

### Zusammenfassung

Die Epilepsie ist eine „Kinderkrankheit“, sie stellt eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen im Kindesalter dar. Es ist seit langem bekannt, dass Kinder mit Epilepsie ein höheres Risiko für kognitive Beeinträchtigungen, Schulschwierigkeiten und Verhaltensstörungen haben als gesunde Kinder oder Kinder mit anderen chronischen Erkrankungen. Als Ursache für kognitive Defizite bei Kindern mit Epilepsie wurden und werden mit unterschiedlicher Schwerpunktsetzung Faktoren wie Art der Grunderkrankung, Anfallshäufigkeit und -schwere, Alter bei Anfallsbeginn und antiepileptische Medikation diskutiert. Die Einschätzung der Auswirkung dieser einzelnen Faktoren auf die kognitive Entwicklung wird durch die Tatsache erschwert, dass sie sehr eng miteinander verflochten sind. Epilepsie ist ein Symptom, nicht die Ursache einer Dysfunktion des zentralen Nervensystems. Es soll daher zunächst der Einfluss der Grunderkrankung auf das kognitive Niveau betrachtet werden. Daran anschliessend wird der Einfluss epilepsiespezifischer Variablen wie Alter bei Anfallsbeginn, Dauer und Schwere der Epilepsie sowie der antiepileptischen Medikation dargestellt

**Epileptologie 2007; 24: 2 – 7**

**Schlüsselwörter:** Epilepsie, Kinder, kognitive Entwicklung

### Diagnosis: Epilepsy – Influence on Cognitive Development

Epilepsy is one of the most common neurological diseases in childhood. It has long been known that children with epilepsy are at a higher risk for cognitive deficits and academic and behavioural problems than healthy children or children with other chronic conditions. Aetiology, seizure frequency and severity, age at seizure onset and antiepileptic medication are among the factors supposed to have a deleterious impact on cognitive functioning of children with epilepsy. Isolating the individual impact of these factors is extremely difficult given their complex interdependence. Epilepsy is a symptom, not a cause of central nervous system dysfunction. The impact of aetiology on cognitive functioning shall therefore be considered first, followed by the impact of epilepsy specific variables like age at onset, duration and severity of epilepsy and antiepileptic medication.

**Hedwig Freitag,**  
Epilepsiezentrum Bethel, Bielefeld, Deutschland

**Key words:** : epilepsy, children, cognitive development

### Diagnose Epilepsie – L'influence sur le développement cognitive

L'épilepsie est une des plus fréquentes maladies neurologique de l'enfance. L'épilepsie chez l'enfant porte un risque exceptionnel de déficits cognitifs et de difficultés scolaires et de comportement comparé avec les enfants sains ou même les enfants avec d'autres conditions chroniques. L'étiologie, fréquence et sévérité des crises, l'âge au début des crises et médication antiépileptique sont considérés les majeures causes des déficits cognitifs. L'évaluation de la contribution individuelle de ces facteurs d'influence est difficile à cause de leurs interdépendances. L'épilepsie est l'expression et non pas la cause d'un fonctionnement anormal du cerveau. L'influence de l'étiologie sur les fonctions cognitives sera considéré d'abord, suivi par d'autres facteurs d'influence comme l'âge au début des crises, durée et sévérité de l'épilepsie et médication antiépileptique.

**Mots clés :** épilepsie, enfants, développement cognitive

### Einfluss der Grunderkrankung auf die kognitive Entwicklung

Eine strukturelle Schädigung des Gehirns ist per se ein Risikofaktor für die kognitive Entwicklung. Entsprechend konnte nachgewiesen werden, dass Kinder mit symptomatisch-fokalen Epilepsien in der Regel kognitiv stärker beeinträchtigt waren als Kinder mit idiopathischen Epilepsien, die also keine strukturellen Auffälligkeiten in der Bildgebung aufwiesen [1, 2].

