 6.
2004**

Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga
gegen Epilepsie 2004; 4 (Sonderheft 1), 1-30

Homepage:

www.kup.at/ilae

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Österreichische Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie

Mitteilungen

Jahrgang 4, Sonderheft 1/2004

ISSN 1683-6936



Vorstand:

Bruno Mamoli
(1. Vorsitzender)
Martha Feucht
(2. Vorsitzende)
Gerhard Bauer
(3. Vorsitzender)
Christoph Baumgartner
(1. Sekretär)
Eugen Trinka
(2. Sekretär)
Martin Graf
(Kassier)

Sekretariat der Gesellschaft:

p.A. Univ.-Klinik für Neurologie
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien
Sekretärin:
Frau Ch. Adler
Tel.: 01/40 400–37 28
Fax: 01/40 400–31 41
E-Mail:
christine.adler@akh-wien.ac.at

Redaktion:

M. Graf
Abteilung für Neurologie
SMZ-Ost – Donauspital
A-1220 Wien
Langobardenstraße 122
E-Mail: mcgraf@aon.at
E. Trinka
Univ.-Klinik f. Neurologie
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35

Homepage:

www.medicalnet.at/oe.sektion-ILAE

Verlag:

Krause & Pachernegg GmbH,
A-3003 Gablitz,
Mozartgasse 10
Druck: Druckerei Bösmüller,
Obere Augartenstraße 32,
A-1020 Wien

Inhalt

Editorial	1
„Was gibt es Neues in der Epileptologie?“	
Fokale kortikale Dysplasien und Epilepsien: Relevanz von Lokalisation und histologischem Typus für Klinik, Bildgebung und postoperative Prognose	3
Neues vom Neuroimaging in der Epilepsie	4
Magnetoenzephalographie	6
Dynorphin in der Epilepsie	7
„Klinische Anfallssemiologie“	
Klinische Anfallssemiologie: Temporallappenanfälle	9
Frontallappenanfälle	11
Subjektive versus objektive Anfallssymptome	12
Die Phänomenologie epileptischer Anfälle als Wegweiser zur medikamentösen Therapie	14
Organische nichtepileptische Anfälle	15
Psychogene Anfälle: Einige praktische Tips	17
„Neuropsychologie“	
Temporallappenepilepsie und Gedächtnis	19
Kognitive Effekte von Antiepileptika	21
Kognitive Folgen epilepsiechirurgischer Eingriffe im Temporallappen	22
Neurolinguistische Defizite bei Epilepsiepatienten	24
Epilepsie und Emotion	25
Hippokampale kognitive Potentiale	27
Behandlungsergebnisse bei dissoziativen Krampfanfällen	29

Editorial

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Im vorliegenden Sonderheft der „Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie“ sind die Vorträge der 9. Tagung des Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Arbeitskreises Epilepsie (DACH-AK), die vom 18. bis 20. 6. 2003 in Strobl am Wolfgangsee stattgefunden hat, kurz zusammengefasst.

Die Schwerpunktthemen waren: „Was gibt es Neues in der Epileptologie“, „Klinische Anfallssemiologie“ und „Neuropsychologie“.

Im Rahmen des Schwerpunktthemas „Was gibt es Neues in der Epileptologie“ wurden aktuelle Aspekte der kortikalen Dysplasien, der strukturellen Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie, der Magnetoenzephalographie und der Genetik abgehandelt.

Im Schwerpunktthema „Klinische Anfallssemiologie“ wurden die klinischen Charakteristika generalisierter und fokaler Anfälle temporalen und extratemporalen Ursprungs präsentiert. Ebenso wurde die Abgrenzung gegenüber organischen nichtepileptischen Anfällen und gegenüber psychogenen nichtepileptischen Anfällen ausführlich erläutert.



Für den Themenschwerpunkt „Neuropsychologie“ war es gelungen, Experten aus den führenden Epilepsiezentren im deutschsprachigen Raum für die Tagung zusammenzubringen. Es wurden dabei die Einflüsse der Grunderkrankung, der Anfälle, der antiepileptischen Therapie und von epilepsiechirurgischen Eingriffen auf das neuropsychologische Leistungsprofil von Epilepsiepatienten diskutiert. Zudem wurden auch die speziellen Aspekte von Sprachstörungen und emotionalen Beeinträchtigungen bei Epilepsiepatienten sowie die Problematik von Patienten mit psychogenen nichtepileptischen Anfällen referiert.

Wir hoffen, daß dieses Sonderheft zur Abrundung der Tagung beiträgt und die Kurzzusammenfassungen als Update in den genannten Bereichen dienen können.

Abschließend möchte wir uns bei allen Referenten für ihre Beiträge, bei allen Teilnehmern für ihre aktive Mitwirkung und schließlich bei der Industrie für deren großzügige Unterstützung bedanken, die die Durchführung der Tagung erst ermöglicht hat.



*Univ.-Prof. Dr. C. Baumgartner
Organisator der Tagung*



*Univ.-Prof. Dr. Bruno Mamoli
1. Vorsitzender der Österreichischen
Sektion der ILAE*

Sponsoren der Tagung

(in alphabetischer Reihenfolge)

Cephalon GmbH
Cyberonics
Desitin Arzneimittel GmbH
Gerot Pharmazeutika Ges.m.b.H
GlaxoSmithKline Pharma GmbH
IT-med Informationstechnik in der Medizin GmbH
Janssen Cilag GmbH
Medtronic GmbH
Neurodata GmbH
Novartis Pharma GmbH
Pfizer GmbH
Sanofi-Synthelabo GmbH
Schwarzer GmbH
UCB Pharma Gesellschaft m.b.H.

„WAS GIBT ES NEUES IN DER EPILEPTOLOGIE?“

Fokale kortikale Dysplasien und Epilepsien: Relevanz von Lokalisation und histologischem Typus für Klinik, Bildgebung und postoperative Prognose

H. Holthausen

Behandlungszentrum Vogtareuth

Es ist noch nicht lange her, daß man der Meinung war, fokale kortikale Dysplasien (FCD) seien eine seltene Ursache von fokalen Epilepsien [1].

Dank der dramatischen Verbesserungen auf dem Gebiet der Kernspintomographie steht fest, daß das Gegenteil der Fall ist. FCDs sind die Ursache von

- ca. 25 % der fokalen Epilepsien im Kindesalter und
- ca. 15 % der fokalen Epilepsien im Erwachsenenalter.

Mehr als 50 % der Kinder, die wegen schwerster fokaler Epilepsien, welche auf Medikamente nicht ansprechen, operiert werden, haben fokale kortikale Dysplasien.

Epilepsien aufgrund von fokalen Dysplasien beginnen durchschnittlich wesentlich früher als Epilepsien anderer Ursachen [2]. Die postoperativen Ergebnisse epilepsiechirurgischer Eingriffe waren bei Patienten mit fokalen Dysplasien anfänglich nicht gut [3]. Mit wachsender Erfahrung sind sie in den letzten Jahren wesentlich besser geworden. Mit invasiven Ableitemethoden ließen sich recht bald schon sehr gute Ergebnisse erzielen [4] – trotz der im Vergleich mit den heutigen Aufnahmen wesentlich geringeren Qualität der Kernspintomographie Anfang der 1990er Jahre.

Fokale kortikale Dysplasien sind vorwiegend extratemporal lokalisiert [5], häufig in der Nähe von eloquenten Kortexarealen, weshalb ihre vollständige Resektion, die zur Erzielung eines guten Ergebnisses notwendig ist, nicht immer gelingt.

Drei größere Kinderepilepsiechirurgie-Zentren (Bethel/Bielefeld, Cleveland, Miami) berichteten über nahezu identische Ergebnisse [6, 7]:

- ca. 50 % der Kinder wurden anfallsfrei,
- ca. 30 % erfuhren eine erhebliche Verbesserung,
- ca. 10–20 % hatten keinen Gewinn.

Die Auswertung der Daten aus Bethel zeigte auf, daß das postoperative Ergebnis sehr von der Lokalisation abhängig ist: 78 % der Kinder mit frontalen FCDs und 75 % der Kinder mit temporalen FCDs sind anfallsfrei geworden, jedoch nur 35 % der jungen Patienten, bei denen die Läsion posterior gelegen war, und nur 31 % der Kinder, bei welchen die fokale Dysplasie Teile der Zentralregion miterfaßt hatte.

Die postoperativen Ergebnisse sind auch heute noch von Publikation zu Publikation recht unterschiedlich. Es kristallisiert sich immer mehr heraus, daß der Typus der FCD eine entscheidende Rolle spielt [8, 9]. Patienten mit sogenannten Typ-II-Dysplasien bzw. Taylor's-Type-Dysplasien haben eine exzellente Prognose, wenn die Malformation frontal oder temporal liegt. Patienten mit Typ-I-FCDs anfallsfrei zu bekommen, ist ungleich schwieriger. Meist handelt es sich um junge Patienten; die Anfälle beginnen nicht selten schon im 1. Lebensjahr. Diese Art der Pathologie ist vorwiegend posterior gelegen; meist sind Temporal- und Okzipitallappen betroffen, mit unscharfen Grenzen zum Parietallappen oder mit dessen Beteiligung. Nicht selten ist nahezu eine gesamte Hemisphäre betroffen, mit Ausparungen der Zentralregion, zum Teil jedoch unter Einbeziehung des sensorischen und motorischen Gesichtsbereichs.

Diese Kinder haben oft zahllose „generalisierte“ tonische Anfälle, sogenannte „Absenzen“ oder beides. Das EEG täuscht ebenfalls oft eine generalisierte Epilepsie vor (aufgrund von manchmal statusartigen sekundären bilateralen Synchronien). Wenn dieser Zustand im ersten oder zweiten Lebensjahr längere Zeit anhält, ist eine schwere mentale Retardation vorprogrammiert.

Auch das höchstauflösende MRT ist nicht annähernd in der Lage, die exakte Ausdehnung der Läsion zu bestimmen, manchmal ist es auch negativ. Die Diagnostik ist besonders vor der Komplettierung der Myelinisierung, also vor dem zweiten bis dritten Lebensjahr, sehr schwierig. In früheren Jahrzehnten wurden viele der durch Typ-I-Dysplasien verursachten schweren fokalen Epilepsien aufgrund der oben angeführten Befundkonstellationen falsch klassifiziert, z. B. als myoklonisch-astatische Epilepsien, frühkindliche Grand-mal-Epilepsien, Lennox-Gastaut-Syndrome etc.

Eine normale Entwicklung ist auch nach sehr ausgedehnten Resektionen möglich (z. B. links-temporo-parieto-okzipital), wenn durch die Operation Anfallsfreiheit erzielt wird. Dieses Ziel wird nicht selten erst nach der zweiten oder dritten Operation erreicht [10]. Wegen der relativen Häufigkeit sowie den Schwierigkeiten in Diagnostik und

Therapie, sind Kinder mit Typ-I-Dysplasien heute eine der großen Herausforderungen in der Epileptologie.

Literatur

1. Sellier N, Kalifa G, Lalande G, Demange PH, Ponsot G, Dulac O, Robain O. Focal cortical dysplasia – A rare cause of epilepsy. *Neurology* 1980; 30: 439–45.
2. Leiphart JW, Peacock WJ, Mathern GW. Lobar and multilobar resections for medically intractable pediatric epilepsy. *Pediatr Neurosurg* 2001; 34: 311–8.
3. Fish RD. Localized cortical dysgenesis and epilepsy. In: Kotagal P, Lüders HO (eds). *The Epilepsies, Etiologies and Prevention*. Academic Press, San Diego, London, Boston, 1999; 45–59.
4. Holthausen H, Teixeira VA, Tuxhorn I, Pieper T, Ebner A, Kerdar M, Schulz R, Pannek H, Lahl R. Epilepsy surgery in children and adolescents with focal cortical dysplasia. In: Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk HE (eds). *Paediatric epilepsy syndromes and their surgical treatment*. J. Libbey & Co., London, 1997; 199–215.
5. Frater JL, Prayson RA, Morris HH, Bingaman WE. Surgical pathologic findings of extratemporal-based intractable epilepsy – A study of 133 consecutive resections. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 545–9.
6. Wyllie E, Comair Y, Kotagal P, Bulacio J, Bingaman W, Ruggieri P. Frequency of seizure-free (class I) outcome of patients with tumour, cortical dysplasia or hippocampal sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 44: 740–8.
7. Kloss S, Pieper T, Pannek H, Holthausen H, Tuxhorn I. Epilepsy surgery in children with focal cortical dysplasia (FCD): results of long-term-seizure outcome. *Neuropediatrics* 2002; 33: 21–6.
8. Palmini A, Lüders HO. Classification issues in malformations caused by abnormalities of cortical development. *Neurosurg Clin N Am* 2002; 13: 1–16 vii.
9. Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Francione S, Lo Russo G, Mai R, Cardinale F, Cossu M, Ferrario A, Galli C, Bramero M, Citterio A, Spreafico R. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* 2002; 125: 1719–32.
10. Sugimoto T, Otsubo H, Hwang PA, Hoffman HJ, Jay V, Carter Snead O. Outcome of epilepsy surgery in the first three years of life. *Epilepsia* 1999; 40: 560–5.

Neues vom Neuroimaging in der Epilepsie

W. Serles

Abteilung für Klinische Epilepsieforschung, Universitätsklinik für Neurologie, Wien

Qualität der Magnetresonanztomographie (MRT) bei Epilepsiepatienten

Die Sensitivität einer MRT-Untersuchung ist im wesentlichen abhängig von der Qualität des verwendeten MRT-Protokolls sowie von der Qualität des Befunders. Die Bedeutung einer hochwertigen Bildgebung in der Epilepsie ergibt sich aus der individuellen Implikation für Therapie und Prognose, zum Beispiel für die Wahl des antiepileptischen Medikaments (fokale vs. generalisierte Epilepsie), die Möglichkeit einer neurochirurgischen Intervention oder eines epilepsiechirurgischen Eingriffs. Weiters würde ein qualitativ hochstehendes und standardisiertes Protokoll eine drastische Kostenersparnis durch unnötige Zweituntersuchungen mit sich bringen. Die flächendeckende Versorgung mit entsprechenden MRT-Geräten ist innerhalb Deutschlands, Österreichs und der Schweiz gewährleistet.

Von Oertzen et al. verglichen in einer rezenten Arbeit die Ergebnisse eines „allgemeinen“ (meist in der niedergelassenen Facharztpraxis durchgeführten) und eines epilepsiespezifischen MRT-Protokolls bei 123 Patienten mit therapieresistenter fokaler Epilepsie [1]. Mit einem spezifischen MRT-Epilepsieprotokoll ließ sich in 85 % der ursprünglich als normal befundenen MRTs eine strukturelle Läsion nachweisen. Weiters fanden die Autoren innerhalb des Rekrutierungszeitraumes der Studie von 1996–1999 eine Verbesserung der MRT-Qualität, jedoch nicht der Befundung; so

wurde in 86 % eine Hippokampussklerose nicht diagnostiziert.

Im Rahmen einer Arbeitsgruppe der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie wurden Richtlinien für ein standardisiertes MRT-Protokoll für Patienten mit epileptischen Anfällen erarbeitet, wobei das Basisprotokoll auch in einer radiologischen Praxis innerhalb von 30 Minuten durchgeführt werden kann [2].

Führen Anfälle zu einer Gewebeschädigung? – Beitrag von volumetrischen MR-Studien

Während es für diese Hypothese viele Anhaltspunkte, z. B. aus tierexperimentellen, neuropathologischen oder neuropsychologischen Studien, gibt, blieb die Datenlage in volumetrischen Arbeiten bezüglich einer Korrelation zwischen der Abnahme von z. B. Hippokampusvolumina bei Temporallappenepilepsie (TLE)-Patienten und Epilepsiedauer oder Anfallsfrequenz kontrovers. Bis vor kurzem standen zudem lediglich volumetrische Querschnittsstudien zur Verfügung, welche den Hippokampus nur zu einem Zeitpunkt vermessen haben und somit nicht zweifelsfrei unterscheiden konnten, ob die Art der vorbestehenden Schädigung des Hippokampus oder die Art oder Häufigkeit der Anfälle für eine strukturelle Schädigung verantwortlich war.

In einer rezenten longitudinalen und prospektiven Arbeit fanden Briellmann et al. ipsilateral zum epileptischen

Fokus eine Volumsabnahme des Hippokampus von 9 % bei 24 Patienten mit einer neudiagnostizierten TLE innerhalb von 3,5 Jahren [3]. Die Volumsabnahme korrelierte dabei mit der Anzahl an generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Eine andere Studie zeigte eine ipsilaterale Volumsabnahme des Hippokampus von 10 % bei 12 Patienten mit therapieresistenter, unilateraler mesialer TLE innerhalb von 3,4 Jahren sowie eine Korrelation mit der Frequenz fokal-komplexer Anfälle, jedoch keine Korrelation mit der Anzahl an generalisierten tonisch-klonischen Anfällen oder der Länge des Intervalls zwischen den volumetrischen Vermessungen [4].

Bei der bis dato größten Studie mit 114 Patienten mit chronischer Epilepsie, 53 Patienten mit neudiagnostizierter Epilepsie sowie 90 Kontrollpersonen, handelt es sich um eine bevölkerungsbasierte Studie mit fokalen und generalisierten Epilepsien [5]. Zwei volumetrische Vermessungen des Gehirns mit Hilfe einer voxelbasierten automatischen Segmentierung innerhalb von 3,5 Jahren ergaben Werte für das gesamte Hirnvolumen, die gesamte graue und weiße Substanz bzw. für Teilvolumina der einzelnen Hirnlappen, wobei Maps mit signifikant veränderten Voxeln generiert wurden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied von fokalen oder generalisierten neokortikalen Volumsverlusten zwischen neudiagnostizierten und chronischen Epilepsien (39 % vs. 54 % der Patienten) oder zwischen einzelnen Epilepsiesyndromen. Signifikant geringer als in der chronischen Epilepsiegruppe waren Volumsverluste bei 24 % der Kontrollpatienten. Dieses doch erstaunliche Ausmaß wurde mit dem etwas höheren medianen Alter der Kontrollgruppe im Sinne eines physiologischen Phänomens erklärt. Das Risiko eines fokalen oder generalisierten Substanzverlustes war mit dem Alter der Patienten sowie mit der Anzahl an antiepileptischen Medikamenten, nicht jedoch mit der Epilepsiedauer oder der Anzahl an fokal-komplexen oder generalisierten tonisch-klonischen Anfällen innerhalb des 3,5-jährigen Intervalls zwischen den MRTs assoziiert. Die Autoren konstatierten eine diffuse zerebrale Schädigung multifaktorieller Ätiologie als Ausdruck einer generalisierten Erkrankung, insbesondere bei chronischen Epilepsien. Als Gründe für eine fehlende Korrelation mit der Anfallsfrequenz/Epilepsiedauer könnten die zu geringe Sensitivität des angewendeten volumetrischen Verfahrens bzw. ein erst bei einem längeren Beobachtungszeitraum signifikanter anfallsbedingter Substanzverlust, eine zu kleine Stichprobe oder ein zusätzlicher Faktor unklarer Ätiologie, der zu einer progredienten Schädigung führt, gesehen werden.

Protonen-MR-Spektroskopie in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik

Die Protonen-MR-Spektroskopie stellt eine ergänzende diagnostische Methode zur Lateralisation und Lokalisation der epileptogenen Zone, v. a. bei der TLE, dar, wobei N-Acetyl-Aspartat (NAA) als Marker neuronaler Integrität gilt. Bei der mesialen TLE (mTLE), welche in der MRT

durch eine Hippokampussklerose oder -atrophie charakterisiert ist, findet sich ein erniedrigtes NAA ipsilateral zur Hippokampusveränderung bzw. zum epileptischen Fokus. Ein negatives prognostisches Zeichen bei der mTLE scheint eine NAA-Reduktion im kontralateralen Temporallappen zu sein [6].