Es stellt sich also die Frage, ob das Ausmass der strukturellen Schädigung einen direkten Einfluss auf das kognitive Niveau hat.

Bigel und Smith (2001) [3] fanden bei Kindern mit Temporallappenepilepsien, dass eine „duale Pathologie“ aus Hippokampussklerose plus Tumor mit einem niedrigeren IQ und niedrigeren Leistungen in einigen neuropsychologischen Funktionsbereichen verbunden war als das Vorliegen einer singulären Pathologie, also „nur“ Hippokampussklerose bzw. „nur“ Tumor. Bei Kindern mit tuberöser Sklerose war das Vorliegen von bilateralen vs. unilateralen Tubera ein signifikanter Prädiktor für kognitive Beeinträchtigungen [4]. Freitag und Tuxhorn (2005) [5] beobachteten bei Vorschulkindern mit Mehrloben- bzw. hemisphärischen Läsionen und Epilepsie ein signifikant schlechteres kognitives Niveau

als bei Kindern mit Läsionen, die auf den Frontal- oder Temporallappen begrenzt waren.

Diese Befunde legen nahe, dass eine ausgedehntere Schädigung des Gehirns mit einem grösseren Ausmass intellektueller Beeinträchtigung verbunden ist. Jedoch liesse sich mit dieser Annahme nicht vereinbaren, dass Kinder nach Hemisphärotomien, also der vollständigen Diskonnektion einer Hemisphäre, ein vergleichsweise geringes Risiko für postoperative Verluste im IQ haben [6, 7].

In ähnlicher Weise argumentierten Smith und Bigel (2001) [3], dass die Kinder in ihrer Studie, die alle epilepsiechirurgisch behandelt wurden, postoperativ keine Verschlechterungen der kognitiven Leistungen zeigten, obwohl der chirurgische Eingriff das reine Ausmass der Läsion vergrösserte. Sie erklärten die grössere Beeinträchtigung bei Kindern mit dualer Pathologie unter anderem mit der Kombination aus Schädigung des mesialen Temporallappens durch die Hippokampussklerose und des lateralen Temporallappens durch den Tumor. Somit seien nicht nur zwei Strukturen, die unterschiedliche kognitive Funktionen unterstützen, geschädigt, sondern auch multiple Verbindungen zu anderen Hirnregionen unterbrochen.

In einer Studie an jungen Erwachsenen mit Zerebralpareesen konnte zwar eine negative Korrelation zwischen dem Ausmass der zerebralen Läsion und dem Handlungs-IQ gefunden werden [8], doch war der Handlungs-IQ mit seinen Anforderungen an die visuo-motorische Geschwindigkeit seinerseits negativ mit dem Grad der motorischen Beeinträchtigung korreliert, so dass die Autorinnen den niedrigeren IQ ursächlich auf die verlangsamte visuo-motorische Geschwindigkeit und nicht auf die Grösse der Läsion zurückführten.

Klein et al. (2000) [9] fanden in einer Stichprobe von Kindern mit Malformationen der kortikalen Entwicklung einen Effekt der Grösse der Läsion auf das kognitive Niveau, allerdings war dieser nicht unabhängig von der Art der Läsion. Umschriebene Malformationen in Form von glial-neuronalen Hamartomen und Tumoren waren mit geringeren Auswirkungen auf die Kognition assoziiert als kortikale Dysplasien. Diese Assoziation hatte auch dann Bestand, wenn das Ausmass der Läsion statistisch berücksichtigt wurde. Der Schweregrad der kortikalen Malformation hatte hingegen keine differenziellen Auswirkungen. Die Autoren schlossen daraus, dass anatomisch umschriebene Läsionen weniger gravierende Beeinträchtigungen der kognitiven Entwicklung nach sich ziehen als diffuse Läsionen, unabhängig von der Grösse des betroffenen Hirnareals.