Eine besondere Problemgruppe im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik stellen TLE-Patienten ohne strukturelle Hippokampusschädigung dar (MR-negative TLE). Eine mögliche Hilfe zur Lokalisation der epileptogenen Zone in dieser Patientengruppe könnte die Aminosäure Glutamat darstellen, welche in der Protonen-MR-Spektroskopie bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla als Glx (Glutamin/Glutamat)-Peak detektiert werden kann und als exzitatorischer Neurotransmitter in die Pathogenese der Epilepsie involviert ist [7]. So fand eine Single-Voxel-Studie bei 1,5 Tesla Glx ipsilateral zum epileptischen Fokus bei MR-negativer TLE im Vergleich zu ipsi- und kontralateralem Hippokampus bei mTLE signifikant erhöht [8], eine Multivoxel-Studie zeigte Glx anterior temporal kontralateral zum epileptischen Fokus signifikant erhöht [9]. Wir untersuchten 12 Patienten mit MR-negativer TLE und 14 Patienten mit mTLE sowie 22 Kontrollen in einer Single-Voxel-Studie mit jeweils einem mesial-temporal und lateral-temporal platzierten Voxel ipsi- und kontralateral zum epileptischen Fokus bei 3 Tesla, wobei mittels des LC-Modells eine absolute Quantifizierung der Metaboliten sowie eine getrennte Quantifizierung von Glutamat und Glutamin möglich waren. Unsere Ergebnisse bestätigten eine NAA-Reduktion bei Patienten mit mTLE im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen, wobei auch bei Patienten mit MR-negativer TLE NAA im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigt war. Als wesentliches Resultat zeigten sich jedoch zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede der Glx- bzw. Glutamatkonzentrationen. Aus diesem Grund glauben wir, daß Glutamat nicht nur keine Unterscheidung von Patienten mit mTLE und MR-negativer TLE erlaubt, sondern auch in der prächirurgischen Abklärung von MR-negativen TLE-Patienten mit Hilfe der Protonen-MR-Spektroskopie keinen Stellenwert besitzt.

Literatur

1. Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 643–7.
2. Serles W, Baumgartner C, Feichtinger M, et al. Richtlinien für ein standardisiertes MRT Protokoll für Patienten mit epileptischen Anfällen in Österreich. *Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie* 2003; 3 (1): 2–13.
3. Briellmann RS, Berkovic SF, Syngeniotis A, King MA, Jackson GD. Seizure-associated hippocampal volume loss: a longitudinal magnetic resonance study of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2002; 51: 641–4.
4. Fuerst D, Shah J, Shah A, Watson C. Hippocampal sclerosis is a progressive disorder: a longitudinal volumetric MRI study. *Ann Neurol* 2003; 53: 413–6.
5. Liu RS, Lemieux L, Bell GS, et al. Progressive neocortical damage in epilepsy. *Ann Neurol* 2003; 53: 312–24.

6. Kuzniecky R, Hugg J, Hetherington H, et al. Predictive value of 1H MRSI for outcome in temporal lobectomy. *Neurology* 1999; 53: 694–8.
7. Petroff OA, Errante LD, Rothman DL, Kim JH, Spencer DD. Neuronal and glial metabolite content of the epileptogenic human hippocampus. *Ann Neurol* 2002; 52: 635–42.
8. Woermann FG, McLean MA, Bartlett PA, Parker GJ, Barker GJ, Duncan JS. Short echo time single-voxel 1H magnetic resonance spectroscopy in magnetic resonance imaging-negative temporal lobe epilepsy: different biochemical profile compared with hippocampal sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 45: 369–76.
9. Simister RJ, Woermann FG, McLean MA, Bartlett PA, Barker GJ, Duncan JS. A short-echo-time proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 1021–31.

Magnetoenzephalographie

O. Ganslandt¹, H. Stefan²

¹Klinik für Neurochirurgie, ²Neurologische Klinik,
Zentrum Epilepsie Erlangen, Universität Erlangen-Nürnberg

Die Magnetoenzephalographie (MEG) mißt die elektrische Ströme begleitenden schwachen Magnetfeldveränderungen außerhalb des menschlichen Kopfes mit Hilfe von Biomagnetometern. Die Unterschiede zum EEG liegen in der fehlenden Verzerrung der Magnetfelder beim Weg durch Gewebe mit unterschiedlichen Impedanzeigenschaften und somit der Möglichkeit einer hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung der Biosignale ohne zeitaufwendige Berücksichtigung der Volumenleitergeometrie. Seit der Einführung von Ganzkopfgeräten mit bis zu 250 und mehr Kanälen, ist die Magnetoenzephalographie sowohl in der Epilepsiediagnostik als auch in der prächirurgischen funktionellen Lokalisationsdiagnostik ein wichtiges diagnostisches Werkzeug geworden.

Den theoretischen Vorteilen des MEG (keine Elektroden, keine Referenz, viele Kanäle, keine Beeinflussung des Magnetfeldes, laborierte Quellenmodelle, ausgezeichnete räumliche Auflösung) stehen aber auch Nachteile gegenüber: Die Geräte sind sehr teuer – bisher wurde Magnetoenzephalographie eher als „Forschungsgerät“ genutzt –, und die Leistungen sind bisher praktisch nicht mit den Krankenkassen abrechenbar; das MEG erfordert einen verhältnismäßig hohen personellen Aufwand (im Vergleich zum EEG) sowie eine entsprechende Einarbeitung; es sind praktisch keine iktualen Ableitungen möglich; es ist „blind“ für radiale Quellen, und es gibt eine Unsicherheit (je nach Sensorgeometrie) bei der Lokalisation tiefer (mesialer) Quellen.

Der Nutzen des MEG in der Epilepsiediagnostik ist bisher in einer Vielzahl von Publikationen nachgewiesen worden. Eine sehr hilfreiche Übersicht gibt die Arbeit von Pataria und Baumgartner [1]. Hilfreich ist das MEG bei der Diagnostik von Temporallappenepilepsie (TLE) sowie der extratemporalen Epilepsie; sie kann bei der Platzierung invasiver Elektroden wichtige lokalisatorische Hinweise geben. Ein weiteres Anwendungsgebiet ist die Re-Evaluation „unauffälliger“ MR-Bildgebung. Schließlich ist die Magnetoenzephalographie ein unverzichtbares Instrument

beim prächirurgischen funktionellen Mapping eloquenter Hirnareale. Baumgartner wies nach, daß die Orientierung der MEG-Dipole ein wichtiges prognostisches Kriterium für das postoperative Outcome in der Epilepsiechirurgie ist. Patienten mit einer Dipol-Orientierung nach anterior-medial-vertikal in Zusammenhang mit unilateralen interiktualen und iktualen EEG-Veränderungen hatten eine deutlich bessere postoperative Anfallskontrolle als eine Gruppe mit anterioren medialen horizontalen Ausrichtungen der Dipole und bilateralen interiktualen und iktualen EEG-Veränderungen [2].

Bei nichtläsioneller TLE kann das MEG zwischen mesialer und lateraler Seizure-Onset-Zone differenzieren. Bei extratemporaler Epilepsie konnten Stefan und Mitarbeiter einen Vorteil des MEG bei kryptogener und läsioneller Frontallappenepilepsie, bei der Planung invasiver Elektroden, bei der EEG-MEG-Analyse und Re-Evaluation bei vorausgegangener OP nachweisen [3].

Vor allem für die Planung und Durchführung neurochirurgischer Operationen in der Nähe eloquenter Hirnareale spielt das MEG neben der funktionellen Kernspintomographie (fMRI) eine wichtige Rolle. Da gerade hier eine sehr hohe Lokalisationsgenauigkeit der funktionellen Aktivierungen zur Anatomie notwendig ist, benutzen wir seit 1996 MEG-Lokalisationen des sensomotorischen Kortex zur Operationsplanung und in Kombination mit Neuronavigation [4]. Wir konnten zeigen, daß es aufgrund unterschiedlicher physiologischer Aktivierungswege auch eine räumliche Trennung der Lokalisationen im MEG und im fMRI gibt, die unter Umständen bei der Resektion funktionellen Hirngewebes zu beachten ist [5]. Neben der Lokalisation der Zentralregion ist das MEG aber auch in der Lage, sprachrelevante Aktivität nachzuweisen. Das MEG wird in unserer Klinik dazu benutzt, präoperativ Lokalisationen des Broca- und Wernicke-Areals zu finden. Weiterhin sind Aussagen zur Hemisphärendominanz möglich, die mit dem klassischen, aber invasiven Wada-Test gut korrelieren. Wir haben bisher 41 Patienten mit MEG-Lokalisa-

tionen der Sprachregion operiert. Davon war bei 18 Patienten die Operation in der Nähe des Wernicke-Areals, bei 20 Patienten in der Nähe des Broca-Areals und bei 3 Patienten waren beide Areale betroffen. Postoperativ kam es bei 3 Patienten zu einer transienten Verschlechterung der Sprachfunktion. Neuere Anwendungen unserer MEG-Arbeitsgruppe konzentrieren sich auf die Lokalisation höherer kognitiver Leistungen, wie Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Hippokampusaktivität. Weiterhin kann das MEG auch differenziertere Leistungen, wie Rechenaktivität, nachweisen.

Zusammenfassend ist die Magnetoenzephalographie eine wichtige Ergänzung zu den bisher etablierten diagnostischen Methoden, wie EEG, Intensiv-Video-EEG, invasive Ableitungen, SPECT, PET und bildgebende Verfahren, und kann in schwierigen Fällen zu besserer Abklärung führen. Das MEG kann bei der Indikationsstellung zur Epilepsiechirurgie beitragen und verhilft durch eine exzellente Lokalisationsdiagnostik funktionell wichtiger Hirnareale

zu weniger Morbidität und besseren postoperativen Ergebnissen.

Literatur

1. Pataraiia E, Baumgartner C, Lindinger G, et al. Magnetoencephalography in presurgical epilepsy evaluation. *Neurosurg Rev* 2002; 25: 141–59; discussion 60–1.
2. Baumgartner C, Pataraiia E, Lindinger G, et al. Neuromagnetic recordings in temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2000; 17: 177–89.
3. Stefan H, Hummel C, Hopfengartner R, et al. Magnetoencephalography in extratemporal epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2000; 17: 190–200.
4. Ganslandt O, Fahlbusch R, Nimsky C, et al. Functional neuro-navigation with magnetoencephalography: outcome in 50 patients with lesions around the motor cortex. *J Neurosurg* 1999; 91: 73–9.
5. Kober H, Nimsky C, Moller M, et al. Correlation of sensorimotor activation with functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography in presurgical functional imaging: a spatial analysis. *Neuroimage* 2001; 14: 1214–28.

Dynorphin in der Epilepsie

E. Stögmann

Universitätsklinik für Neurologie, Wien

Die Temporallappenepilepsie (TLE) ist ein häufiges, heterogenes Epilepsiesyndrom, in dessen Ätiologie sowohl Umweltfaktoren als auch genetische Einflüsse eine Rolle spielen.

Ein möglicher Zugang, den genetischen Hintergrund solcher polygenetischer Erkrankungen zu untersuchen, sind Kandidatengenstudien. Ein ideales Kandidatengen für die Temporallappenepilepsie stellt das Prodorphingen (PDYN) dar, welches für das Opioidpeptid Dynorphin kodiert. Dynorphin gilt als endogene antikonvulsive Substanz. Es wird in den Körnerzellen des Hippokampus stark exprimiert und läßt sich immunhistochemisch in der Ammonshornklerose von Temporallappenepilepsiepatienten nachweisen. Während bei einfacher Erregung Glutamat der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter in der hippocampalen Erregungsschleife ist, wird bei tetanischer Erregung, wie zum Beispiel einem Anfall, neben Glutamat Dynorphin aus den Moosfasersynapsen als Co-Transmitter freigesetzt und übt über prä- und postsynaptische kappa-Opioidrezeptoren eine inhibitorische Wirkung auf die weitere exzitatorische Transmitterfreisetzung bzw. auf die postsynaptische Erregung aus [1].

In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, daß Dynorphinpeptide bzw. kappa-Opioidrezeptoragonisten bei limbischen Anfällen sowie beim Status epilepticus hochwirk-

sam sind [2, 3]. Einen weiteren Hinweis für die Bedeutung des Opioidsystems bei Epilepsie gibt uns eine PET-Studie von Koepp et al., in der bei Patienten mit Leseepilepsie eine fokale Opioidfreisetzung während Anfallsereignissen nachgewiesen werden konnte [4].

Zusammenfassend kann man also das Dynorphinsystem als ein endogenes antikonvulsives System ansehen, welches eine zu starke hippocampale Erregung bremst.

Es konnte gezeigt werden, daß die Regulation des Dynorphinsystems dynamisch über die Expression des Prodorphingens erfolgt, d. h., nach einer ictalen Dynorphinfreisetzung kommt es zu einer Aufregulation des Prodorphingens [5]. Im Promotor dieses Gens wurde ein funktioneller Polymorphismus gefunden, der einen Einfluß auf die Aktivität des Promotors und damit auf die Expressionsrate von Dynorphin ausübt. Dieser besteht aus einem 68 bp langen Element mit einer Bindungsstelle für den Transkriptionsfaktor AP1, das bis zu 4mal hintereinandergeschaltet vorkommen kann, wonach man die Allele 1–4 unterscheidet [6].

In Abhängigkeit von der experimentell unterschiedlichen Expressionskapazität der verschiedenen Allele faßten wir in einer kürzlich von uns publizierten Studie die Allele 1 und 2 als low-expression-Allele (L-Allele) und die Allele 3 und 4 als high-expression-Allele (H-Allele) zusammen [7].

Es interessierte uns, ob in Abhängigkeit von diesem funktionellen Polymorphismus bei Patienten mit Temporallappenepilepsie eine individuell unterschiedliche Anfallsbereitschaft besteht. Wir führten an 155 Patienten mit kryptogener nichtläsioneller und mesialer Temporallappenepilepsie und 202 alters- und geschlechtsmäßig angepaßten gesunden Probanden des gleichen ethnischen Hintergrundes eine Assoziationsstudie durch. Mit dem Ziel, ätiologisch homogene Populationen zu bilden, unterteilten wir die Epilepsiepatienten abhängig von einer positiven Familienanamnese für Epilepsie oder Fieberkrämpfe bei Verwandten 1. oder 2. Grades in Subgruppen (TLE mit familiärem Anfallsrisiko vs. TLE ohne familiäres Anfallsrisiko).

Wir fanden in der Gruppe der Patienten mit stärkerer genetischer Disposition (TLE-Patienten mit familiärem Anfallsrisiko) sowohl in der Allel- als auch in der Genotypverteilung ein deutliches Überwiegen der Allele bzw. Genotypen mit niedriger Expressionskapazität des Dynorphins (L-Allel bzw. LL-Genotypus) im Vergleich zur Kontrollgruppe und im Vergleich zur Patientengruppe ohne familiäres Anfallsrisiko (Tab. 1).

Weiters interessierte uns, ob der LL-Genotypus auch für den Verlauf einer Temporallappenepilepsie, insbesondere für eine erhöhte Anfallsbereitschaft, eine Rolle spielen könnte. Diesbezüglich untersuchten wir die Generalisationsfraktion, das Vorkommen eines Status epilepticus sowie das Vorkommen von Fieberkrämpfen in der Kindheit.

Während wir bei fokalen Anfällen keinen Unterschied hinsichtlich der verschiedenen Genotypen fanden, schienen deutlich mehr Patienten mit einem LL-Genotypus sekundär generalisierte Anfälle zu erleiden. Die Generalisationsfraktion eines einzelnen Patienten, also die individuelle Wahrscheinlichkeit, mit der ein fokaler Anfall in einen

sekundär generalisierten Anfall übergeht, war bei Patienten mit einem LL-Genotypus deutlich höher als bei Patienten mit einem LH- oder HH-Genotypus ($p = 0,008$; Mann-Whitney-U-Test). Auch das Vorkommen eines Status epilepticus wurde signifikant öfter bei Patienten mit LL-Genotypus gefunden (57 % LL vs. 17 % LH und 14 % HH; $p = 0,001$; Fisher's-Exact-Test, LL vs. LH und HH). Als weiteres Indiz für eine reduzierte Anfallsschwelle bei Patienten mit LL-Genotypus fanden wir eine deutlich höhere Inzidenz von Fieberkrämpfen bei Patienten mit L-homozygotem Genotypus gegenüber solchen mit einem LH- bzw. einem HH-Genotypus (50 % LL vs. 22 % LH und 24 % HH; $p = 0,031$; Fisher's-Exact-Test, LL vs. LH und HH).

Zusammenfassend haben wir in dieser Studie zeigen können, daß L-Allele im PDYN-Promotor, welche mit einer niedrigeren Expressionsrate von Dynorphin einhergehen, in genetisch suszeptiblen Individuen, aber nicht in allen Patienten für eine Temporallappenepilepsie prädisponieren. Weiters scheint ein L-homozygoter Genotypus einen Risikofaktor für eine schwerere Verlaufsform einer Temporallappenepilepsie, insbesondere für eine niedrigere Anfallsschwelle, darzustellen. Die selektive Assoziation von L-Allelen lediglich mit genetisch prädisponierten, nicht aber mit allen TLE-Patienten legt die Vermutung nahe, daß eine epistatische Interaktion mehrerer Risikogene für den Ausbruch der Erkrankung erforderlich ist. Der Polymorphismus im PDYN-Gen könnte einen wichtigen genetischen Modulationsfaktor in der Temporallappenepilepsie darstellen.

Literatur

1. Simonato M, Romualdi P. Dynorphin and epilepsy. *Prog Neurobiol* 1996; 50: 557–83.
2. Mazarati A, Liu H, Wasterlain C. Opioid peptide pharmacology and immunocytochemistry in an animal model of self-sustaining status epilepticus. *Neuroscience* 1999; 89: 167–73.
3. Terman GW, Drake CT, Simmons ML, et al. Opioid modulation of recurrent excitation in the hippocampal dentate gyrus. *J Neurosci* 2000; 20: 4379–88.
4. Koeppe MJ, Richardson MP, Brooks DJ, Duncan JS. Focal cortical release of endogenous opioids during reading-induced seizures. *Lancet* 1998; 352: 952–5.
5. Romualdi P, Bregola G, Donatini A, et al. Region-specific changes in prodynorphin mRNA and ir-dynorphin A levels after kindled seizures. *J Mol Neurosci* 1999; 13: 69–75.
6. Zimprich A, Kraus J, Woltje M, et al. An allelic variation in the human prodynorphin gene promoter alters stimulus-induced expression. *J Neurochem* 2000; 74: 472–7.
7. Stögmann E, Zimprich A, Baumgartner C, et al. A functional polymorphism in the prodynorphin gene promoter is associated with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2002; 51: 260–3.

Tabelle 1: Allel- und Genotypverteilung

	Kontrollen	TLE mit fam. Risiko	TLE ohne fam. Risiko
Allele	n = 404	n = 86	n = 204
L	124 (30,7 %)	43 (50 %)	58 (28,4 %)
H	280 (69,3 %)	43 (50 %)	146 (71,6 %)
P_{corr}	–	0,002*	n.s.
Genotypen	n = 202	n = 43	n = 102
L/L	18 (8,9 %)	10 (23,3 %)	6 (5,9 %)
L/H	88 (43,6%)	23 (53,5 %)	46 (45,1 %)
H/H	96 (47,5 %)	10 (23,3 %)	50 (49,0 %)
P_{corr}	–	0,005#	n.s.

* χ^2 -Test, 2 \times 2-Tabelle vs. Kontrollen mit Kontinuitäts- und Bonferroni-Korrektur (unkorrigiertes $p = 0,00095$); # Pearson's χ^2 -Test, 3 \times 2-Tabelle vs. Kontrollen mit Bonferroni-Korrektur (unkorrigiertes $p = 0,0025$).

„KLINISCHE ANFALLSSEMIOLOGIE“

Klinische Anfallssemiologie: Temporallappenanfälle

E. Trinka

Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck

Temporallappenepilepsien repräsentieren die häufigste Form von fokalen Epilepsien im Erwachsenenalter. Darüber hinaus stellt die mesiale Temporallappenepilepsie mit Hippokampussklerose (syn.: Ammonshornsklerose, mesial temporal sclerosis) das wichtigste epilepsiechirurgisch heilbare Syndrom im Erwachsenenalter dar [1]. Die Kenntnis der klinischen Symptomatik und der wichtigsten Zusatzbefunde ist daher nicht nur von großer neurologischer, sondern auch allgemeinmedizinischer Bedeutung. Das pathologische Substrat – die Hippokampussklerose – ist heute mittels hochauflösender Kernspintomographie *in vivo* gut darstellbar [2]. Ihr liegt ein selektiver Zelluntergang im CA1-Sektor und im Hilus, etwas geringer auch im CA3- und CA4-Sektor zugrunde. Dadurch kommt es zu Umbauvorgängen (mossy fiber sprouting), die letztendlich zu einer anhaltenden erhöhten neuronalen Exzitabilität und vermehrten Synchronizität im hippokampalen Netzwerk führen und so rezidivierende spontane Anfälle auslösen. Obwohl die unmittelbare Ätiologie einer Hippokampussklerose ungeklärt ist, haben frühe ZNS-Erkrankungen, wie z. B. prolongierte Fieberkrämpfe, kindliche Meningitiden, oder Schädel-Hirn-Traumata eine herausragende Bedeutung in der Genese einer Hippokampussklerose. Nach diesen frühen Ereignissen folgt üblicherweise eine klinisch stumme Phase (silent period, ripening of the scar) über mehrere Jahre, die meist in der Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter von spontan auftretenden Anfällen abgelöst wird. Nach anfänglich noch gut medikamentös beherrschbaren Anfällen folgen oft refraktäre Anfälle (bis zu 50 %), die sich trotz aller nach den Regeln der Kunst durchgeführten Therapien als medikamentös resistent erweisen.

In den vergangenen zwei Jahrzehnten wurden die Anfallsymptome bei Patienten mit Temporallappenepilepsien sorgfältig untersucht und elektroklinische Korrelationen bei postoperativ anfallsfrei gewordenen Patienten analysiert. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse werden als „Lehre von den Anfallszeichen“ oder „Anfallssemiologie“ bezeichnet. („Semiologie, Semiotik, bezeichnet die wissenschaftliche Disziplin, die sich mit Zeichensystemen im allgemeinsten Sinn des Wortes befaßt“: Wörterbuch der philosophischen Begriffe, Meiner, Hamburg, 1998). In der prächirurgischen Lokalisationsdiagnostik hat sich die Anfallssemiologie als unabhängige Methode etabliert. Konzeptuellen Überlegungen folgend, spricht man in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik von 6 „kortikalen Zonen“ [3]. Jene

Hirnareale, von denen Anfälle abgeleitet werden können, bezeichnet man als Anfallsursprungszone; diese ist durch das ictale EEG definiert. Diejenigen Hirnareale, von denen epileptiforme EEG-Veränderungen abgeleitet werden können, bezeichnet man als irritative Zone. Als funktionelle Defizitzone bezeichnet man jene Hirnregionen, die funktionelle Defizite aufweisen. Diese sind durch neuropsychologische Testung, interiktale SPECT- oder PET-Untersuchungen sowie durch interiktale EEG-Verlangsamungen erfassbar. Findet man in der Kernspintomographie (oder in der späteren Histologie) eine Veränderung (Läsion), die ursächlich für die Entstehung der Anfälle verantwortlich ist, so spricht man von einer epileptogenen Läsion. Als symptomogene Zone bezeichnet man jene Hirnareale, die für die Entstehung der klinisch manifesten Anfallssymptome verantwortlich sind. Diese Zone ist durch eine Analyse der klinischen Anfallssymptome (Anfallssemiologie) zugänglich. Es ist nicht notwendigerweise so, daß alle diese Zonen identisch sind, sie müssen vielmehr getrennt voneinander – entsprechend der jeweiligen Methode – analysiert und interpretiert werden. Besteht dabei eine Konvergenz – d. h., alle kortikalen Zonen deuten auf ein umschriebenes Areal hin –, so ist ein epilepsiechirurgischer Eingriff prinzipiell in Erwägung zu ziehen. Ist ein solcher erfolgreich und der Patient anfallsfrei, kann *post hoc* gesagt werden, daß die epileptogene Zone entfernt wurde. Es erscheint hier besonders wichtig, daß es sich dabei um ein theoretisches Konstrukt handelt, das nur durch die postoperative Kontrolle bestätigt oder widerlegt werden kann.

Die Anfallssemiologie mit Beschreibung von lokalisierenden und lateralierenden Zeichen reflektiert also die symptomogene Zone. Das älteste und klassische Lateralisationszeichen ist die postiktale Hemiparese (Bravais 1827, Todd 1854), die kontralateral zur Anfallsursprungszone auftritt. Weitere Zeichen, die den Anfallsursprung in die kontralaterale Hemisphäre lateralieren, sind unnatürliche Ruhe einer Extremität sowie tonische oder dystone Haltungsschablonen [4]; diese drei Zeichen sind zwar klinisch voneinander zu unterscheiden, können aber sequentiell ineinander übergehen. Weiters lateralieren die asymmetrische tonische Streckung eines Armes vor der sekundären Generalisierung („figure of 4 sign“) [5], die unilaterale tonische Kontraktion des Mundwinkels [6] und die Version des Kopfes [7, 8] den Anfallsursprung in die kontralaterale Hemisphäre.

Symptome, die auf einen Anfallsursprung in der ipsilateralen Hemisphäre hinweisen, sind unilaterale Handautomatismen [6], insbesondere wenn sie mit unilateraler dystoner Haltung einer oberen Extremität verbunden sind [9], eine frühe nichtversive Kopfbewegung [10], einseitiges Augenblinzeln [11], postiktale Nasewischen [12] und asymmetrisches Ende der tonisch-klonischen Phase [13, 14].

Besteht eine postiktale Aphasie [15], so weist dies auf einen Anfallsursprung in der sprachdominanten Hemisphäre hin.

Im Gegensatz dazu, weisen erhaltene Sprache [15] und Automatismen bei erhaltenem Bewußtsein [16] auf einen Anfallsursprung in der nichtsprachdominanten Hemisphäre hin. Auch autonome Anfallssymptome können lateralisiert sein [17]. So weisen z. B. periiktaler Harndrang [18], iktales Erbrechen [19, 20] und periiktales Wassertrinken [21] auf einen Anfallsursprung in der nichtdominanten Hemisphäre.

Die gewissenhafte Analyse dieser Zeichen läßt mit großer Sicherheit eine Lateralisation der Anfallsursprungszone zu und ist somit ein wichtiger Bestandteil der prächirurgischen Epilepsiediagnostik. Darüber hinaus geben diese Zeichen Aufschluß über den funktionellen Aufbau des Gehirns.

Literatur

- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311–8.
- Serles W, Trinka E, Feucht M, Laich E, Rumpl E, Gruber-Sedlmayr U, Baumhackl U, Körner E, Ladurner G, Baumgartner C. Behandlung des akuten epileptischen Anfalls, repetitiver Anfälle und des Status epilepticus. *Mitt Österr Sektion ILAE* 2002; 2 (2): 14–21.
- Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683–700.
- Kotagal P, Luders H, Morris HH, et al. Dystonic posturing in complex partial seizures of temporal lobe onset: a new lateralizing sign. *Neurology* 1989; 39: 196–201.
- Kotagal P, Bleasel A, Geller E, Kankirawatana P, Moorjani BI, Rybicki L. Lateralizing value of asymmetric tonic limb posturing observed in secondarily generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 457–62.
- Chee MW, Kotagal P, Van Ness PC, Gragg L, Murphy D, Luders HO. Lateralizing signs in intractable partial epilepsy: blinded multiple-observer analysis. *Neurology* 1993; 43: 2519–25.
- Wyllie E, Luders H, Morris HH, Lesser RP, Dinner DS, Goldstick L. Ipsilateral forced head and eye turning at the end of the generalized tonic-clonic phase of versive seizures. *Neurology* 1986; 36: 1212–7.
- Wyllie E, Luders H, Morris HH, Lesser RP, Dinner DS. The lateralizing significance of versive head and eye movements during epileptic seizures. *Neurology* 1986; 36: 606–11.
- Kotagal P. Significance of dystonic posturing with unilateral automatisms. *Arch Neurol* 1999; 56: 912–3.
- Fakhoury T, Abou-Khalil B. Association of ipsilateral head turning and dystonia in temporal lobe seizures. *Epilepsia* 1995; 36: 1065–70.
- Benbadis SR, Kotagal P, Klem GH. Unilateral blinking: a lateralizing sign in partial seizures. *Neurology* 1996; 46: 45–8.
- Leutmezer F, Serles W, Lechner J, Pataria E, Zeiler K, Baumgartner C. Postictal nose wiping: a lateralizing sign in temporal lobe complex partial seizures. *Neurology* 1998; 51: 1175–7.
- Leutmezer F, Woginger S, Antoni E, Seidl B, Baumgartner C. Asymmetric ending of secondarily generalized seizures: a lateralizing sign in TLE. *Neurology* 2002; 59: 1252–4.
- Trinka E, Walser G, Unterberger I, et al. Asymmetric termination of secondarily generalized tonic-clonic seizures in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2002; 59: 1254–6.
- Gabr M, Luders H, Dinner D, Morris H, Wyllie E. Speech manifestations in lateralization of temporal lobe seizures. *Ann Neurol* 1989; 25: 82–7.
- Ebner A, Dinner DS, Noachtar S, Luders H. Automatismes with preserved responsiveness: a lateralizing sign in psychomotor seizures. *Neurology* 1995; 45: 61–4.
- Baumgartner C, Lurger S, Leutmezer F. Autonomic symptoms during epileptic seizures. *Epileptic Disord* 2001; 3: 103–16.
- Baumgartner C, Groppe G, Leutmezer F, et al. Ictal urinary urge indicates seizure onset in the nondominant temporal lobe. *Neurology* 2000; 55: 432–4.
- Kramer RE, Luders H, Goldstick LP, et al. Ictus emeticus: an electroclinical analysis. *Neurology* 1988; 38: 1048–52.
- Baumgartner C, Olbrich A, Lindinger G, et al. Regional cerebral blood flow during temporal lobe seizures associated with ictal vomiting: an ictal SPECT study in two patients. *Epilepsia* 1999; 40: 1085–91.
- Trinka E, Walser G, Unterberger I, et al. Peri-ictal water drinking lateralizes seizure onset to the nondominant temporal lobe. *Neurology* 2003; 60: 873–6.

Frontallappenanfälle

C. Baumgartner

Abteilung für Klinische Epilepsieforschung, Medizinische Universität Wien

Frontallappenepilepsien stellen mit 20–30 % die zweithäufigste Form der fokalen Epilepsien dar. Die diagnostische und topische Zuordnung von Frontallappenanfällen ist allerdings aus den folgenden Gründen oft schwierig:

1. Epileptische Aktivität in weiten Teilen des Frontallappens verursacht keine klinische Symptomatik (klinisch stumme Anfallsursprungszone), sodaß die klinisch manifesten Anfallsymptome erst durch Propagation in distante Hirnareale hervorgerufen werden (iktal symptomatogene Zone).
2. Komplexe neuronale Verschaltungen innerhalb des Frontallappens und mit anderen Hirnlappen ermöglichen eine rasche Propagation epileptischer Entladungen.
3. Unterschiedliche Propagationswege bei identischer Anfallsursprungszone können multiple epileptische Foci vortäuschen.
4. Große Areale des Frontallappens sind für das Oberflächen-EEG schlecht erfaßbar oder unzugänglich (Orbitofrontallappen, medialer Frontallappen).
5. Aufgrund ihrer oft hysterisch anmutenden Klinik können Frontallappenanfälle oft nur schwer von psychogenen Anfällen abgegrenzt werden.

Klassifikation von Frontallappenanfällen

Die von der ILAE (Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy, 1989 [1]) vorgeschlagene neuroanatomische Klassifikation der Frontallappenanfallenzuordnung von bestimmten Anfallstypen zu bestimmten anatomischen Strukturen (supplementäre motorische Anfälle, Anfälle aus dem Gyrus cinguli, anterior-frontopolare Anfälle, orbitofrontale Anfälle, dorsolaterale Anfälle, operkuläre Anfälle, Anfälle aus dem motorischen Kortex) hat sich aufgrund von Überlappungen der klinischen Anfallssymptome in der Praxis leider nicht bewährt. Anhand der klinischen Anfallssymptomatologie können Frontallappenanfälle in 3 große Gruppen eingeteilt werden, nämlich in fokale klonische Anfälle, asymmetrisch-tonische Anfälle und fokale komplexe Frontallappenanfälle (hypermotorische Anfälle) [2, 3].

Fokale klonische Anfälle

Fokale klonische Anfälle entstehen durch epileptische Aktivität im primär motorischen Kortex (Gyrus praecentralis). Klinisch kommt es zu einseitigen, kontralateralen, mehr oder weniger rhythmischen Zuckungen, die oft im Bereich des Mundwinkels oder im Bereich der Hand beginnen. Diese Zuckungen können sich – entsprechend der kortikalen Repräsentation im primär motorischen Kortex – auch auf angrenzende Körperteile ausbreiten, man spricht dann von einem Jackson-Anfall mit Marsch. In ca. 30 %

der Fälle bestehen auch somatosensorische Symptome als Ausdruck einer somatosensorischen Repräsentation im Gyrus praecentralis und/oder einer Propagation in den Gyrus postcentralis. Das Bewußtsein ist zumindest initial erhalten (fokale Anfälle mit einfacher Symptomatik). Die meisten fokalen klonischen Anfälle sind kurz und dauern weniger als 1–2 Minuten. Ein Übergang in sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle ist möglich. Postiktal kann eine motorische Schwäche bestehen (Todd'sche Parese) [4].

Asymmetrisch-tonische Anfälle

Asymmetrisch-tonische Anfälle entstehen durch epileptische Aktivität in der supplementär sensomotorischen Area („supplementär sensomotorische Anfälle“) bzw. im prämotorischen Kortex, können aber auch durch epileptische Aktivität in anderen Kompartments des Frontallappens generiert werden. Den motorischen Phänomenen geht häufig eine somatosensorische Aura voraus (Parästhesien, Ziehen oder Schweregefühl in den Extremitäten ipsi-, kontra- oder bilateral; manche Patienten beschreiben auch ein Gefühl, als ob sich die Extremitäten gerade zu bewegen beginnen würden), weshalb manche Autoren auch von supplementär-sensorimotorischen (SSMA) Anfällen sprechen [5]. Die motorischen Phänomene bestehen in abrupten, proximal betonten, zumeist bilateralen, anhaltenden (tonischen) Muskelkontraktionen, die zu tonischen Haltungsschablonen führen (sog. Fechterstellung [6] oder M2e-Schablone [7]). Obwohl asymmetrische tonische Halteschablonen der oberen Extremitäten bei SSMA-Anfällen häufig zu beobachten sind, ist die typische Fechterstellung eher die Ausnahme als die Regel [5].

In einer rezenten Studie war die folgende Symptomsequenz am häufigsten zu beobachten: einseitige tonische Halteschablone des Arms → beidseitige tonische Halteschablonen der Arme → zurechtrückende Bewegungen des ganzen Körpers → Vokalisation → Lachen, Weinen → Version von Kopf und Augen [8]. Zudem kommt es häufig zu Vokalisationen (bedingt durch tonische Kontraktion des Zwerchfells bzw. der Larynxmuskulatur; Reaktion auf die Anfälle bei erhaltenem Bewußtsein) oder zu einem Spracharrest. Manchmal treten gegen Ende des Anfalls – bedingt durch Propagation in den primär motorischen Kortex – kontralaterale, klonische Zuckungen des Gesichts und oder der Hand auf. Das Bewußtsein ist zumindest zu Anfallsbeginn erhalten. Die Anfälle sind kurz (10–40 Sekunden), enden abrupt, und es besteht keine wesentliche postiktale Verwirrung [5].

Weiters kann es auch zu sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen kommen. Die Anfälle treten oft clusterartig mit einem nächtlichen Maximum auf, wobei die An-

fallsfrequenz hoch sein kann [2]. Durch ihre Klinik werden die Anfälle oft als Pseudoanfälle fehlgedeutet, zumal das EEG aufgrund der Lage der supplementär-motorischen Area im Interhemisphärenspalt oft negativ ist.

Fokal-komplexe Frontallappenanfälle – hypermotorische Anfälle

Fokal-komplexe Frontallappenanfälle sind durch unspezifische Auren (die Patienten berichten oft über ein vages, nicht näher zu beschreibendes Gefühl im Kopf oder im gesamten Körper), einen plötzlichen Beginn und ein abruptes Ende, komplexe, oft hysterisch, bizarr und teilweise sexuell anmutende Automatismen bzw. motorische Phänomene („hypermotorische“ Automatismen), Vokalisationen, kurze Dauer (< 60 s) und eine kurze oder fehlende postiktale Verwirrung charakterisiert. Oft erfolgt eine rasche sekundäre Generalisierung, zudem tritt ein fokal-komplexer Status epilepticus in bis zu 50 % der Fälle auf. Die Anfallsfrequenz ist im allgemeinen hoch, mit oft mehreren Anfällen pro Tag, wobei die Anfälle bevorzugt während des Schlafes und oft in Clustern auftreten [2, 8]. Die klinische Anfalls-symptomatologie erlaubt keine sichere topische Zuordnung zu Subkompartments des Frontallappens. So können fokal-komplexe Frontallappenanfälle durch epileptische Aktivität im orbitofrontalen, frontopolaren, dorsolateralen frontalen und schließlich auch im medialen frontalen Kortex entstehen [2].

Zusammenfassung

Die Korrelation der klinischen Anfallssemiologie mit der Anfallsursprungszone weist einen Gradienten entlang der anterior-posterioren Achse des Frontallappens auf, d. h., es besteht eine relativ gute Korrelation im posterioren Anteil des Frontallappens (fokale klonische Anfälle: primär moto-

rischer Kortex; asymmetrisch-tonische Anfälle: SSMA oder prämotorischer Kortex), während anterior eine wesentlich schlechtere Korrelation gegeben ist. Hier können einerseits unterschiedliche klinische Anfallssymptome aus ein und derselben Subregion des Frontallappens generiert werden, was durch unterschiedliche Propagationen erklärt werden kann. Andererseits kann ein und derselbe klinische Anfallstyp in mehreren Subregionen des Frontallappens entstehen, was auf eine mangelnde Spezifität der klinischen Symptomatik hindeutet oder durch Anfallspropagation aus unterschiedlichen Anfallsursprungszonen in eine identische iktal symptomatogene Zone zu interpretieren ist.

Literatur

1. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–99.
2. Williamson PD, Engel J Jr, Munari C. Anatomic classification of localization-related epilepsies. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997; 2405–16.
3. Baumgartner C. *Handbuch der Epilepsien*. Springer Verlag, Wien, New York, 2001.
4. Kotagal P, Lüders HO. Simple motor seizures. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997; 525–32.
5. Bleasel AF, Morris HH. Supplementary sensorimotor area seizures. In: Wyllie E (ed). *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. Second Edition. Williams & Wilkins, Baltimore, 1997; 432–41.
6. Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Brain*. Little Brown & Co, Boston, 1954.
7. Ajmone-Marsan C, Ralston BL. *The Epileptic Seizure. Its Functional Morphology and Diagnostic Significance*. Charles C. Thomas, Springfield, IL, 1957.
8. Salanova V, Morris HH, Van Ness P, Kotagal P, Wyllie E, Lüders H. Frontal lobe seizures: electroclinical syndromes. *Epilepsia* 1995; 36: 16–24.

Subjektive versus objektive Anfallssymptome

F. Kerling, H. Stefan

Neurologische Klinik, Zentrum Epilepsie Erlangen,
Universität Erlangen-Nürnberg

Das oberste Ziel bei der Behandlung von Epilepsiepatienten stellt die Anfallsfreiheit dar. Zur Erfolgskontrolle der Therapie und auch bei Medikamentenstudien werden vor allem die Angaben des Patienten über die Ereignisse herangezogen, die im Anfallskalender vermerkt werden. Hierbei ergibt sich eine Problematik bei jenen Patienten, die ihre Anfälle nicht oder nur teilweise bemerken. Tatum et al. konnten beispielsweise in einer Studie mit ambulantem Langzeit-EEG nachweisen, daß 38,8 % der Anfälle von den Patienten nicht erkannt wurden [1]. Ziel dieser prospektiven Studie war es, die subjektive Wahrnehmung von Anfällen mit den objektiven

Daten eines Video-EEG-Monitorings zu vergleichen, um das Ausmaß nicht erkannter Anfälle erfassen zu können.