Entsprechend diesem Befund erzielten in einer Studie von Bulteau et al. (2000) [10] Kinder mit Tumoren signifikant bessere Testergebnisse als Kinder mit Malformationen der kortikalen Entwicklung (MCD) oder bei Zustand nach ZNS-Infektionen.

Verschiedene Autoren schreiben der Grunderkrankung eine vergleichsweise geringe Auswirkung auf das kognitive Niveau von Kindern mit symptomatisch-fokalen Epilepsien zu und argumentieren, dass vor allem das

Vorhandensein von epileptischen Anfällen per se [11] bzw. ein frühes Alter bei Anfallsbeginn unabhängig von der Grunderkrankung [12] für die kognitiven Beeinträchtigungen dieser Kinder verantwortlich ist.

## Einfluss von Anfällen, Anfallsschwere und Dauer der Epilepsie

In einer einflussreichen Studie untersuchten Vargha-Khadem et al. (1992) [11] zwei Gruppen von Kindern mit Zerebralpareesen aufgrund unilateraler Hirnschädigungen und verglichen die Gruppen hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit. Die Kinder der einen Gruppe hatten zusätzlich eine Epilepsie, die Kinder der anderen Gruppe hatten nie einen epileptischen Anfall erlitten. Allein das Vorliegen einer Epilepsie bewirkte selbst bei relativ niedriger Anfallsfrequenz einen signifikanten Unterschied im IQ zwischen diesen Gruppen. Dieser Unterschied bestand auch dann noch, wenn Kinder mit ausgedehnten Läsionen, aber ohne Epilepsie, mit Kindern mit kleineren Läsionen, aber bestehender Epilepsie, verglichen wurden. Die Autorinnen werteten diese Befunde als Beleg für die negativen Auswirkungen von Anfällen auf die kognitive Entwicklung.

In einer weiteren Studie aus derselben Gruppe wurden junge Kinder mit Zerebralpareesen mit vs. ohne Epilepsie im Längsschnitt untersucht [13]. Das Vorhandensein von Anfällen war auch in dieser Studie mit signifikant niedrigeren kognitiven Leistungen verbunden, allerdings konnte über einen Zeitraum von zwei Jahren keine differenzielle Entwicklung in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Epilepsie dokumentiert werden.

Kinder mit idiopathischen Epilepsien, also ohne erkennbare strukturelle Schädigung des Gehirns, weisen in Gruppenvergleichen ein höheres kognitives Niveau auf als Kinder mit symptomatischen Epilepsien. Sie haben aber im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen, zum Beispiel Geschwisterkindern oder Klassenkameraden, signifikant häufiger kognitive Probleme und Lernschwierigkeiten bzw. schneiden in neuropsychologischen Untersuchungen signifikant schlechter ab als gut parallelisierte Kontrollgruppen [14-16]. In Längsschnittstudien zeigten sich die neuropsychologischen Profile von Kindern mit idiopathischen Epilepsien stabil, das heisst die Epilepsie war bei Kindern ohne strukturelle Läsionen im Allgemeinen nicht mit einer Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit verbunden [1, 17, 15]. Darüber hinaus handelte es sich in verschiedenen Studien um Kinder mit neu diagnostizierten Epilepsien, bestehende Abweichungen von den Kontrollgruppen waren also schon bei Diagnosestellung evident [18, 15].

Hier stellt sich die Frage, ob bereits vor den ersten klinisch manifesten Anfällen subklinische epilepsietypische Entladungen stattfanden, die für das schlechtere Abschneiden der Kinder mit neu diagnostizierter Epilepsie verantwortlich waren, oder ob die zerebrale Störung, die die Anfälle verursachte, gleichzeitig auch

einen negativen Einfluss auf neuropsychologische Funktionen hatte.