Methoden

Insgesamt wurden 30 Patienten mit fokaler Epilepsie eingeschlossen, die sich im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik einem Video-EEG unterzogen. Hierbei wurde kontinuierlich über 24 Stunden abgeleitet, das Monitoring beinhaltete eine iktuale und postiktale Testung. Bei den Probanden ließ sich in 21 Fällen ein temporaler Fokus, in neun Fällen ein extratemporaler Fokus nachweisen. Das Alter

der Patienten betrug 20 bis 61 Jahre. Die Probanden wurden jeden Tag routinemäßig nach möglicherweise aufgetretenen Anfällen gefragt. Nach jedem bemerkten Anfall sollten sie einen Fragebogen ausfüllen, in dem Angaben zu Vorgefühlen, Anfallssymptomen, Anfallsdauer und Ausfallserscheinungen nach dem Anfall gemacht wurden. Die ausgefüllten Fragebögen wurden dann mit den Probanden durchgesprochen, um Unklarheiten zu vermeiden. Anschließend wurden die Video-EEG-Daten hinsichtlich unterschiedlicher Parameter ausgewertet. Von Bedeutung waren dabei vor allem Dauer des Anfalls/der Reorientierungsphase, Symptome der Anfälle/der Reorientierungsphase, Lokalisation des Fokus im EEG und Bindung der Anfälle an Schlaf-/Wachzustand.

Ergebnisse

Insgesamt konnten 138 Anfälle aufgezeichnet werden, davon 103 (74,6 %) bei Patienten mit Temporallappenepilepsie und 35 (25,4 %) bei den extratemporalen Lokalisationen. Von allen Anfällen wurden nur 49,3 % sicher, 44,2 % nicht, der Rest unsicher oder unvollständig (nur als Aura) erkannt. Wurden die Probanden vor Beginn des Monitorings nach Ihrer Fähigkeit, Anfälle zu erkennen, befragt, so schätzten sich vor allem die Patienten korrekt ein, die angaben, ihre Ereignisse niemals zu erkennen (3/3). Von jenen, die dachten, alle Anfälle zu bemerken, lagen 4 von 6 richtig. Differenzen ergaben sich bei jenen Probanden, die der Meinung waren, einige oder die meisten ihrer Anfälle (20–90 %) wahrzunehmen. Hier überschätzten sich 6 von 21 Patienten deutlich. Anfälle aus dem Schlaf wurden mit 13 % (4/30) signifikant schlechter erkannt als aus dem Wachen mit 61 % (63/103). Hinsichtlich der subjektiv wahrgenommenen Ereignisse ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen temporalen (49,5 %) und extratemporalen Lokalisationen (48,6 %) nachweisen. Wurde jedoch die Seite der temporalen Foci berücksichtigt, fanden sich auffällige Differenzen. Bei den Patienten, die die Anfälle wahrnahmen, ließ sich der Fokus bei 5 von 8 Patienten rechts-temporal lokalisieren, bei keinem links-temporal. Umgekehrt hatten 3 von 6 Patienten mit fehlender Anfallserkennung ihren Fokus im linken Schläfenlappen.

Von Patienten mit rechts-temporalem Anfallsursprung wurden 72,1 % (31/43), bei linksseitigem Beginn nur 34 % (17/50) der Ereignisse bemerkt ($p < 0,05$). Die Aura betreffend, fanden sich ähnliche Ergebnisse: Von Probanden mit rechtsseitigem Fokus konnten 53,5 % (23/43), bei linksseitigem Anfallsursprung nur 22 % (11/50) der Anfälle wahrgenommen werden ($p < 0,01$). Berücksichtigte man zusätzlich die Propagation des Anfallsmusters im Verlauf des Ereignisses, so zeigte sich der Anteil der nicht erkannten Anfälle bei den streng links bleibenden EEG-Auffälligkeiten mit 65 % (19/29) und den nach kontralateral propagie-

renden Mustern mit 50,9 % (27/53) höher als bei den streng rechtsseitigen mit 25 % (8/32).

Diskussion

Die Rate sicher bemerkter Anfälle liegt mit 49,3 % genau zwischen der von Tatum et al. [1] mit 37 % und der von Blum et al. [2] mit 61,7 %. Die Unterschiede könnten sich zum einen dadurch erklären, daß die von Blum untersuchte Gruppe inhomogener war, weil auch Patienten mit primär generalisierter Epilepsie und psychogenen Anfällen eingeschlossen wurden, zum anderen dadurch, daß es sich bei der Studie von Tatum et al. um eine Ableitung mit mobilem Langzeit-EEG ohne Videoaufzeichnung und mit lediglich 16 Kanälen handelte, so daß einzelne Anfälle mit umschriebenem Anfallsmuster möglicherweise nicht detektiert wurden. Besonders interessant ist die Frage, warum Anfälle vergessen werden. Bei der Temporallappenepilepsie mit limbischer Beteiligung könnte die Amnesie einer Todd'schen Parese entsprechen. Hierbei scheint der linke Temporallappen eine besondere Rolle zu spielen. In diesem Punkt decken sich unsere Ergebnisse mit denen von Inoue et al. [3]. Ein weiterer Aspekt ist, daß die Probanden, deren Anfall links-temporal beginnt oder dorthin propagiert, ihre Aura öfter als die mit einem streng rechts-temporalen Anfallsmuster vergessen. Bei Schulz et al. [4] zeigte sich bezüglich der Lateralisation des Fokus kein Unterschied. Bei Ereignissen aus dem Schlaf erfolgt möglicherweise nur eine unvollständige Encodierung des Anfallsgeschehens, da die Patienten nach den Anfällen häufig weiterschlafen und das einzelne Ereignis nicht ins Bewußtsein dringt.

Insgesamt stellen also Anfallskalender und anamnestiche Schätzungen in vielen Fällen nur einen Bruchteil der tatsächlichen Anfallsereignisse dar, etwa die Hälfte wird nicht erkannt. Dies gilt besonders für Anfälle aus dem Schlaf und Anfälle mit links-temporalem Beginn. Um unerkannte Ereignisse aufzuspüren, kann es deshalb sinnvoll sein, nach indirekten Hinweisen (Verletzungen, Erinnerungslücken) zu fahnden. Gerade wegen der Unzuverlässigkeit ambulant erhobener Anfallsfrequenzen ist die Video-EEG-Aufzeichnung im Rahmen von Medikamentenstudien als Goldstandard zu sehen.

Literatur

1. Tatum WO IV, Winters L, Gieron M, Passaro EA, Benbadis S, Ferreira J, Liporace J. Outpatient seizure identification. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 14–9.
2. Blum DE, Eskola J, Bortz JJ, Fisher RS. Patient awareness of seizures. *Neurology* 1996; 47: 260–4.
3. Inoue Y, Mihara T. Awareness and responsiveness during partial seizures. *Epilepsia* 1998; 39 (Suppl 5): 7–10.
4. Schulz R, Lüders HO, Hoppe M, Jokeit H, Moch A, Tuxhorn I, May T, Ebner A. Lack of aura experience correlates with bitemporal dysfunction in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research* 2001, 43: 201–10.

Die Phänomenologie epileptischer Anfälle als Wegweiser zur medikamentösen Therapie

H. Schneble

Epilepsiezentrum Kehl-Kork

Zur medikamentösen Behandlung der Epilepsien steht dem Therapeuten derzeit eine Palette von ca. 20 Wirksubstanzen zur Verfügung, die in Mono- oder Kombinationstherapie zum Einsatz kommen können [1].

Wenn die Indikation zur medikamentösen Epilepsiebehandlung gestellt ist, so ist zu klären, welches der unterschiedlichen Medikamente als erstes, als „Mittel der ersten Wahl“, bei der zur Diskussion stehenden Epilepsieform eingesetzt werden soll. Ein wesentliches, in vielen Fällen das entscheidende Moment bei der Medikamentenauswahl kommt dabei dem klinischen Bild, der Phänomenologie des Anfallsgeschehens, zu.

Mit „Phänomenologie“ ist nach unserem Verständnis zunächst das konkrete Anfallsbild, die Anfallssemiologie, gemeint – die klinischen Symptome also, die der Anfallsbeobachter während des epileptischen Geschehens wahrnimmt, aber auch die Symptomatik, die der Anfallskranke selbst aus dem subjektiven Empfinden heraus zu schildern vermag.

Neben dem objektiven Anfallsbild und der subjektiven Anfallsbeschreibung können auch die tageszeitliche Bindung der Anfälle und mögliche Auslösemechanismen für die einzelnen Anfälle zur Phänomenologie im engeren Sinn gezählt werden. Von ihr ist die Phänomenologie im weiteren Sinn abzugrenzen, zu der – zusätzlich zur erstgenannten Phänomenologie – folgende vom unmittelbaren Anfallsgeschehen losgelöste Faktoren gerechnet werden können: Lebensalter bzw. Lebensphase zum Zeitpunkt der Erstmanifestation, eine eventuelle genetische Belastung (Familienanamnese), die Dynamik der Anfälle (Verlauf über einen längeren Zeitraum), der psychische und neurologische Befund des Patienten und schließlich die Ansprechbarkeit der Anfälle auf die eingesetzten Antiepileptika.

Bei Berücksichtigung dieser phänomenologischen Daten wird der Epileptologe zu einem im besten Sinn des Wortes klinisch tätigen Therapeuten, dessen differentialdiagnostisch wichtigstes Instrumentarium bei der Auswahl des anfallshemmenden Medikaments die penibel erhobene Anamnese und die klinische – evtl. videogestützte – Beobachtung darstellen.

Selbstverständlich wird der Epileptologe zur Überprüfung und Optimierung seines Vorgehens auch apparative Untersuchungsmethoden einsetzen, als deren wichtigste nach wie vor das EEG zu gelten hat – interiktal oder (wenn möglich) iktal abgeleitet (evtl. mehrmals, unter Anwendung geeigneter Provokationsmethoden [Hyperventilation, Fotostimulation, Schlaf-EEG, Schlafentzugs-EEG]). In der Mehrzahl der Fälle wird die EEG-Untersuchung die aufgrund der Phänomenologie getroffene Medikamentenauswahl stützen, seltener korrigieren.

Abgesehen von der Überlegung, ob die vorliegende Epilepsie einer kausalen Therapie zugänglich sein könnte, gilt bei der Suche nach dem richtigen Antiepileptikum das Hauptaugenmerk zunächst der Frage, ob eine generalisierte oder fokale Epilepsie vorliegt. Diese Frage läßt sich häufig durch die Berücksichtigung der oben beschriebenen Aspekte der Phänomenologie (im engeren und weiteren Sinn) beantworten. Hierbei spielen die objektive Beobachtung des Anfallsbeginns (umschrieben, bilateral?) und die subjektive Schilderung des Patienten (Hinweise für Aura-Erlebnisse?) eine besondere Rolle. Auch die tageszeitliche Bindung der Anfälle (überwiegend aus dem Schlaf, in der Aufwachphase oder diffus verteilt?) sowie das Lebensalter beim ersten Anfall (frühes Schulalter, Pubertät oder höheres Lebensalter?) verdienen besondere Beachtung.

Mitunter ist der Umstand, daß eine Epilepsieform durch verschiedene Anfallsformen gekennzeichnet ist, für die (klinische) Diagnose und damit für die Therapieauswahl entscheidend (z. B. Blitz-, Nick- und Salaam-Anfälle beim West-Syndrom; verschiedene „kleine“ Anfälle [„bunte Anfallspalette“] beim Lennox-Gastaut-Syndrom; die Kombination aus morgendlichen myoklonischen und Aufwach-Grand-mal-Anfällen beim Janz-Syndrom [2]).

Daß die Berücksichtigung lediglich eines einzigen isolierten Anfalls bei der Beurteilung „fokal vs. generalisiert“ in die differentialdiagnostische Irre führen kann, zeigt das Beispiel der frühkindlichen Epilepsie mit alternierenden Hemi-Grand-mal-Anfällen, bei der erst die Anfallsdynamik (Phänomenologie im weiteren Sinn – s. o.) mit den rezidivierenden seitwechselnden Halbseitenanfällen die Diagnose einer generalisierten Epilepsie (bei fokalem Erscheinungsbild des einzelnen Anfalls!) klarstellt und zum richtigen Medikament greifen läßt.

Das Beispiel der blanden oder auch ausgestalteten Absence zeigt, daß das klinische Anfallsbild allein bei der Differenzierung „fokal/generalisiert“ im Stich lassen oder gar auf eine falsche Spur führen kann. Die Absence kann nämlich Symptom einer (generalisierten) Pyknolepsie, eines (fokalen) Pseudo-Lennox-Syndroms, eines Lennox-Gastaut-Syndroms (mit klinisch generalisierten und elektroenzephalographisch [multi-]fokalen Aspekten), einer (fokalen) median liegenden hirnrorganischen Alteration (z. B. Meningiom) oder einer (fokalen) Temporallappenepilepsie (mit klinisch „verdünnten“ partial-komplexen Anfällen) sein [3]. Und doch wird auch hier die strenge Beachtung der Phänomenologie die richtige Zuordnung möglich oder zumindest wahrscheinlich machen: tageszeitliche Bindung und Häufigkeit der Anfälle, Lebensalter bei Erstmanifestation, neuropsychischer Befund. Auch das fehlende Ansprechen auf die

zunächst gewählte Medikation mag in manchen Fällen den diagnostischen Irrtum aufklären. Daß bei solchen differentialdiagnostischen Überlegungen dem EEG bereits in der Anfangsphase der Krankheit eine besonders wichtige Rolle zukommen kann, ist natürlich unbestritten [4, 5].

Bei als generalisiert imponierenden Grand-mal-Anfällen kann ein eventuelles fokales Moment zu Beginn des Anfallsgeschehens auch bei exakter Berücksichtigung aller phänomenologischen Aspekte verborgen bleiben. Hier kommt dann dem EEG (evtl. als simultane Doppelbildaufzeichnung und/oder als Langzeitableitung) ebenfalls eine ausschlaggebende Bedeutung zu.

Auch wenn die von A. Matthes formulierte These „Ein guter Epileptologe braucht für gute epileptologische Arbeit kein EEG!“ etwas überspitzt klingen mag (gerade vor dem Hintergrund der letztgenannten Beispiele!), so beinhaltet

sie doch die wichtige Kernaussage, daß das entscheidende Moment epileptologischer Tätigkeit ein klinisches ist: die Phänomenologie im engeren und weiteren Sinn – gerade bei der Auswahl des richtigen anfallshemmenden Medikaments.

Literatur

1. Schneble H, Ernst J-P. Vademecum antiepilepticum 2003/2004 – Pharmakotherapie der Epilepsien. 17. Aufl. Deutsche Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie, Kehl-Kork, 2003.
2. Matthes A, Schneble H (eds). Epilepsien – Diagnostik und Therapie für Klinik und Praxis. 6. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York, 1999.
3. Baumgartner C. Epilepsiesyndrome. In: Baumgartner C (ed). Handbuch der Epilepsien. Springer Verlag, Wien, New York, 2001.
4. Doose H. Das EEG bei Epilepsien im Kindes- und Jugendalter. Eigenverlag, Hamburg, 2002.
5. Roger J, et al (eds). Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. John Libbey, London, Paris, 1992.

Organische nichtepileptische Anfälle

M. Graf, R. Katzenschlager

Neurologische Abteilung, Donauespital Wien/SMZ Ost

Die Differentialdiagnostik epileptischer Anfälle umfaßt eine Reihe von nichtepileptischen organischen akuten Bewußtseins- und Verhaltensänderungen aufgrund neurologischer und internistischer Erkrankungen. In erster Linie denkt man bei akuten Störungen des Bewußtseins an Synkopen. Die Inzidenz einer ersten Synkope liegt bei 6,2/1000 Personen/Jahr. Die häufigsten Ursachen sind vasovagale (21,2 %), kardiale (9,5 %) und orthostatische (9,4 %); bei 36,6 % bleibt die Ursache unbekannt [1].

Als Synkope (Synonyma: Ohnmacht, Kollaps) wird eine kurze Bewußtseinsstörung mit Verlust der Haltungskontrolle bezeichnet, die durch eine vorübergehende Minderdurchblutung des Gehirns hervorgerufen wird [2]. Synkopen werden nach Ursachen und Auslösern unterteilt:

- *Orthostatische Synkopen*: Aufrechte Haltung führt zu einer Umverteilung des Blutvolumens in die unteren Körperpartien und dadurch zu einer Minderperfusion des Gehirns (wie man es z. B. von den britische Guards kennt). Dazu sind auch Erkrankungen des autonomen Nervensystems zu zählen, die zu neurogenen orthostatischen Synkopen führen, wie es bei der multiplen System-Atrophie (MSA) vorkommt [3]. Immerhin sollen 68 % der Patienten mit MSA an Synkopen bzw. präsynkopalen Symptomen leiden.
- *Reflektorische (oder vasovagale) Synkopen* entstehen durch plötzliche Erweiterung der Haut- und Muskelgefäße mit oder ohne Bradykardie (Reize: z. B. Schmerzen, heftige Emotionen, Urinieren im Stehen oder Druck auf arteriosklerotisch veränderte Karotiden). Zu den reflektorischen Synkopen zählt man die durch Valsalva-Manöver ausgelöst: Der intrathorakale Druck wird rasch erhöht und dadurch kommt es zu vermindertem

Blutfluß zum Herzen mit der Folge verringerter Auswurfleistung des Herzens (z. B. bei Defäkation, Gewichthebern, Trompetern). Neural medierte Synkopen werden als Reflex angesehen, der durch exzessive afferente Entladungen von Mechanorezeptoren im arteriellen Baum der Viszera, speziell im linken Ventrikel des Herzens, getriggert wird [4].

- *Kardiale Synkopen*: Hier ist ein neuerer genetischer Befund beim „long-QT-syndrome“ zu erwähnen, mit einer Mutation am Kalium-Kanal-Gen *KCNQ1* (LQT1 locus) und *KCNH2* (LQT2 locus) bzw. einer Mutation am Natrium-Kanal-Gen *SCN5A* (LQT3 locus). Die klinische Bedeutung hat sich erst kürzlich herausgestellt [5].

Die Symptome der Synkopen wurden von Lempert et al. [2] an gesunden Probanden systematisch untersucht und können so zusammengefaßt werden: zu Boden sinken, schlaffes, regloses Daliegen mit geschlossenen Augen, rasche Orientierung nach Erwachen; aber: häufig auch Tonus erhöht, Myoklonien (90 %), Automatismen, Augenbewegungen, Vokalisation. Subjektive Symptome: Benommenheit, Leeregefühl im Kopf, Schwindel, Übelkeit, Einengung oder Verdunkelung des Gesichtsfeldes, Ohrensausen, Wärme, Schwitzen, Schwäche; traumartige visuelle und akustische Halluzinationen (60 %). Entscheidend sind neben dem Verlauf auch die kurze Dauer und die rasche Reorientierung. Ebenso entscheidend und durch keinen Test ersetzbar ist die Beschreibung. So ist auch das EEG im Intervall nicht hilfreich [6]. Während der Synkope kommt es zunächst zu einer diffusen Verlangsamung und dann zu einer Kurvenabflachung, in der Rückbildung wieder zu einer vorübergehenden diffusen Verlangsamung und Rück-

kehr zum Ausgangsbild. Dies wurde in einzelnen Publikationen beschrieben [7, 8].

Wie schon erwähnt, sind Myoklonien häufig bei Synkopen zu beobachten, stellen aber gegenüber einer Reihe neurologischer Erkrankungen eine differentialdiagnostische Herausforderung dar. Sie sind definiert als plötzliche und kurze unwillkürliche Bewegungen zentralen Ursprungs:

- kortikal (motorische Hirnrinde),
- thalamokortikal (thalamokortikale Schleife) oder
- retikulär (kaudale formatio reticularis) [9].

Rhythmische, segmentale Myoklonien, die üblicherweise nicht durch sensorische Stimulation beeinflusst werden, Arousal oder willkürliche Bewegung, sind spinalen Ursprungs oder treten bei Hirnstammläsionen auf. Der epileptische Myoklonus muß von epileptischen Spasmen und tonischen Anfällen und von nichtepileptischen Myoklonus, Tics, Tremor und Chorea unterschieden werden. Myoklonus kann bei fokalen symptomatischen (hauptsächlich bei Rasmussen-Enzephalitis und Dysplasien), kryptogenen (frontalen) oder idiopathischen (negativer Myoklonus bei ESES) Epilepsien vorkommen [9].

Paroxysmale Bewegungsstörungen zeigen interessante Berührungspunkte zur Epilepsie:

- familiär beides zusammen vorkommend
- „Kanalopathien“ = channelopathies
- Gene für manche Syndrome benachbart
- z. T. Ansprechen auf Antikonvulsiva

Paroxysmale Dyskinesien sind klassifizierbar nach:

1. auslösenden Faktoren:
 - Paroxysmale kinesiogene Dyskinesie (PKD; früher: Choreoathetose PKC)
 - Paroxysmale nichtkinesiogene Dyskinesie (PNKD)
 - Paroxysmale anstrengungsinduzierte Dyskinesie (paroxysmal exertion-induced dyskinesia PED)
 - Paroxysmale hypnogene Dyskinesie (PHD)
2. Attackendauer:
 - Kurz, mittellang, lang
3. Erbgang:
 - Familiär (meist autosomal-dominant) oder sporadisch
4. Ursache:
 - Idiopathisch (Mehrzahl)
 - Symptomatisch (MS, Trauma, HIV, Insult, Hypoparathyreoidismus, Hyperthyreose, psychogen, perinatale Hypoxie, M. Parkinson)

Eine weitere Gruppe paroxysmaler Bewegungsstörungen sind episodische Ataxien. Beim Typ 1 (EA-1) mit autosomal-dominantem Erbgang zeigen diese Patienten zwischen Attacken von Ataxie Myokymien, keinen Nystagmus, Schwindel ohne Objektdrehen, verschwommenes Sehen. Die Attacken werden durch abrupte Haltungsänderungen provoziert und dauern bis zu wenigen Minuten an. Als Therapie kommen Phenytoin, Carbamazepin, nicht aber Azetazolamid zur Anwendung.

Typ 2 (EA-2) mit einer Deletion am Chromosom 19p13 (für den Ca-Kanal CACNL1A4 verantwortlich) geht einher mit Ataxie-Attacken über 0,5 bis 6 Stunden und wird durch physischen oder emotionellen Streß provoziert. Diese Patienten haben einen Nystagmus und gelegentlich eine milde Stamm-Ataxie auch zwischen den Attacken. Ferner sind Dysarthrie, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen assoziierte Symptome. Ein zunehmendes zerebelläres Syndrom kann sich zwischen den Attacken etablieren. Die Therapie besteht in Azetazolamid (Diamox®). Weit seltener sind die EA-3, EA-4, EA-5 und die episodische Ataxie mit paroxysmaler Choreoathetose und Spastizität (Dystonia-9) anzutreffen.

Als letzte Gruppe von Bewegungsstörungen, die selten in der Differentialdiagnose gegenüber epileptischen Anfällen in Frage kommen, sei das Syndrom „painful leg moving toe“ erwähnt. Dieses hat eine charakteristische Klinik mit lang andauernden (24 h), unregelmäßigen, langsamen Bewegungen (Ab-/Adduktion, Beugung) der Zehen, seltener an den oberen Extremitäten, die auch schmerzlos sein können. Oft tritt dieses Syndrom nach Rückenmarks- und Kaudaverletzungen, radikulärer, neurogener Läsion oder Neuropathie (z. B. HIV) auf; in 20 % ist kein erkennbarer Auslöser ersichtlich. Die Therapie besteht in Clonazepam oder Baclofen.

Weitere Krankheitsgruppen, die für die Differentialdiagnose in Frage kämen, wie Narkolepsie, Startle-Erkrankungen, Tremor-Syndrome bzw. andere Bewegungsstörungen oder drop-attacks, müssen hier aus Platzgründen ausgeklammert werden. Den Autoren war wichtig zu zeigen, daß eine Reihe von Einzelsymptomen durchaus in der epileptologischen Anfallssemiologie zu finden sind und eine Herausforderung an eine genaue Analyse der Anamnese, die Patientenbeobachtung und die klinischen Untersuchung darstellen. Insbesondere die Gruppe der Synkopen (Myoklonien!) und jene der Bewegungsstörungen sind von besonderer differentialdiagnostischer Bedeutung.

Literatur

1. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Hui Chen M, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002; 347: 878–85.
2. Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol* 1994; 36: 233–7.
3. Goldstein DS, Holmes C, Sharabi Y, Brentzel S, Eisenhofer G. Plasma levels of catechols and metanephrines in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology* 2003; 22: 1327–32.
4. Kaufmann H. Neurally mediated syncope: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Neurology* 1995; 45: 12S–18S.
5. Priori SG, Schwartz PS, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, Vicentini A, Spazzolini C, Nastoli J, Bottelli G, Folli R, Cappelletti D. Risk stratification in the Long-QT Syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1866–74.
6. Davis TL, Freeman FR. Electroencephalography should not be routine in the evaluation of syncope in adults. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2027–9.
7. Wessely P, Graf M. Polygraphische Registrierung einer Spontansynkope. *Wien Klin Wochenschr* 1983; 95: 115–20.
8. Brenner RP. Electroencephalography in syncope. *J Clin Neurophysiol* 1997; 14: 197–209.
9. Dulac O, Plouin P, Shewmon A. Myoclonus and epilepsy in childhood: 1996 Royumont meeting. *Epilepsy Res* 1998; 30: 91–106.

Psychogene Anfälle: Einige praktische Tips

F. Donati^{1,2}, S. Frigerio²

¹Neurologische Klinik, Spitalzentrum, Biel-Bienne und ²Neurologische Universitätsklinik, Inselspital, Bern

Psychogene Anfälle sind paroxysmale Störungen, die klinisch ähnlich wie epileptische Anfälle auftreten können, jedoch keine iktale epileptiforme Aktivität zeigen. Sie manifestieren sich hauptsächlich in zwei klinisch unterschiedlichen Formen: einerseits als „Synkope“ im Sinne einer unvermittelten Bewußtseinsstörung – die Patienten stürzen plötzlich und bleiben bewegungslos (nicht bewußtlos) am Boden liegen – und andererseits als „Grand-mal-Anfälle“ mit motorischen Manifestationen an zumeist allen Extremitäten. Weitere Erscheinungsformen psychogener Anfälle, etwa mit ausschließlich sensorischen Manifestationen, sind äußerst selten [1].

Die Prävalenz der psychogenen Anfälle wurde unlängst evaluiert und auf 2–33/100.000 geschätzt [2]; bis zu drei Viertel der Betroffenen sind Frauen [1]. Die ersten psychogenen Anfälle werden in der Regel zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr beobachtet [3]. Die Prognose bleibt, trotz Verbesserung der diagnostischen Möglichkeit mittels Video-EEG-Aufzeichnung, weiterhin schlecht. Eine neue Studie an 164 Patienten mit psychogenen Anfällen bestätigt ältere Daten, daß zwei Drittel der Patienten 4 Jahre nach der Diagnose weiterhin psychogene Anfälle präsentieren [4].

Die Differentialdiagnose sollte hauptsächlich in der Gegenüberstellung zu epileptischen Anfällen gestellt werden. Epileptische Anfälle dauern in der Regel weniger als 2–3 Minuten und zeigen eine Stereotypie des klinischen Erscheinungsbildes, mit sehr ähnlichem Ablauf und jeweils gleicher Dauer der Anfälle. Plakativ könnte man sagen, sobald eine paroxysmale Störung länger als 2–3 Minuten dauert und/oder bei wiederholtem Auftreten keine Stereotypie der Semiologie zeigt, sollte man in erster Linie an die Möglichkeit eines psychogenen Anfalls denken. Verschiedene Aspekte erschweren trotzdem die Diagnose: Bis zu einem Drittel der Patienten können gleichzeitig epileptische und psychogene Anfälle präsentieren [3, 5, 6] sowie auch „typische“ Manifestationen von epileptischen Anfällen, wie etwa einen lateralen Zungenbiß oder andere Verletzungen. Ein Urinverlust kann selten auch bei Patienten mit psychogenen Anfällen beobachtet werden [3, 5, 7]. Ferner müssen die frontalen epileptischen Anfälle mit bizarren motorischen Manifestationen und nicht selten fehlenden iktalen EEG-Veränderungen von psychogenen Anfällen abgegrenzt werden [8].

Aus diesen Gründen erstaunt es nicht, daß die korrekte Diagnose von psychogenen Anfällen durchschnittlich nach einem Verlauf von 7,2 Jahren gestellt wird [6]. Bis zu drei Viertel der Patienten werden fälschlicherweise mit Antiepileptika behandelt [5] und ca. 10 % der Patienten werden im Verlauf ihrer Erkrankung mindestens einmal im Rahmen eines „Status epilepticus“ notfallmäßig mit intravenösen –

potentiell gefährlichen – Antiepileptika behandelt [5]. Bis zu 20 % der zu epilepsiechirurgischen Abklärungen untersuchten Patienten zeigen psychogene Anfälle [1].

Die korrekte Diagnose von psychogenen Anfällen kann nicht durch einen isolierten Aspekt des Anfalls gestellt werden, sondern basiert auf der Kombination einer detaillierten Anamnese (hauptsächlich Fremdanamnese) und der direkten Beobachtung des Anfalls (und/oder Videoaufnahme der Störung z. B. durch Angehörige). Die Chancen, als Arzt/Ärztin einen psychogenen Anfall selbst zu beobachten, sind relativ groß: Bis zu einem Drittel der Patienten präsentiert einen psychogenen Anfall während eines Routine-EEGs [9]. Einige klinische Manifestationen, wie das progressive Auftreten der Störung, die Dauer von mehr als 2–3 Minuten, geschlossene Augen während des Anfalls sowie die rasche postiktale Reorientierung, werden fast ausschließlich bei psychogenen Anfällen und nur äußerst selten bei epileptischen Anfällen beobachtet (Tab. 1). Zudem sind auch die folgenden motorischen Manifestationen typisch für psychogene Anfälle: wechselnde Intensität, Frequenz und Lokalisation der Zuckungen, nichtsynchronisierte motorische Manifestationen an den Extremitäten und rhythmische laterale Bewegungen des Kopfes (Tab. 1).

Neben diesen „semiologischen“, diagnostisch hilfreichen Aspekten, können bei klinischem Verdacht auf psychogene Anfälle zudem zwei rasche und einfache klinische Manöver die Erhärtung der Diagnose von psychogenen Anfällen erleichtern:

1. Wiederholtes passives Augenöffnen: Der Patient mit psychogenem Anfall zeigt eine klare Resistenz, dazu wird er in der Regel in verschiedene Richtungen blicken,

Tabelle 1: Typische klinische Manifestationen, welche häufig bei psychogenen Anfällen und selten bei epileptischen Anfällen beobachtet werden (modifiziert nach [9]).

Klinische Manifestation	Psychogene Anfälle	Epileptische Anfälle
Progressives Auftreten der Störung	Häufig	Selten
Dauer > 2–3 Minuten	Sehr häufig	Sehr selten
Wechselnde Frequenz, Intensität und Lokalisation der Zuckungen	Häufig	Sehr selten
Nichtsynchronisierte Bewegungen der Extremitäten	Häufig	Sehr selten
Laterale rhythmische Bewegungen des Kopfes	Häufig	Sehr selten
Geschlossene Augen	Sehr häufig	Sehr selten
Resistenz bei passiven offenen Augen	Häufig	Sehr selten
Fallen des gehaltenen Armes neben den Kopf	Sehr häufig	Sehr selten

und nicht nur in eine, wie im Fall eines epileptischen Anfalls.

2. Beim liegenden Patienten den Arm über das Gesicht des Patienten heben und fallenlassen: Bei Patienten mit psychogenen Anfällen wird der Arm in der Regel neben, und nicht auf das Gesicht – wie im Fall eines echten epileptischen Anfalls – zurückfallen.

Schlußfolgerung

1. Die detaillierte Anamnese, insbesondere auch die Fremdanamnese, 2. einige charakteristische klinische Manifestationen (z. B.: progressiver Beginn der Störung, Dauer der Störung von mehr als 2–3 Minuten, wechselnde Intensität, Frequenz und Lokalisation der Zuckungen, nichtsynchronisierte motorische Manifestationen der Extremitäten) und 3. zwei einfache klinische Untersuchungen, wie Spüren der Resistenz beim passiven Augenöffnen und Beurteilung des Zurückfallens des gehobenen Armes des Patienten auf oder neben das Gesicht, sollten in der Mehrheit der Fälle die korrekte Diagnose von psychogenen Anfällen erlauben.

Literatur

1. Lesser RP. Psychogenic seizures. *Neurology* 1996; 46: 1499–507.
2. Benbadis SR, Allen Hauser W. An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure* 2000; 9: 280–1.
3. Meierkord H, Will B, Fish D, Sharon S. The clinical features and prognosis of pseudo seizures diagnosed using video-EEG telemetry. *Neurology* 1991; 41: 1643–6.
4. Reuber M, Pukrop R, Bauer J, Helmstaedter C, Tessendorf N, Elger CE. Outcome in psychogenic non epileptic seizures: 1 to 10 year follow-up in 164 Patients. *Ann Neurol* 2003; 53: 305–11.
5. Leiss AA, Ross MA, Summers AK. Psychogenic seizures: ictal characteristics and diagnostic pitfalls. *Neurology* 1992; 42: 95–9.
6. Reuber M, Fernandez G, Bauer J, Helmstaedter C, Elger CE. Diagnostic delay in psychogenic non epileptic seizures. *Neurology* 2002; 58: 493–5.
7. De Toledo JC, Ramsay RE. Patterns of involvement of facial muscles during epileptic and no epileptic events: review of 654 events. *Neurology* 1996; 47: 621–5.
8. Kenner AM, Morris HH, Lauders H, et al. Supplementary motor seizures mimicking pseudo seizures: some clinical differences. *Neurology* 1990; 40: 1404–7.
9. Reuber M, Elger CE. Psychogenic non epileptic seizures: review and update. *Epilepsy and Behavior* 2003; 4: 205–16.

„NEUROPSYCHOLOGIE“

Temporallappenepilepsie und Gedächtnis

C. Helmstaedter

Klinik für Epileptologie, Universitätskliniken Bonn

Die Temporallappenepilepsien (TLE) stellen mit ca. 70 % die häufigste Form der fokalen Epilepsie dar. Bei aller Heterogenität hinsichtlich der zugrundeliegenden Pathologie ist diesen Epilepsien gemein, daß mit der Betroffenheit des Temporallappens und dessen medialer Anteile ein Funktionssystem betroffen ist, das wesentlich in gedächtnisbildende Prozesse eingebunden ist. Gedächtnisdefizite sind insofern ein Charakteristikum der Temporallappenepilepsie, wobei hervorzuheben ist, daß primär das deklarative Gedächtnis, d. h. der bewußte Erwerb neuen Wissens, betroffen ist. Dies betrifft aber nicht den Wissenserwerb generell, sondern speziell den Erwerb zeitlich kontextuell gebundenen Wissens. Betroffen ist so z. B. das biographische Gedächtnis. Semantisches Wissen im Sinne des Weltwissens kann durchaus erworben und aufgebaut werden. Die neueren Befunde und Modelle zur Neurobiologie des Lernens reichen sich hier die Hand mit Befunden aus der Epileptologie, die über das Verhalten, die strukturelle und funktionelle Bildgebung bis hinunter zu Veränderungen auf zellulärem Niveau (Neuronendichte, Lernprozesse an der lebenden Zelle) die Bedeutung der temporalen Strukturen für das Gedächtnis belegen.

Bei mesialer Schädigung finden sich bevorzugt Probleme im Bereich der Langzeitkonsolidierung, bei lateralen kortikalen Schädigungen Probleme im Bereich des Arbeits- bzw. Kurzzeitgedächtnisses. Bei lateralisierten, sprich links- oder rechtstemporalen Epilepsien finden sich materialspezifische Gedächtnisdefizite. Der Schwerpunkt der Beeinträchtigung richtet sich nach der Sprachdominanz. Bei linkshemisphärischer Sprachdominanz findet man vorrangig verbale Gedächtnisdefizite, bei rechtstemporalen Epilepsien Defizite im figural-räumlichen Gedächtnis. Verbale und figurale Tests, die Lernen und Behalten (verzögerte freie Wiedergabe) erfordern, haben sich über die Jahre zur Diagnostik der Gedächtnisstörungen bei TLE durchgesetzt. Während verbale Gedächtnisdefizite verlässlich eine linkstemporale Epilepsie anzeigen, lateralisieren figurale Gedächtnisdefizite häufig falsch. Dies läßt sich in vielen Fällen über eine atypische Sprachdominanz aufklären.

Betrachtet man den Patienten mit TLE über die Lebensspanne, so lassen sich drei Faktoren ausmachen, die zur Schädigung der kognitiven Funktionen und so auch des Gedächtnisses führen: 1. die initiale Schädigung vor oder im Kontext des Beginns der Epilepsie, 2. die chronische Epilepsie mit Anfällen und sekundär durch die Epilepsie

erlittenen Hirnschädigungen und 3. die erfolgreiche oder nichterfolgreiche Behandlung mit Antiepileptika oder eine Operation. Viele Befunde – so auch die aus Quer- und Längsschnittstudien aus Bonn zur Frage der kognitiven Entwicklung bei TLE – verweisen darauf, daß dem Initialschaden in der Regel der größte Anteil am festgestellten Defizit zukommt. Wesentlich für Art und Ausmaß der Defizite durch die initiale Schädigung ist der Zeitpunkt bzw. das Alter zu Beginn der Epilepsie. Eine frühe Schädigung führt zu diffuseren Schäden und Entwicklungsbehinderungen, was häufig zu einer niedrigeren Intelligenz führt.

So finden sich bei Kindern mit TLE häufig ausgeprägtere Aufmerksamkeitsprobleme und Sprachprobleme als Gedächtnisprobleme. Bei Erwachsenen mit TLE finden sich hingegen eher die bekannten Leistungsprofile mit dem Schwerpunkt des Defizits auf den Gedächtnisleistungen. Die Relevanz des Initialschadens für die Defizite bei TLE wird ersichtlich an den Befunden einer vergleichenden Geschwisterstudie (vgl. [Roeschel-Heils et al. 2002]), wonach es praktisch keinen Leistungsbereich gibt, in dem Patienten mit mesialer TLE (mTLE) nicht deutlich schlechter abschneiden als ihre gesunden Geschwister. Die Gedächtnisdefizite bei mTLE stellen demnach nur die Spitze des Eisberges dar. Die Leistungsdifferenz ließ sich zudem in keiner Weise durch die Dauer der Epilepsie erklären. Wenn eine länger dauernde Epilepsie zu zunehmender Schädigung führt, hätten sich Patienten mit längerer Dauer mehr und solche mit kürzerer Dauer weniger von ihren Geschwistern unterscheiden sollen. Anders als die Dauer war der Beginn der Epilepsie entscheidend für die Leistungsdifferenzen. Ein früherer Beginn ging mit einer niedrigeren Intelligenzleistung und einer besseren Gedächtnisleistung einher.

Ein weiterer Beleg für die Relevanz der Initialschädigung findet sich in unserem Befund, daß die Altersregression des Gedächtnisses bei Patienten und Gesunden parallel verläuft. Dazu muß man sich vergegenwärtigen, daß Effekte von Altersprozessen und einer längeren Dauer der Epilepsie schwer zu trennen sind, wenn der Beginn der Epilepsie in jungen Jahren liegt. Da aber die Patienten im Vergleich zu Gesunden zu jedem Zeitpunkt und Alter vergleichbar schlechter waren, konnte man aus dieser Tatsache den Schluß ziehen, daß es eher der Initialschaden in Interaktion mit natürlichen Altersprozessen als die Dauer der Epilepsie ist, der zu einer zunehmend schlechteren

Gedächtnisleistung bei TLE führt. Dennoch finden sich mittlerweile hinreichend Belege dafür, daß auch die chronische Epilepsie zu einer zunehmenden Schädigung führt. Nur hält sich, mit Ausnahmen, das Ausmaß der durch die chronische Epilepsie bedingten Schädigung offensichtlich in Grenzen. Als beeinträchtigend müssen generalisierte Anfälle gelten, fraglich aber auch komplex-partielle Anfälle. Eindrucksvolle, aber seltene Ausnahmen sind amnestische Syndrome nach konvulsiven oder auch nichtkonvulsiven Status, wobei allerdings die Vorschädigung der gedächtnistragenden Strukturen mitentscheidend dafür zu sein scheint, wie schwer und irreversibel die Ausfälle sind. Der negative Einfluß von Anfällen auf die Leistung wird im Kontext von Anfällen direkt ersichtlich. Postiktal können bei TLE Gedächtnisdefizite noch für Stunden persistieren, während sich andere Funktionsbereiche bereits gut erholt haben. Fraglich werden Gedächtnisinhalte auch retrograd gelöscht. Der Einfluß von Anfällen läßt sich auch indirekt, anhand von Leistungsverbesserungen nach Anfallskontrolle, ermessen, wobei ähnlich der Funktionsrestitution nach Anfällen die Latenzen für die Erholung fokusferner Leistungen kürzer sind als die für die Erholung fokusnaher Leistungen.