In die letztere Richtung argumentieren Hermann et al. (2006) [18]. Sie fanden bei Kindern mit neu diagnostizierten idiopathischen Epilepsien milde diffuse kognitive Beeinträchtigungen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, unabhängig vom zugrunde liegenden Syndrom. Darüber hinaus führten sie volumetrische Messungen der grauen und weissen Substanz sowie der einzelnen Hirnklappen durch. Sie fanden keine volumetrischen Gruppenunterschiede zwischen Kindern mit Epilepsie vs. Kontrollgruppe, aber bei den Kindern mit Epilepsie, die bereits vor dem Auftreten der Epilepsie Schulschwierigkeiten hatten und auch die grössten kognitiven Beeinträchtigungen aufwiesen, bestand eine signifikante Reduktion der grauen Substanz in der posterioren linken Hemisphäre. Die Autoren vermuten, dass die Faktoren, die mit der zugrunde liegenden Epileptogenese assoziiert sind, auch bei der Entstehung von kognitiven und Verhaltensproblemen bei Kindern mit neu diagnostizierten Epilepsien eine Rolle spielen.

Unter diesem Aspekt lässt sich auch die zuvor erwähnte Arbeit von Vargha-Khadem et al. (1992) [11] kritisch betrachten: es ist ungeklärt, welche zerebralen Prozesse bei Kindern mit nach Art und Ausmass weitestgehend vergleichbaren Läsionen in einigen Fällen zu dem Auftreten von Anfällen führten, in anderen Fällen hingegen nicht, und ob diese zerebralen Prozesse sowohl die Epilepsie als auch – unabhängig von den Anfällen – die kognitiven Beeinträchtigungen verursachten.

Eine zentrale Frage in der Epileptologie ist, ob es sich bei der Epilepsie um eine progrediente Erkrankung handelt. Aus neuropsychologischer Sicht setzt das Postulat der Progredienz einen eindeutig nachweisbaren negativen Effekt unkontrollierter epileptischer Anfälle auf die allgemein-kognitive Leistungsfähigkeit voraus.

Hauptsächlich aus der tierexperimentellen Forschung ist bekannt, dass chronische Epilepsien zu Neuronenverlust, strukturellen Schädigungen und metabolischen Dysfunktionen führen können [19]. Der Zusammenhang zwischen diesen Faktoren und den schädigenden Einflüssen von rezidivierenden Anfällen auf die Kognition ist allerdings noch unklar.

Querschnittstudien bei Erwachsenen kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der Langzeiteffekte von chronischen Epilepsien. Jokeit und Ebner (1999) [20] fanden in einem chirurgischen Kollektiv von Patienten mit Temporallappenepilepsien, dass unabhängig vom Alter bei Anfallsbeginn eine Epilepsiedauer von mehr als 30 Jahren mit einem signifikant niedrigeren kognitiven Niveau einherging als kürzer dauernde Epilepsien. Glosser et al. (1997) [21] konnten, ebenfalls bei Patienten mit therapierefraktären Temporallappenepilepsien, keinen Zusammenhang zwischen Dauer der Epilepsie und kognitiven Verlusten feststellen, in ihrer Studie erwies sich das Alter bei Anfallsbeginn als relevanterer Prädiktor für die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit.

Thompson und Duncan (2005) [22] untersuchten in einer Längsschnittstudie Patienten, die zwei neuropsychologische Untersuchungen mit einem Zeitabstand von mindestens 10 Jahren hatten. In dieser Studie erwies sich weniger die Dauer der Epilepsie als vielmehr die Anzahl der generalisiert tonisch-klonischen bzw. komplex-fokalen Anfälle als prädiktiv für kognitive Einbussen, für die Gesamtgruppe berichten die Autoren einen gravierenden Verlust an mentalen Fähigkeiten. Einschränkend muss angemerkt werden, dass bei den meisten Patienten der Verdacht auf kognitive Abbauprozesse der Anlass für eine erneute neuropsychologische Untersuchung war.