Bei „normalem“ Verlauf einer chronischen Epilepsie legen Querschnittsstudien eine bedeutsame Leistungsver schlechterung nach etwa 30 Jahren nahe. Längsschnittstudien bei operierten und nichtoperierten Patienten zeigen verschlechterte Gedächtnisleistungen bereits bei kürzeren Nachuntersuchungsintervallen. Trifft man keine Unterscheidung zwischen verbalem oder bildhaftem Gedächtnis, verschlechtern sich in einem Zeitraum von 2 bis 10 Jahren (Median 5 Jahre) 50 % der Patienten mit chronischer TLE im Gedächtnis und 28 % in Exekutivfunktionen; dem stehen nur 12 % bzw. 22 % gebesserte entgegen. Mittlerweile gibt es übrigens auch Belege aus der Bildgebung für die Progredienz der mesialen Schädigung im Krankheitsverlauf. Wollte man die Einflußfaktoren auf das Gedächtnis gewichten, wiegt, wie bereits bemerkt, die Grunderkrankung bzw. die Initialschädigung am stärksten, gefolgt von Altersprozessen und zusätzlichen Schädigungen, die im Lauf der Erkrankung sekundär erworben werden.

Bleiben zuletzt die Effekte der Behandlung zu besprechen. Viele Medikamente, und davon eher die „älteren“, können negative Effekte auf die Leistung haben. Diese sind, soweit es sich nicht um Entwicklungsbehinderungen handelt, reversibel. Einen bleibenden Effekt auf die Leistung bei TLE kann die operative Behandlung haben. Speziell links operierte Patienten laufen Gefahr, Verschlechterungen im Verbalgedächtnis in Kauf zu nehmen, aber auch rechts operierte sind nicht vor Verlusten gefeit. Bei letzteren zeigt

sich der Verlust nur weniger systematisch auf eine Art des Gedächtnisses bezogen. Die Operation kann zu zusätzlichen Leistungsdefiziten führen, aber sie erzielt in vielen Fällen auch Anfallsfreiheit, und diese stabilisiert langfristig die Leistung oder führt tatsächlich auch zu einer gewissen Erholung von den Operationsdefiziten. Dennoch muß man in die Zukunft projiziert befürchten, daß es zu unangenehmen Interaktionen von Operationsdefekten und Altersprozessen kommen kann, wenn die Patienten in ein Alter kommen, in dem die Gedächtnisleistungen *per se* schlechter werden. Ungerechnet in „kognitives Altern“ verliert ein links operierter Patient durch die Operation pro Altersjahrzeit 6 Jahre. Das heißt, ein 40jähriger Patient verliert 24 Jahre bzw. hat die Gedächtnisleistung eines 64jährigen nichtoperierten Patienten. Weitere Determinanten des operativen Gedächtnis-Outcomes sind neben dem Altern die Ausgangsleistung, das Ausmaß der Resektion funktions-tragenden Gewebes und die Plastizität des Gehirns bzw. dessen Reservekapazität.

Die Schlußfolgerung, die man aus dem zuletzt Skizzierten ziehen sollte, ist die, möglichst früh und möglichst schonend Anfallsfreiheit zu erzielen, um ein möglichst langes Leben ohne Anfälle mit akzeptabler Leistungsfähigkeit zu gewährleisten.

Verwendete Literatur

- Clusmann H, Schramm J, Kral T, Helmstaedter C, Ostertun B, Fimmers R, Haun D, Elger CE. Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2002; 97: 1131–41.
- 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.
- Helmstaedter C. Prediction of memory reserve capacity. *Adv Neurol* 1999; 81: 271–9.
- Helmstaedter C, Reuber M, Elger CC. Interaction of cognitive aging and memory deficits related to epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2002; 52: 89–94.
- Helmstaedter C, Kurthen M. Memory and epilepsy: characteristics, course, and influence of drugs and surgery. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 211–6.
- Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, Reuber M, Elger CE. Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2003; 54: 425–32. Comment in: *Ann Neurol* 2003; 54: 421–2.
- Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001; 357: 216–22.
- Roeschl-Heils A, Bledowski C, Elger CE, Heils A, Helmstaedter C. Neuropsychological functioning among 32 patients with temporal lobe epilepsy and their discordant siblings. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl 7): 185.
- Sutula T, Pitkänen A. Do seizures damage the brain? Amsterdam, Elsevier, 2002.
- Tulving E, Craik FIM. *The Oxford handbook of memory*. Oxford, University Press, 2000.

Kognitive Effekte von Antiepileptika

H. Jokeit

Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich

Viele Epilepsiepatienten werden durch die Behandlung mit einem Antiepileptikum (AED) der ersten Wahl in niedriger Dosierung anfallsfrei. Meßbare kognitive Nebenwirkungen sind bei diesen Patienten selten, und häufig profitieren ihre kognitiven, attentionalen und mnestischen Funktionen von der bestehenden Anfallsfreiheit [1].

Häufiger sind kognitive Nebenwirkungen bei der Behandlung von Patienten, bei denen die AEDs der ersten Wahl in niedriger Dosierung keine hinreichende Anfallskontrolle erzielen, ein Problem. Ein hoher Serumspiegel und Polymedikation können Beeinträchtigungen in Kognition und Verhalten verursachen. In der Literatur werden zu meist Einschränkungen in den Funktionsbereichen Arbeitsgedächtnis, psychomotorische und mentale Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeitsfunktionen und mentale Flexibilität genannt. Häufig handelt es sich dabei um diskrete, aber diffuse Beeinträchtigungen mehrerer Funktionsbereiche, die erst dann auffällig werden, wenn das koordinierte Zusammenspiel dieser Funktionen bei komplexeren Anforderungen nicht mehr gelingt [1–3].

In den letzten zehn Jahren erhielten weltweit zirka zehn neue Antiepileptika ihre Zulassung. Die meisten der neuen AEDs unterscheiden sich aber nur bedingt in ihrer antiepileptischen Wirksamkeit. Die Nebenwirkungsprofile entscheiden daher wesentlich über die Akzeptanz der neuen Antiepileptika bei den Ärzten und ihren Patienten. Erwünschte und unerwünschte Wirkungen von AEDs auf Kognition und Verhalten erhalten so ein erhebliches Gewicht bei der Therapieentscheidung für ein bestimmtes Antiepileptikum. Berücksichtigt werden sollte auch, daß das individuelle, öffentliche und medizinische Bewußtsein für pharmakologische Nebenwirkungen in den letzten Jahrzehnten immens gewachsen ist. Die Erfolgsgeschichte von Lamotrigin ist ein Beispiel dafür, daß ein Antiepileptikum mit einem attraktiven Nebenwirkungsprofil, bei einer mit anderen AEDs durchaus vergleichbaren antiepileptischen Wirkung, überproportional häufig verschrieben wird.

Lassen sich Unterschiede in kognitiven Nebenwirkungen durch unterschiedliche Wirkmechanismen der AED erklären? Die Hoffnung, daß durch die Kenntnis des antiepileptischen Wirkmechanismus eines bestimmten Medikaments auch dessen Nebenwirkungsprofil abschätzbar ist, konnte bisher nur sehr bedingt erfüllt werden. Auch ist von einigen AEDs (z. B. Levetiracetam) der Wirkmechanismus kaum bekannt. Phenobarbital und Gabapentin z. B. verstärken spezifisch die GABA-Wirkung, doch unterscheiden sie sich erheblich hinsichtlich ihres kognitiven Nebenwirkungsprofils. Die unvollständige Kenntnis spezifischer Wirkmechanismen vieler AEDs begründet mit, warum

kognitive Nebenwirkungen nur schlecht vorhersagbar sind und zum Teil erst nach der Markteinführung evident wurden.

Lassen sich aus der Kenntnis neuronaler Grundlagen kognitiver Prozesse mögliche Nebenwirkungen erklären? Dank intensiver Forschungsbemühungen ist es in den letzten Jahren gelungen, die Neurobiologie einiger ausgewählter kognitiver Prozesse genauer zu verstehen. Ein Beispiel stellen längerfristige synaptische Umbauprozesse (long term potentiation, LTP) dar, die mit der Gedächtnisbildung in Zusammenhang gebracht werden. So können physiologische Veränderungen im Signalverhalten einer Neuronenpopulation über die Blockade der Proteinsynthese experimentell unterbunden werden, was sich im Verhalten in fehlender Ausbildung von langfristigem Gedächtnisbesitz manifestiert. Zu fragen wäre also, ob Antiepileptika in die Kaskade dieser neuroplastischen Veränderungen eingreifen.

Bisher wurde den meisten Antiepileptika nur eine indirekte Beeinflussung des Gedächtnisses zugeschrieben [2, 3]. Die Verlangsamung mentaler Prozesse und die Minderung von Aufmerksamkeitsressourcen sind als eigentliche Ursachen von Patientenklagen über ihr Gedächtnis angesehen worden. Einige neuere Substanzen, wie Gabapentin, Lamotrigin und Levetiracetam, sind den älteren Medikamenten, wie Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital, hinsichtlich der Störwirkungen auf kognitive und attentionale Funktionen überlegen [1]. Eine direkte Beeinträchtigung von Gedächtnisfunktionen durch Antiepileptika galt bisher als unwahrscheinlich.

In einer aktuellen retrospektiven Studie mit 162 Patienten konnten wir zeigen, daß Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital bei hohem Serumspiegel längerfristige Behaltensleistungen signifikant mindern [4]. Alle Patienten litten zum Zeitpunkt der Untersuchung unter einer therapieresistenten Temporallappenepilepsie und wurden in Monotherapie antiepileptisch behandelt. Die Patienten wurden für jedes Antiepileptikum jeweils einer Gruppe mit hohem oder geringerem Serumspiegel zugeordnet. Die aktuelle Anfallsfrequenz zeigte keinen Zusammenhang mit dem Serumspiegel. In der neuropsychologischen Untersuchung absolvierten die Patienten Gedächtnistests. Zuerst mußten sie zwei Geschichten unmittelbar nach dem Vorlesen wiederholen. Die Zahl korrekter Fakten wurde protokolliert. Zu diesem Zeitpunkt bestand kein Unterschied zwischen den Patientengruppen mit niedrigem und hohem Serumspiegel. Eine halbe Stunde später wurden die Patienten erneut befragt. Die Behaltensleistung über dieses Halbstundenintervall zeigte jedoch einen signifikanten Zusammenhang mit dem Serumspiegel der drei AEDs: Patienten mit hohem Serumspiegel konnten nach einer halben Stunde

weniger Fakten aus den beiden vorgelesenen Geschichten wiedergeben als Patienten mit niedrigerem Serumspiegel.

Dasselbe Bild zeigte sich auch für nichtsprachliches Material. Patienten lernten unabhängig von der Serumkonzentration eine Serie einfacher geometrischer Muster. Die Behaltensleistung über ein Intervall von einer Stunde zeigte jedoch einen systematischen Zusammenhang mit der Serumkonzentration. Diese Ergebnisse zeigen, daß Antiepileptika hochdosiert zu einem spezifischen Behaltensverlust sprachlicher und visueller episodischer Information führen können. Die in früheren Arbeiten vermutete Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses zeigte sich hier nicht, doch scheint das längerfristige Behalten durch hohe Serumspiegel von Carbamazepin, Phenytoin und Pheno-barbital störrisch zu sein. Für diese AEDs ist, so wie für Diazepam, Lorazepam und Valproinsäure, auch tierexperimentell eine Inhibition der Langzeitpotenzierung (LTP) gesichert worden [5, 6]. Neuere AEDs, wie Gabapentin, Lamotrigin und Levetiracetam, scheinen dagegen die LTP nicht zu stören.

Für die Behandlung kann dies bedeuten, daß bei Patienten, die unter einer schwer therapierbaren Epilepsie leiden, hohe Dosierungen bestimmter Antiepileptika auch in Monotherapie das Gedächtnis und insbesondere Behaltensleistungen beeinträchtigen können. Insbesondere dann, wenn auch durch hohe Serumspiegel keine Anfallsfreiheit erzielt wird oder die Patienten in ihrer Lebensqualität durch die mnestischen Einbußen stärker als durch die Anfälle beein-

trächtigt sind, sollten medikamentöse oder auch epilepsiechirurgische Alternativen erwogen werden.

Der Einfluß von AEDs auf längerfristige Gedächtnisprozesse ist in der klinisch-neuropsychologischen Forschung vernachlässigt worden. Gerade die Gedächtnisbildung, die tierexperimentell gut erforscht ist, bietet heute Ansatzpunkte für eine gezielte Hypothesenbildung und -prüfung der Auswirkung von AEDs. Gedächtnisbeeinträchtigungen zählen zu den am häufigsten genannten Beeinträchtigungen von Epilepsiepatienten und sind relevant für die erlebte Lebensqualität und die Möglichkeiten der beruflichen Integration der Patienten.

Literatur

1. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001; 357: 216–22.
2. Thompson PJ. Antiepileptic drugs and memory. *Epilepsia* 1992; 6 (33 Suppl): S37–S40.
3. Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of newer antiepileptic drugs relative to the established AEDs. In: Stefan H, Krämer G, Mamoli B (eds). *Challenge epilepsy – new antiepileptic drugs*. Blackwell Science, Berlin, 1998.
4. Jokeit H, Grunwald T. Epilepsie und Gedächtnisbildung. *Z Epileptol* 2003; 16: 137–43.
5. Wu Y, Wang L. The effects of antiepileptic drugs on spatial learning and hippocampal protein kinase C gamma in immature rats. *Brain Dev* 2002; 24: 82–7.
6. Kubota T, et al. Carbamazepine-induced blockade of induction of long-term potentiation in the perforant path-dentate gyrus pathway in chronically prepared rabbits. *Neurosci Lett* 1994; 170: 171–4.

Kognitive Folgen epilepsiechirurgischer Eingriffe im Temporallappen

E. Pauli, H. Stefan

Neurologische Klinik, Zentrum Epilepsie Erlangen,
Universität Erlangen-Nürnberg

Die häufigsten fokalen Epilepsien haben ihren Anfallsursprung im Temporallappen (TL), und hier überwiegend in der Hippokampusformation, die das wesentliche Substrat des episodischen Gedächtnisses darstellt. Der temporale Neokortex gilt als Ort der Speicherung von Wissen und persönlichen Erfahrungen. Diese Strukturen zeigen eine Lateralisation, wobei die Hippokampusformation der linken Hemisphäre prädominant für das verbale, die der rechten Hemisphäre für das figurale und räumliche Gedächtnis ist. Patienten mit linksseitiger Temporallappenepilepsie (LTLE) haben vorbestehende Defizite verbaler Gedächtnisfunktionen, und weitere Verschlechterungen sind nach einer operativen Entfernung von mesialen und temporo-kortikalen Strukturen wahrscheinlich. Patienten mit rechtsseitiger TLE (RTLE) zeigen präoperativ nur teilweise cha-

rakteristische figurale Gedächtnisdefizite, postoperativ finden sich keine systematischen Verschlechterungen, in einigen Fällen werden überraschende Verbesserungen beobachtet. Die postoperative Beeinträchtigung verbaler Gedächtnisleistungen repräsentiert das größte potentielle Risiko bei der operativen Behandlung der TLE, ihre Auftretenshäufigkeit wird im allgemeinen mit 30–50 % angegeben [Chelune 1995, Gleissner 2002, Clusmann 2002].

In unserer Follow-up-Untersuchung zeigten 37 % der Patienten mit LTLE eine signifikante postoperative Verschlechterung (≥ 1 SD). Insgesamt ergab sich eine statistisch signifikante Verschlechterung der Gedächtnis-Scores ($p > 0,05$) postoperativ, im weiteren Verlauf von 5–8 Jahren blieben die Ergebnisse stabil. Rausch et al. (2003) zeigten, daß operationsbedingte Defizite mehr als 10 Jahre postope-

rativ persistieren und diese Patienten ein erhöhtes Risiko für einen schnelleren Altersabbau selektiver verbaler Gedächtnisfunktionen tragen. Die Ergebnisse dieser Studien verdeutlichen aber auch, daß das Ausmaß der postoperativen Gedächtnisdefizite erheblich variiert. Einige Patienten erleiden keine, andere hingegen bedeutsame Verschlechterungen. Im folgenden werden die wichtigsten Aspekte der Prädiktion postoperativer Defizite und der Einfluß des operativen Vorgehens diskutiert.

Prädiktoren der postoperativen Beeinträchtigung der verbalen Gedächtnisleistung

Zwei Hauptaspekte liegen der Prädiktion der postoperativen Gedächtnissituation zugrunde. Der erste Aspekt betrifft die Reservekapazität des kontralateralen Temporalappens und der zweite die funktionale Adäquatheit der ipsilateralen Temporalappenstrukturen.

Die funktionale Reservekapazität des kontralateralen Temporalappens

Das Modell der „funktionalen Reservekapazität“ beruht auf der Annahme, daß die postoperativen Gedächtnisdefizite von der Funktionstüchtigkeit des kontralateralen TL abhängen. Diese Vorstellung trifft für das globale amnestische Syndrom zu, das nur infolge bilateraler Temporalappenschädigung auftritt. Betrachtet man jedoch die materialspezifischen verbalen Gedächtnisfunktionen, so ist die Chance für eine kontralaterale Substitution vollständig von bereits vorher abgelaufenen Plastizitätsprozessen abhängig, die eng an bestimmte Stufen der Hirnentwicklung gebunden sind. So gilt als Zeitfenster für eine interhemisphärische Reorganisation der Sprachfunktionen die Periode des Spracherwerbs. Die interhemisphärische Reorganisation der episodischen Gedächtnisfunktionen folgt ähnlichen Regeln wie die der Sprache. Auch bei linkshemisphärischer Sprachdominanz ist ein Shift der episodischen, auch der verbalen Gedächtnisfunktionen zur rechten Hemisphäre möglich. Die kritische Periode für eine interhemisphärische Reorganisation der Gedächtnisfunktionen scheint im wesentlichen ebenfalls auf die ersten 5 bis maximal 10 Lebensjahre beschränkt zu sein [Jokeit und Markowitsch 1999]. In den Erlanger Wada-Test-Untersuchungen zeigte sich, daß die rechte Hemisphäre dann bessere episodische und insbesondere verbale Gedächtnisfunktionen zeigt, wenn der Erwerb der epileptogenen Läsion in die ersten 10 Lebensjahre datiert. Die Untersuchungen zeigten, daß diejenigen Patienten, die im Wada-Test bessere episodische Gedächtnisleistungen der rechten Hemisphäre erzielten, postoperativ keine bedeutsamen Defizite erlitten, die Ergebnisse dieser Patienten waren mit den Ergebnissen der RTLE-Patienten vergleichbar.

Funktionale Adäquatheit der ipsilateralen Temporalappenstrukturen

Die Annahme, daß die funktionale Adäquatheit des zu resezierenden Gewebes das Ausmaß des Gedächtnisver-

lustes bestimmt, wird von einer Reihe neuropsychologischer Studien unterstützt. Gute und normgerechte präoperative verbale Gedächtnisleistungen und hohe ipsilaterale Gedächtnis-Scores im Wada-Test sind ungünstige Indikatoren [Rausch 1987, Kneebone 1995, Gleissner 2002]. Konkordant damit zeigen unsere Untersuchungen eine signifikante Korrelation ($r = 0,47$; $p < 0,05$) zwischen der verbalen Gedächtnisleistung vor der linkstemporalen Resektion und den postoperativen Verlusten. Ein höheres oder normgerechtes präoperatives Ausgangsniveau war mit signifikant größeren postoperativen Verlusten verbunden. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen werden auch von Studien zur MR-Bildgebung und Volumetrie sowie der MR-Spektroskopie bestätigt. Sie zeigen übereinstimmend, daß LTLE-Patienten ohne oder mit nur milder Pathologie des Hippokampus postoperativ signifikante Gedächtnisverluste erleiden [Chelune 1995].

Konsequenzen der verschiedenen operativen Modelle für die postoperative verbale Gedächtnisleistung

Die Frage, inwieweit das operative Vorgehen das Outcome hinsichtlich der postoperativen Gedächtnisdefizite beeinflusst, wird in der Literatur zwar kontrovers diskutiert, verschiedene Untersuchungen zeigen jedoch, daß die sogenannte Standardresektion (SR), bei der die vorderen $2/3$ des Temporalappens *en bloc* reseziert werden, mit größeren Verlusten verbunden ist als die Selektive Amygdalo-Hippokampektomie (SAH) und Läsionektomien [Helmstaedter et al. 1996, 1997; Clusmann et al. 2002]. In der Erlanger Nachuntersuchung zeigte sich, daß Resektionen vom Ausmaß der SR signifikant größere Verbalgedächtnisdefizite nach sich ziehen als „tailored resections“ und SAH. Bei Resektionen des Hippokampus über maximal 22 mm erwies sich das Ausmaß der zusätzlichen neokortikalen Resektion als entscheidend. Patienten mit kleineren neokortikalen Resektionen (< 35 mm) zeigten zu 28 % signifikante Defizite, Patienten mit größeren Resektionen zu 42 %. Die Kontroverse bezüglich der Korrelation zwischen postoperativen Defiziten und dem Ausmaß der Hippokampusresektion ist im wesentlichen auf den moderierenden Effekt der hippokampalen Adäquatheit zurückzuführen.

Zusammenfassung

Epilepsiechirurgische Eingriffe im dominanten Temporalappen gehen mit weniger negativen Konsequenzen einher, wenn 1. die Operation auf die Entfernung von läSIONELLEM, nicht mehr in eloquente Funktionen involviertem Gewebe beschränkt bleibt und 2. die kontralateralen Strukturen aufgrund von Plastizitätsprozessen zur Substitution fähig sind. Ein hohes Ausgangsniveau der verbalen Gedächtnisleistungen ist ein besonders kritischer Faktor, da die betroffenen Patienten häufiger in anspruchsvolleren beruflichen Positionen arbeiten und das meiste zu verlieren haben.

Literatur bei den Autoren

Neurolinguistische Defizite bei Epilepsiepatienten

L. Bartha, T. Benke, G. Bauer, E. Trinka
Klinik für Neurologie, Universität Innsbruck

Epilepsie und Sprache stehen in einer vielfältigen Wechselwirkung. Einerseits können epileptische Anfälle mit ichtalen Sprachstörungen einhergehen, postiktale Sprachdefizite verursachen und interiktale Sprachfunktionen beeinflussen. Darüber hinaus können Sprachstörungen als Komplikationen von epilepsiechirurgischen Eingriffen entstehen. Andererseits kann aber auch die Sprache selbst eine epileptogene Aktivität ausüben, wie im Fall der Reflexepilepsien. Doch während Gedächtnisdefizite bei Epilepsiepatienten umfassend untersucht werden, ist das Verständnis der Interaktionen zwischen Epilepsie und Sprache immer noch relativ gering. Das ist um so erstaunlicher, wenn man sich die immense Bedeutung sprachlicher Fähigkeiten im alltäglichen Leben von Epilepsiepatienten vergegenwärtigt: Jede Einschränkung von Sprachfunktionen zieht signifikante berufliche, soziale und psychische Beeinträchtigungen nach sich.

Welche Sprachfunktionen gibt es, und wie können sie untersucht werden?

Sprachfunktionen können sowohl situativ in der Kommunikationssituation als auch formal mittels einer normierten Testung untersucht werden. Dabei ist es wichtig, die verschiedenen sprachlichen Ebenen (Semantik, Phonologie, Syntax, Pragmatik) und die verschiedenen sprachlichen Modalitäten (Spontansprache, Sprachverständnis, Benennen, Nachsprechen, Lesen, Schreiben) zu erfassen, da diese relativ unabhängig voneinander beeinträchtigt sein können. Die neurolinguistische Diagnostik bietet dabei eine klinische Untersuchung der Sprachfunktionen iktal, postiktal und interiktal sowie prä- und postoperativ an. Zudem kann mittels Wada-Test-Sprachlateralisation und anhand funktioneller bildgebender Verfahren (fMRI, SPECT) die Lokalisation von Sprachfunktionen untersucht werden. Eine exakte Sprachlokalisierung ist weiters mit Hilfe subduraler oder intraoperativer elektrischer Stimulation möglich.

Sprachinduzierte Epilepsien

Als häufigste Form der Reflexepilepsien werden Leseepilepsien beschrieben, doch auch von graphogenen Epilepsien, Sprech- und Singepilepsien wird berichtet [1].

Sprache im Bezug zum Anfall

Iktale Sprachphänomene

Setzt man Sprache in Bezug zum Anfall, so können iktale, interiktale und postiktale Sprachfähigkeiten und -einschränkungen beschrieben werden. Zu den ichtalen Sprachphänomenen werden speech arrest, paroxysmale Dysphasie und Sprachautomatismen gezählt. Der speech arrest ist durch intaktes Sprachverständnis bei gleichzeitiger Unfähigkeit zur Sprachproduktion charakterisiert und wird mit

dem supplementär-motorischen Areal der linken Hemisphäre in Verbindung gebracht [2]. Die paroxysmale Dysphasie, die bei vollem Bewußtsein auftritt, ist gekennzeichnet durch linguistische Sprachproduktionsdefizite wie Paraphasien, Neologismen und Wortfindungsstörungen, Störungen des Sprachverständnisses und der Schriftsprache bei intaktem Hören und intakter Artikulation [3]. Demgegenüber präsentieren sich Sprachautomatismen bei eingeschränktem Bewußtsein. Sie sind als linguistisch korrekte, wiederkehrende Äußerungen definiert, die mit dem nichtdominanten Temporallappen assoziiert sind [4]. Auch der aphasische Status epilepticus und der *de novo* aphasische Status epilepticus [5] zählen zu den ichtalen Sprachphänomenen.

Postiktale Sprachphänomene

Postiktal können sowohl flüssige wie auch nichtflüssige Aphasien auftreten. Dementsprechend können Patienten postiktal ein breites Spektrum an linguistischen Defiziten präsentieren, das von Paraphasien, Neologismen, Wortfindungsstörungen, Perseverationen sowie Störungen des Sprachverständnisses und der Schriftsprache bis hin zu verzögerter Sprachinitiation, Sprechanstrengung und Äußerung von kurzen Phrasen und Einwortsätzen reicht. Postiktale Sprachstörungen werden bei 34 % der Patienten mit Temporallappenepilepsien beschrieben [6]. Der Lateralisierungswert postiktaler Sprachphänomene wird in der Literatur diskutiert. Postiktale Dysphasien und Paraphasien scheinen in sehr hohem Maße mit dem dominanten Temporallappen zu korrelieren (80–100 %), wobei einige Arbeiten nachweisen konnten, daß die Dauer der linguistischen Defizite von Wichtigkeit für die Lateralisation ist und daß nur aphasische Defizite mit einer Dauer von mehr als 60 Sekunden auf einen Anfallsursprung im dominanten Temporallappen verweisen [7].

Interiktale Sprachdefizite

Studien zu interiktalen Sprachfähigkeiten bei Patienten mit Epilepsie berichten häufig über einzelne Sprachleistungen, wie Benennen oder Wortflüssigkeit, während Informationen über spontansprachliche Leistungen, Lesen, Schreiben und Sprachverständnis meist nicht zugänglich sind. Befunde über linguistische Leistungen bei Patienten mit idiopathisch-generalisierten Epilepsien sind heterogen und variieren von intakten Benennleistungen bis hin zu Einschränkungen im Benennen, Sprachverständnis und Lesesinnverständnis [8]. Auch Studien über Sprachleistungen bei Patienten mit Temporallappenepilepsie liefern unterschiedliche Ergebnisse. Während in der Literatur relativ einheitlich über Benenndefizite bei linksseitiger Temporallappenepi-

lepsie berichtet wird, gibt es keinen Konsens über Fähigkeiten und Einschränkungen weiterer kognitiver Funktionen, wie Sprachverständnis, Nachsprechen, Schreiben oder Lesen [9].

Postoperative Sprachdefizite

Studien über Sprachdefizite nach anterior-temporalen Lobektomie zeigen übereinstimmend, daß sich die Benennungsfähigkeiten der Patienten nach linkshemisphärischen Eingriffen signifikant verschlechtern, während weitere linguistische Funktionen, wie Sprachverständnis, Lesesinnverständnis und Lesen meist unverändert intakt bleiben. Daten über Sprachleistungen nach selektiver Amygdalo-Hippokampektomie sind in der Literatur nicht verfügbar, eigene Studien zeigen signifikante Verschlechterungen bei 25 % der Patienten nach linksseitiger selektiver Amygdalo-Hippokampektomie in den Bereichen Spontansprache, Benennen und Sprachverständnis [10].

Die neurolinguistische Untersuchung stellt einen relativ jungen Zweig der Diagnostik in der Epileptologie dar, und kann als solche wertvolle Hilfe bei der Anfallsbeschreibung, der Lateralisationssuche, der präoperativen Epilepsiediagnostik sowie der Evaluierung des postoperativen Outcomes leisten.

Literatur

1. Wieser HG. Seizure induction in reflex seizures and reflex epilepsy. *Adv Neurol* 1998; 75: 69–85.
2. Wiesmann UC, Niehaus L, Meierkord H. Ictal speech arrest and parasagittal lesions. *Eur Neurol* 1997; 38: 123–7.
3. Serafetinides EA, Falconer MA. Speech disturbances in temporal lobe seizures: a study in 100 epileptic patients submitted to anterior temporal lobectomy. *Brain* 1963; 86: 333–46.
4. Inoue Y, Mihara T, Fukao K, Kudo T, Watanabe Y, Yagi K. Ictal paraphasia induced by language activity. *Epilepsy Res* 1999; 35: 69–79.
5. Trinká E, Unterberger I, Spiegel M, Niedermüller U, Benke T, Berger T, Bauer G. De novo aphasic status epilepticus as presenting symptom of multiple sclerosis. *J Neurol* 2002; 249: 782–3.
6. Leutmezer F, Baumgartner C. Postictal signs of lateralizing and localizing significance. *Epileptic Disord* 2002; 4: 43–8.
7. Ficker DM, Shukla R, Privitera MD. Postictal language dysfunction in complex partial seizures: effect of contralateral ictal spread. *Neurology* 2001; 56: 1590–2.
8. O'Shea MF, Saling MM, Bladin PF, Berkovic SF. Does naming contribute to memory self-report in temporal lobe epilepsy? *J Clin Exp Neuropsychol* 1996; 18: 98–109.
9. Hermann BP, Seidenberg M, Haltiner A, Wyler AR. Adequacy of language function and verbal memory performance in unilateral temporal lobe epilepsy. *Cortex* 1992; 28: 423–33.
10. Bartha L, Trinká E, Ortler M, Unterberger I, Dilitz E, Bauer G, Benke T. Linguistic deficits following left selective amygdalo-hippocampectomy. *Epilepsia* 2002; 43: 49.

Epilepsie und Emotion

E. Lehner-Baumgartner

Abteilung für Klinische Epilepsieforschung, Medizinische Universität Wien

Die Epilepsie erlaubt einen einzigartigen Einblick in das Spiel der menschlichen Emotionen. Das mimische Ausdrucksverhalten wird aus einer emotionalen Antwort auf einen Reiz und aus Aspekten der sozialen Kommunikation geformt, wobei die jeweiligen Umstände den einen oder anderen Aspekt in den Vordergrund treten lassen [1]. Es gibt viele Klassifikationsschemata von Emotionen. Eine mögliche Einteilung basiert auf den sogenannten Grundemotionen (Glück, Überraschung, Angst, Wut, Ekel, Trauer), diese können über emotionale Gesichtsausdrücke einfach und reliabel erfaßt und beurteilt werden [2]. Das Erkennen emotionaler Gesichtsausdrücke beginnt mit dem Prozeß der Wahrnehmung, der zeitgleich mit dem Auftreten eines Reizes beginnt und einer ersten Reizanalyse über die strukturelle Beschaffenheit (Erfassung der visuellen, geometrischen Merkmale eines Reizes) dient, und endet beim Erkennen der emotionalen Bedeutung eines Reizes – Wissen, daß ein bestimmter Ausdruck z. B. Angst signalisiert [3].

Neurale Strukturen für das Erkennen emotionaler Gesichtsausdrücke

Als neurales Substrat der Emotionen wird immer wieder das limbische System genannt [4]. Die gegenwärtige Emotionsforschung geht jedoch davon aus, daß auch andere Hirnareale an den Prozessen der Emotionsgenerierung und -verarbeitung beteiligt sind, um die Wahrnehmung sensorischer Stimuli mit der Auslösung emotionsabhängiger Körperzustände (somatische, viszerale und endokrine Veränderungen) zu verbinden. Als wesentliche Strukturen für das Erkennen emotionaler Gesichtsausdrücke werden die okzipitotemporalen Kortex, die Amygdala, der orbitofrontale Kortex, die Basalganglien und der rechte parietale Kortex genannt, wobei dieselben Hirnareale zu unterschiedlichen Zeitpunkten an verschiedenen Prozeßkomponenten beteiligt sind. Die Amygdala und der orbitofrontale Kortex dienen einerseits der Assoziation von Reizen mit ihren belohnenden oder bestrafenden Verstärkereigenschaften und andererseits, über Verbindungen zu den subkortikalen Struk-

turen und den Hirnstammkernen, der direkten Veränderung des Körperzustandes, der mit einer emotionalen Antwort einhergeht. Die somatosensorischen Kortizes werden als wesentlich für die Rekonstruktion somatosensorischer Repräsentationen erachtet. Über den Prozeß des Simulierens kann subjektiv erlebt werden, wie sich die signalisierte Emotion anfühlen würde [3].

Temporallappenepilepsie als Modellerkrankung für das Studium der Emotionen?

Bei Temporallappenepilepsien gehen die Anfälle von den älteren medialen oder von den neokortikalen Anteilen des Temporallappens aus [5]. Diese Strukturen sind am Erkennen emotionaler Gesichtsausdrücke beteiligt. Es liegt daher nahe, dieses Krankheitsbild als Modellerkrankung für das Studium der Emotionen heranzuziehen.

Adolphs et al. [6] untersuchten die emotionale Erkennensleistung von Gesichtern und der Prosodie bei Patienten nach linksseitiger bzw. rechtsseitiger Temporallappenresektion und fanden, daß Patienten nach rechtseitiger Entfernung des Temporallappens eine Beeinträchtigung beim Erkennen emotionaler Gesichtsausdrücke, insbesondere von Angst, hatten. Beim Erkennen der emotionalen Prosodie wurde kein Gruppenunterschied gefunden. Des weiteren zeigte sich eine diskrete negative Korrelation zwischen der Größe der Läsion der Amygdala und der Gesamtleistung.

Adolphs und Tranel [7] zeigten erst kürzlich, daß bei Patienten nach unilateraler Temporallappenresektion die emotionale Erkennensleistung bei komplexen visuellen negativen Szenen beeinträchtigt ist, wenn die Szenen den emotionalen Gesichtsausdruck enthielten, d. h., wenn in einer durch Wut beschreibbaren Szene der wütende Gesichtsausdruck enthalten war. Ohne den emotionalen Gesichtsausdruck konnte die Szene richtig beurteilt werden. Dieser Effekt zeigte sich am deutlichsten für Wut. Die Seite der Resektion hatte keinen Einfluß auf die Erkennensleistung.

Meletti et al. [8] zeigten, daß Patienten mit rechtsseitiger mesialer Temporallappenepilepsie im Vergleich zu Patienten mit linksseitiger mesialer oder links- und rechtsseitiger läsioneller Temporallappenepilepsie, Patienten mit extratemporalen Epilepsien und einer gesunden Kontrollgruppe, beim Erkennen emotionaler Gesichtsausdrücke (Glück, Trauer, Angst, Ekel, Wut) beeinträchtigt waren. Am deutlichsten zeigte sich diese Beeinträchtigung bei ängstlichen Gesichtsausdrücken, wobei sich eine enge Beziehung mit dem Alter des ersten Anfalls und dem Alter bei Beginn der Epilepsie fand.

Boucsein et al. [9] untersuchten die assoziative Lernleistung emotionaler und neutraler Gesichtsausdrücke bei Patienten mit Temporallappenepilepsie nach links- bzw. rechtsseitiger Resektion des Temporallappens und fanden keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Es zeigte sich jedoch, daß die Größe der postoperativen Läsion der Amygdala, unabhängig von der Seite, einen signifikanten Einfluß auf die Lernleistung emotionaler Gesichtsausdrücke hatte.

In Untersuchungen zur Gedächtnisleistung emotionaler verbaler und nonverbaler Stimuli zeigte sich, daß Patienten nach linksseitiger Resektion des Temporallappens 24 Stunden nach der Darbietung der emotionalen Reize in ihrem emotionalen deklarativen Langzeitgedächtnis beeinträchtigt waren [10, 11].

Erkennen und Wiedererkennen emotionaler Gesichtsausdrücke bei Patienten mit Temporallappenepilepsie – eigene Untersuchung

Wir untersuchten die Erkennensleistung emotionaler (Glück, Trauer, Angst, Wut) und neutraler Gesichtsausdrücke sowie die Wiedererkennensleistung der zuvor gesehenen emotionalen Gesichtsausdrücke bei Patienten mit mesialer, läsioneller und kryptogener (nichtläsioneller) Temporallappenepilepsie und bei neurologisch und psychiatrisch unauffälligen Personen. Patienten mit Temporallappenepilepsie waren, unabhängig von der Seite der epileptogenen Zone, im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, im Erkennen ängstlicher und trauriger Gesichtsausdrücke beeinträchtigt. Patienten mit linksseitiger Temporallappenepilepsie zeigten bei allen emotional negativ bewerteten Gesichtsausdrücken Beeinträchtigungen. Eine strukturelle Veränderung im MRT (Hippokampussklerose oder andere temporale Läsionen) beeinträchtigte, verglichen mit Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie und der gesunden Kontrollgruppe, die Erkennensleistung ängstlicher Gesichtsausdrücke. Zwischen mesialen und anderen läsionellen Temporallappenepilepsien konnte kein Unterschied gefunden werden. Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie waren, verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe, signifikant schlechter im Erkennen trauriger Gesichtsausdrücke. Es fanden sich keine Gruppenunterschiede beim Erkennen glücklicher und neutraler Gesichtsausdrücke. Es zeigten sich auch keine signifikanten Wechselwirkungen zwischen der Seite der epileptogenen Zone und der strukturellen Veränderung im MRT. Bezüglich des Wiedererkennens waren Patienten mit rechtsseitiger Temporallappenepilepsie, verglichen mit linkstemporalen Patienten und der gesunden Kontrollgruppe, bei primär ängstlichen Gesichtsausdrücken beeinträchtigt. Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie erkannten – verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe – ängstliche Gesichtsausdrücke signifikant schlechter wieder. Es fanden sich keine signifikanten Wechselwirkungen zwischen der Seite der Temporallappenepilepsie und strukturellen Veränderungen im MRT. Persönlichkeitsmerkmale und psychopathologische Symptome beeinflussten zu einem geringen Teil die Erkennensleistung.

Zusammenfassung

Das Erkennen und Wiedererkennen emotionaler Gesichtsausdrücke kann im Rahmen der neuropsychologischen Untersuchung einen wichtigen Beitrag zur Erfassung funktioneller Defizite bei der Temporallappenepilepsie leisten. Die Ergebnisse der vorgestellten Studien machen deutlich,

daß die Epilepsie eine Modellerkrankung in der Emotionsforschung darstellt.