Über einen 4-Jahres-Zeitraum zeigten in einer Studie von Hermann et al. (2006) [23] die meisten Patienten (70-75%) mit chronischen Temporallappenepilepsien einen unproblematischen kognitiven Verlauf verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe, allerdings konnten bei den Patienten im Unterschied zur Kontrollgruppe keine klassischen Übungeffekte durch Retestung festgestellt werden. Eine Untergruppe von Patienten, charakterisiert durch Auffälligkeiten in der quantitativen Magnet-Resonanz-Volumetrie zum Zeitpunkt der ersten Erhebung, mit niedrigerem kognitivem Ausgangsniveau sowie zu einem geringeren Ausmass auch längerer Dauer der Epilepsie und höherem chronologischen Alter, erlitt über den Nachuntersuchungszeitraum deutliche kognitive Einbussen.

Diese Ergebnisse lassen annehmen, dass die Dauer der Epilepsie an sich keine hinreichende Erklärung für kognitiven Abbau darstellt.

Längsschnittstudien bei Kindern mit Epilepsie erbrachten unterschiedliche Ergebnisse zum Einfluss der Dauer der Epilepsie auf die kognitive Entwicklung.

Bjørnæs et al. (2001) [24] verglichen in einer Längsschnittstudie Kinder und Erwachsene mit schweren symptomatisch-fokalen Epilepsien, die sich nicht in der Schwere der Epilepsie unterschieden (alle Patienten hatten sich präoperativer Diagnostik für einen epilepsiechirurgischen Eingriff unterzogen). Sie stellten fest, dass sich die kognitive Entwicklung der Kinder über die Zeit verlangsamte. Die intellektuelle Leistungsfähigkeit der Erwachsenen lag in der Ausgangsuntersuchung deutlich unter dem Niveau der Kinder, es kam aber nicht zu einer Verschlechterung im Intervall zwischen den beiden Untersuchungen. Dieser Befund belegt nach Ansicht der Autoren, dass rezidivierende epileptische Anfälle im kindlichen Gehirn gravierendere Auswirkungen haben als im erwachsenen Gehirn.

Einen indirekten Hinweis auf mögliche irreversible Schädigungen des kindlichen Gehirns durch eine längere Dauer der Epilepsie ergab der Befund von Freitag und Tuxhorn (2005) [5], dass bei epilepsiechirurgisch behandelten Vorschulkindern eine kürzere Dauer der Epilepsie ein signifikanter Prädiktor für eine bessere postoperative kognitive Entwicklung war.

Dodrill (2004) [25] kam in einem kürzlich erschienenen Review zu dem Schluss, dass anhand der vorliegen-

den Literatur zu den Auswirkungen von chronischer Epilepsie auf das kognitive Niveau von definitiven, aber eher milden Zusammenhängen zwischen epileptischen Anfällen und einem mentalen Abbau auszugehen ist. Kognitive Verschlechterungen über die Zeit seien dabei bei Kindern wahrscheinlicher als bei Erwachsenen.

### Einfluss des Alters bei Anfallsbeginn

Hinsichtlich des Einflusses rezidivierender Anfälle auf die kognitive Entwicklung scheint die Befundlage eindeutiger zu sein. Dass ein früheres Alter bei Anfallsbeginn in der Regel mit einem schlechteren kognitiven Outcome verbunden ist, zählt zu den robustesten Befunden in der Literatur zu Epilepsie und Kognition [26-28, 12].

Studien zur Entwicklung von Kindern mit frühem Anfallsbeginn kommen nicht zu einheitlichen Ergebnissen. In der bereits erwähnten Studie von Berg et al. (2004) [1] zeigte sich in einem Kollektiv von Kindern mit Anfallsbeginn vor dem Alter von drei Jahren kein eindeutiger Zusammenhang zwischen adaptivem Verhalten und dem Alter bei Anfallsbeginn. Battaglia et al. (1999) [29] untersuchten Kinder mit Anfallsbeginn im ersten Lebensjahr. Sie ermittelten als prognostisch relevante Faktoren für ein schlechtes Outcome eine symptomatische Ätiologie, Entwicklungsstörung vor Anfallsbeginn und eine negative Familienanamnese; ein früherer Anfallsbeginn ergab einen numerischen, nicht signifikanten Trend für ein schlechteres kognitives Outcome. Methodisch ist hier anzumerken, dass eine eingeschränkte Varianz im Alter bei Anfallsbeginn, wie sie zwangsläufig in Studien zu Kindern mit sehr frühem Anfallsbeginn gegeben ist, auch zu niedrigen korrelativen Zusammenhängen führt.