Literatur

1. Adolphs R, Damasio H, Tranel D. Neural systems for recognition of emotional prosody: a 3-D lesion study. *Emotion* 2002; 2: 23–51.
2. Ekman P. Strong evidence for universals in facial expressions: a reply to Russell's mistaken critique. *Psychol Bull* 1994; 115: 268–87.
3. Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12: 169–77.
4. MacLean PD. Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1952 (Suppl 4): 407–18.
5. Baumgartner C. *Handbuch der Epilepsien*. Springer Verlag, Wien, New York, 2001.
6. Adolphs R, Tranel D, Damasio H. Emotion recognition from faces and prosody following temporal lobectomy. *Neuropsychology* 2001; 15: 396–404.
7. Adolphs R, Tranel D. Amygdala damage impairs emotion recognition from scenes only when they contain facial expressions. *Neuropsychologia* 2003; 41: 1281–9.
8. Meletti S, Benuzzi F, Rubboli G, Cantalupo G, Stanzani Maserati M, Nichelli P, Tassinari CA. Impaired facial emotion recognition in early-onset right mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 426–31.
9. Boucsein K, Weniger G, Mursch K, Steinhoff BJ, Irle E. Amygdala lesion in temporal lobe epilepsy subjects impairs associative learning of emotional facial expressions. *Neuropsychologia* 2001; 39: 231–6.
10. Adolphs R, Tranel D, Denburg N. Impaired emotional declarative memory following unilateral amygdala damage. *Learn Mem* 2000; 7: 180–6.
11. Buchanan TW, Denburg NL, Tranel D, Adolphs R. Verbal and nonverbal emotional memory following unilateral amygdala damage. *Learn Mem* 2001; 8: 326–35.

Hippokampale kognitive Potentiale

T. Grunwald

Schweizerisches Epilepsie-Zentrum Zürich

Die selektive Amygdalo-Hippokampektomie ist ein bewährtes epilepsiechirurgisches Verfahren zur Behandlung pharmakoresistenter Temporallappenepilepsien (TLE). Ein spezifisches Risiko besteht dabei jedoch in möglichen postoperativen Gedächtnisdefiziten, vor allem wenn der kontralaterale Hippokampus ebenfalls funktionelle Beeinträchtigungen aufweist. Daß zumindest ein intakter Hippokampus unabdingbare Voraussetzung für ein funktionierendes Gedächtnis ist, wissen wir nicht zuletzt durch den Fall des Patienten H. M., bei dem 1953 die Resektion beider Hippokampi zu einem schweren amnestischen Syndrom führte.

Eine wesentliche Aufgabe der prächirurgischen Epilepsiediagnostik besteht daher auch in der möglichst genauen Charakterisierung der Funktionsfähigkeit beider Hippokampi, um so etwaige neuropsychologische Folgen der Operation einschätzen zu können. Wenn dies auch oft mit rein nichtinvasiven Verfahren möglich ist, so erfordert die prächirurgische Epilepsiediagnostik doch manchmal auch die Implantation von Tiefenelektroden. Wenn diese aber implantiert werden, so ist es auch möglich, sogenannte kognitive oder „ereigniskorrelierte“ Potentiale (EKP) direkt aus dem Hippokampus und dem angrenzenden entorhinalen Kortex abzuleiten, ohne daß damit ein zusätzliches Risiko verbunden wäre. EKP sind Spannungsschwankungen der elektrischen Hirnaktivität, die genau definierten Ereignissen, wie spezifischen visuellen oder akustischen Stimuli, folgen oder vorangehen. Sie sind mit spezifischen neuropsychologischen Prozessen assoziiert, deren Analyse sie so ermöglichen.

Die Untersuchung temporo-mesialer EKP hat sich inzwischen auch für die prächirurgische Epilepsiediagnostik als hilfreich erwiesen, da sie sowohl zur Lateralisation des epileptogenen Fokus als auch zur Prognose der postoperativen Anfallskontrolle beitragen kann (für eine Übersicht siehe Grunwald et al. 2000 [1]). Hippokampale EKP können aber auch genutzt werden, um die spezifischen Beiträge temporo-mesialer Strukturen zu Gedächtnisprozessen genauer zu bestimmen. Insbesondere durch H. M. wissen wir, daß das Gedächtnis kein unstrukturierter „Speicher“ für alle Arten von Erinnerungen ist, sondern aus mehreren Systemen besteht. Der Hippokampus trägt dabei wesentlich zur Funktion des deklarativen bzw. episodischen Gedächtnisses bei, also zu der Fähigkeit, sprachliche und nichtsprachliche Inhalte und Ereignisse abzuspeichern und sich diese bewußt zu vergegenwärtigen. Er ist dagegen nicht wichtig für prozedurale Gedächtnisinhalte, wie Fertigkeiten oder Gewohnheiten, und andere „implizite“ Gedächtnisspuren. So sind es deklarative und nichtprozedurale Gedächtnisfunktionen, die durch eine TLE beeinträchtigt werden können: Insbesondere eine Hippokampussklerose auf der sprachdominanten Seite führt in der Regel zu Defiziten im Bereich des Verbalgedächtnisses, während sie auf der nichtdominanten Seite Störungen des bildhaften Gedächtnisses verursacht.

Bei intrakraniellen Ableitungen hippokampaler EKP fanden wir nun, daß die visuelle Präsentation einzelner Wörter im anterioren mesialen Temporallappen (AMTL) sogenannte AMTL-N400-Potentiale evoziert, deren Amplitude abnimmt, wenn Wörter wiederholt und diese Wiederholun-

gen auch als solche erkannt werden [2]. Diese AMTL-N400 wird offenbar im entorhinalen Kortex generiert, wobei aber der eigentliche Hippokampus zumindest teilweise zu ihrer Entstehung beiträgt [3, 4]. Dabei korreliert die Amplitude der durch „neue“ Wörter in der dominanten Hemisphäre evozierten AMTL-N400-Potentiale signifikant mit der Zahl von Wörtern, die die Patienten in einem verbalen Merkfähigkeitstest über längere Zeit behalten können. Mit Hilfe der so kontralateral gemessenen AMTL-N400 ist es zudem möglich, die Leistungsfähigkeit des Sprachgedächtnisses nach der Resektion des linken Hippokampus vorherzusagen [1].

Wie trägt der Hippokampus aber nun zu diesen verbalen Gedächtnisprozessen bei? Unsere Befunde deuten darauf hin, daß zumindest eine seiner Funktionen in der Verarbeitung des Neuheitsgrades verbaler Stimuli besteht. Eine Hippokampussklerose führt nur zu einer Reduktion der AMTL-N400-Amplitude auf „neue“, nicht aber auf „alte“ Wörter [3]. Zudem korreliert die Dichte der Pyramidenzellen im hippokampalen Subsektor CA1 signifikant mit der Amplitude der AMTL-N400 auf „neue“, nicht aber auf „alte“ Wörter [4]. Die CA1-Region ist auch deshalb besonders interessant, da (allerdings nicht nur) hier in Tiermodellen der Vorgang der NMDA-rezeptorabhängigen, assoziativen long-term potentiation (LTP) nachgewiesen werden konnte, die als ein mögliches Substrat von Lern- und Gedächtnisprozessen diskutiert wird. Auch die hippokampale Reaktion auf „neue“ Wörter hängt wesentlich von der Aktivierung von NMDA-Rezeptoren ab. Die systemische Gabe des nichtkompetitiven NMDA-Rezeptorbloklers Ketamin führt nämlich zu einer markanten und selektiven Amplitudenreduktion der AMTL-N400 auf „neue“, nicht aber auf „alte“ Wörter [4].

Tatsächlich haben Beck et al. [5] nachweisen können, daß die klassische NMDA-rezeptorabhängige LTP im Hippokampus von Patienten mit extrahippokampalem Anfallsursprung ausgelöst werden kann, während dies bei TLE-Patienten mit Hippokampussklerose nicht möglich ist. Eigene (nicht veröffentlichte) Daten zeigen zudem, daß „neue“ Wörter nur bei Patienten mit erhaltener LTP größere AMTL-N400-Potentiale auslösen als „alte“. Dabei scheint der Grad der eben damit verbundenen mesio-temporalen Aktivierung während des Lernens darüber zu

entscheiden, ob wir uns später an das zu Lernende erinnern können oder nicht: Während des Lernens evozieren Wörter, die behalten werden, AMTL-N400-Potentiale signifikant höherer Amplituden als später vergessene [6]. Dabei ist das erfolgreiche Einspeichern ins Gedächtnis zudem mit einem Anstieg der entorhinal-hippokampalen Synchronisation im Gamma-Band verbunden [7].

Insgesamt rechtfertigen diese Befunde somit die Hypothese, daß die hippokampale Verarbeitung des Neuheitswertes eines verbalen Stimulus sowohl mit einer zeitlich begrenzten Synchronisation hippokampaler und entorhinaler Aktivität als auch mit der Induktion von assoziativer LTP einhergeht, und daß dies wiederum Voraussetzung für eine erfolgreiche Enkodierung in das deklarative Gedächtnis ist. Umgekehrt erscheint die Hypothese gerechtfertigt, daß eine Hippokampussklerose zu einer Reduktion synaptischer Plastizität im Sinne der assoziativen LTP führt und daß die gestörte Enkodierung neuer Stimuli in das deklarative Gedächtnis so zur Ursache der Gedächtnisstörungen von TLE-Patienten und -Patientinnen wird.

Literatur

1. Grunwald T, Kurthen M, Elger CE. Event-related potentials in temporal lobe epilepsy. In: Lüders HO (ed). *Epilepsy Surgery*. Lippincott Raven Publishers, Philadelphia, 2000; 513–9.
2. Elger CE, Grunwald T, Lehnertz K, Kutas M, Helmstaedter C, Brockhaus A, Van Roost, Heinze HJ. Human temporal lobe potentials in verbal learning and memory processes. *Neuropsychologia* 1997; 35: 657–68.
3. Grunwald T, Lehnertz K, Heinze HJ, Helmstaedter C, Elger CE. Verbal novelty detection within the human hippocampus proper. *PNAS* 1998; 95: 3193–7.
4. Grunwald T, Beck H, Lehnertz K, Blümcke I, Pezer N, Kurthen K, Fernández G, Van Roost D, Heinze HJ, Kutas M, Elger CE. Evidence relating human verbal memory to hippocampal NMDA-receptors. *PNAS* 1999; 96: 12085–9.
5. Beck H, Goussakov IV, Lie A, Helmstaedter C, Elger CE. Synaptic plasticity in the human dentate gyrus. *J Neurosci* 2000; 20: 7080–6.
6. Fernández G, Efferen A, Grunwald T, Pezer N, Lehnertz K, Dümpelmann M, Van Roost M, Elger CE. Real-time tracking of memory formation in the human rhinal cortex and hippocampus. *Science* 1999; 285: 1582–5.
7. Fell J, Klaver P, Lehnertz K, Grunwald T, Schaller C, Elger CE, Fernández G. Human memory formation is accompanied by rhinal-hippocampal coupling and decoupling. *Nat Neurosci* 2001; 4: 1259–64.

Behandlungsergebnisse bei dissoziativen Krampfanfällen

C. Uhlmann

Abt. Neurologie und Epileptologie im ZfP Weissenau, Ravensburg, Abt. Psychiatrie I, Universität Ulm

Nichtepileptische Anfälle sind in der Epileptologie ein relativ häufiges Problem. Diagnostische Aspekte psychogener nichtepileptischer Anfälle (PNES) wurden in den letzten Jahren genauer untersucht, den therapeutischen Möglichkeiten wurde jedoch vergleichsweise wenig Aufmerksamkeit zuteil. In den Klassifikationssystemen werden PNES in der ICD 10 als „dissoziative Krampfanfälle“ (F44.5) eingruppiert, im DSM IV fallen sie unter die „Konversionsstörung mit Anfällen“ (300.11). Lesser [1] definiert PNES allgemein als einen „körperlichen Weg, einen emotionalen Konflikt oder Bedenken auszudrücken“. Historisch geht dies auf Freuds Konzept der Hysterie (1895) zurück, mit dem zentralen Mechanismus der Konversion, d. h. die Umsetzung des intrapsychischen Konfliktes in ein körperliches Symptom, das den Konflikt symbolhaft darstellt [2]. Zu den diagnostischen Methoden zur Erfassung der PNES gehört als Goldstandard die simultane Video-EEG-Aufzeichnung klinischer Ereignisse. Diese kann eventuell mit Provokation, wie NaCl-Test, Entspannungsinduktion oder Schlafentzug, erfolgen.

Psychotherapeutisch finden drei große Standardverfahren Anwendung bei dissoziativen Anfällen: Psychoanalytisch-psychodynamische Therapieansätze zielen auf die zu bearbeitenden intrapsychischen Konflikte; kognitiv-verhaltenstherapeutische Verfahren versuchen, Erlebens- und Verhaltensänderungen herbeizuführen; die systemisch-interaktionale Therapie beleuchtet verschiedene Beziehungsprozesse. Schulenübergreifend beinhalten nach Rusch et al. [3] Bausteine einer effektiven Behandlung dissoziativer Anfälle nichtkonfrontative unterstützende Ansätze, die Edukation und familiäre Unterstützung einschließen, eine Reinterpretation somatischer Symptome und spezifische Interventionsmethoden, die auf der jeweiligen Präsentation der Symptome, der psychosozialen Erfahrungen und der medizinischen und psychiatrischen Komorbidität basieren. Beispiele hierfür sind Exposition und Entspannung bei Angst, Umstrukturierung irrationaler Gedanken bei Depression oder Kommunikationstraining bei sozialen Defiziten.

Insgesamt liegen nur wenige kontrollierte Studien zu Ergebnissen der therapeutischen Bemühungen bei Patienten mit nichtepileptischen psychischen Anfällen vor. Walczak et al. [4] haben in einer eigenen Untersuchung ihre Ergebnisse denen früherer Untersuchungen gegenübergestellt und insgesamt kaum eine Verbesserung der Anfälle durch Psychotherapie gefunden. Ein komplettes Sistieren der Symptomatik wird zwar je nach Studie in 29–40 % der Untersuchungen beschrieben, jedoch ist hierfür nach den Autoren keine Psychotherapie nötig. Meierkord et al. [5] hingegen führen in ihrer Untersuchung die Verbesserung bzw. das Sistieren der Anfälle eindeutig auf psychothera-

peutisches Bemühen zurück. Ebenso wurde in neueren Studien [3, 6] die Verbesserung der Anfälle einer psychotherapeutischen Behandlung zugeschrieben. Reuber und House [7] stellen heraus, daß die Therapie spezifisch auf die Patientensituation zugeschnitten sein muß, um erfolgreich zu sein. Lesser [1] schreibt die verschiedenen Ergebnisse der Outcome-Analysen den unterschiedlichen Behandlungsansätzen zu und stellt fest, daß die therapeutischen Bemühungen am erfolgversprechendsten sind, wenn sie von „Spezialisten“ durchgeführt werden, die sowohl mit der Behandlung epileptischer wie auch nichtepileptischer Anfälle vertraut sind.

Als Prädiktoren für ein Sistieren der Anfälle werden in mehreren Studien übereinstimmend gesehen: keine psychiatrische Komorbidität und eine frühe Diagnose der Störung, d. h. eine nur kurze Dauer der Anfälle [4, 7]. Als zusätzliche Prädiktoren wurden in anderen Studien [5, 8] genannt: keine Epilepsie, keine Arbeitslosigkeit und soziale Integration, unabhängiges Leben, weibliches Geschlecht.

In einer eigenen retrospektiven Studie wurden die Daten von 66 Patienten analysiert, die von 1/2000 bis 12/2002 auf der Epilepsiestation im ZfP Weissenau behandelt wurden. Bei 40 Patienten war die Hauptdiagnose „dissoziative Störung“ (F44.5–44.7), bei 26 Patienten war dies eine Nebendiagnose, die Hauptdiagnose war „Epilepsie“. Sonstige Merkmale der Gesamtpatientengruppe: 56 % mit IQ < 80; 86 % mit psychiatrischer Komorbidität; durchschnittliche Dauer der dissoziativen Symptomatik: 16,7 Jahre; 67 % der Patienten zusätzlich mit Epilepsie; Geschlechterverteilung: $\frac{2}{3}$ Frauen, $\frac{1}{3}$ Männer. Die durchschnittliche Dauer der stationären Behandlung lag bei 5,7 Wochen.

Als Outcome-Maße der Behandlung wurden zu Beginn und bei Ende der Behandlung erhoben: Self-rating-Depressionsskala (SDS), kognitive Verarbeitung (KAI), Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung (FKV). Die Anfallsveränderung während der Behandlung wurde mittels ChSSS (Chalfont seizure severity scale zur Erhebung des Schweregrades von Anfallsereignissen) erhoben.

Psychotherapeutische Elemente während des stationären Aufenthalts beinhalteten: wertfreies Erklären und Besprechen der Diagnose; Wahrnehmungsverbesserung von Körper und Gefühlen; Entspannung/Streßmanagement; spezielles Anfallsunterbrechungstraining (z. B. Atembiofeedback); Verbesserung der sozialen Kompetenz; Bearbeitung intrapsychischer Konflikte; Klärung der sozialen/familiären Situation.

Signifikante Verbesserungen ergaben sich nach Behandlung in der depressiven Symptomatik. Der Mittelwert des SDS sank von 56,6 Punkten auf 50,9 Punkte ($p < 0,007$). Die kognitive Verarbeitung verbesserte sich durch eine signifikante Akzeleration in der Aufgabe des „Buchstaben-

lesens“ ($p < 0,001$), was zu einem Anstieg des IQ von durchschnittlich 94,5 auf 98,1 führte ($p < 0,009$). Ebenso änderten sich die Anfallshäufigkeit und -schwere signifikant. Im Chalfont-Anfallsbogen sank der Punktwert für Anfälle von 44,6 in der ersten Woche auf 24,8 in der letzten Woche ($p = 0,093$ parameterfreie Statistik; $p = 0,069$ t-Test). Einige Copingstrategien veränderten sich während des stationären Aufenthalts ebenfalls signifikant: Depressive Verarbeitungsstile ($p < 0,005$), kognitive Vermeidung und Disimulation ($p < 0,001$) sowie Gefühlskontrolle und sozialer Rückzug ($p < 0,004$) sanken, während Problemanalyse und Lösungsverhalten signifikant anstiegen ($p < 0,012$).

Somit läßt sich schlußfolgern, daß trotz der Tatsache, daß die behandelte Patientengruppe stark chronifiziert und komorbid war, die therapeutischen Bemühungen in verschiedener Hinsicht erfolgreich und hilfreich waren. Die Ergebnisse deuten auf ein verbessertes psychologisches und kognitives Befinden, vor allem verbesserte Krankheitsverarbeitungsstrategien. Anfallshäufigkeit und -schwere verbesserten sich ebenfalls, jedoch war der Effekt nicht vollständig zufriedenstellend, da die Anfallshäufigkeit zum Ende der Behandlung erneut zunahm, nachdem die Entlassung vereinbart wurde. Eine ambulante Weiterbehandlung im heimischen Umfeld erscheint sinnvoll, Katamnesen zur Evaluation des Therapieerfolges sind unabdingbar.

Als Fazit kann davon ausgegangen werden, daß die Behandlung psychogener nichtepileptischer Anfälle auf einer neuropsychiatrischen Epilepsiestation einen wirksamen und erfolgversprechenden Ansatz darstellt, der gegenüber anderen Therapieformen bei dieser Patientengruppe überlegen ist.

Literatur

1. Lesser R. Nonepileptic seizures: psychiatric aspects. *Epilepsy Behavior* 2002; 3: 34–8.
2. Breuer J, Freud S. Studien über Hysterie. Deuticke, Leipzig, Wien, 1895; jetzt Fischer Verlag, Frankfurt, 1991.
3. Rusch MD, Morris GL, Allen L, Lathrop L. Psychological treatment of nonepileptic events. *Epilepsy Behavior* 2001; 2: 277–83.
4. Walczak TS, Papacostas S, Williams DT, Scheuer ML, Lebowitz N, Notarfrancesco A. Outcome after diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 1995; 36: 1131–7.
5. Meierkord H, Will B, Fish D, Shorvon S. The clinical features and prognosis of pseudoseizures diagnosed using video-EEG telemetry. *Neurology* 1991; 41: 1643–6.
6. Aboukasm A, Mahr G, Rader Gahry B, Thomas A, Barkley GL. Retrospective analysis of the effects of psychotherapeutic interventions on outcomes of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 1998; 39: 470–3.
7. Reuber M, House AO. Treating patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 207–11.
8. Lempert T, Schmidt D. Natural history and outcome of psychogenic seizures: a clinical study in 50 patients. *J Neurol* 1990; 237: 35–8.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)