Statistisch signifikante Korrelationen zwischen dem Alter bei Anfallsbeginn und dem IQ wurden in verschiedenen Querschnittsstudien an Kindern mit vergleichsweise schweren Epilepsien gefunden [10, 2, 30, 12]. Das Alter der in diesen Studien untersuchten Kinder reichte vom Vorschul- bis ins junge Erwachsenenalter.

Hingegen fanden Bailet und Turk (2000) [31] in einer prospektiven Längsschnittstudie weder Gruppenunterschiede zwischen Kindern mit frühem vs. spätem Anfallsbeginn noch korrelative Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen Funktionsbereichen und Alter bei Anfallsbeginn. Die Patientengruppe war relativ homogen, indem nur Kinder mit idiopathischen Epilepsien mit einem IQ von mindestens 80 eingeschlossen wurden.

Bei genauerer Betrachtung der Studien, die hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Alter bei Anfallsbeginn und IQ zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen, fällt auf, dass die Wahrscheinlichkeit für einen Zusammenhang zwischen kognitivem Niveau und Alter bei Anfallsbeginn höher war, wenn es sich um Patienten mit symptomatisch-fokalen, therapieresistenten Epi-

lepsien handelte. Gegen einen absoluten Einfluss des Alters bei Anfallsbeginn auf die Kognition spricht auch das vergleichsweise gute Outcome bei Kindern mit idiopathischem oder kryptogenem West-Syndrom [32] und benigner Partialepilepsie des Säuglingsalters [33]. Gemeinsam ist diesen Syndromen des frühen Kindesalters, dass keine in der MRT (Magnetresonanztomographie) erkennbare strukturelle Läsion vorliegt und die Epilepsie gut auf medikamentöse Behandlung anspricht. Unter diesen Gesichtspunkten käme dem Alter bei Anfallsbeginn nicht per se, sondern nur in Kombination mit der Grunderkrankung eine ausschlaggebende Rolle für das kognitive Outcome zu.

Der Zusammenhang zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und Alter bei Anfallsbeginn kann nach den vorliegenden Studien zumindest bei Kindern mit symptomatisch-fokalen, therapieresistenten Epilepsien als gesichert gelten, bei Kindern mit idiopathischen, gut behandelbaren Epilepsien scheint dieser Zusammenhang nicht eindeutig gegeben.

### Einfluss der antiepileptischen Medikation

Die isolierten Auswirkungen der antiepileptischen Medikation auf die kognitive Leistungsfähigkeit lassen sich besonders schwer untersuchen. Die Medikation wird bei Menschen mit schweren Epilepsien im Verlauf der Erkrankung je nach Anfallsituation häufig geändert, so dass die Anfallsfrequenz und -schwere konfundierende Faktoren darstellen. Darüber hinaus darf die antiepileptische Therapie streng genommen nicht unabhängig von den Blutserumkonzentrationen, den „Medikamentenspiegeln“, gesehen werden: wird ein einzelnes Medikament bis an eine klinische Nebenwirkungsgrenze aufdosiert, kann der negative Effekt auf die Kognition höher sein als bei zwei niedrig dosierten Antiepileptika.

Unerwünschte Nebenwirkungen einzelner Antiepileptika sind möglicherweise nicht unabhängig von der Grunderkrankung, so dass der Geltungsbereich von Studienergebnissen eng an die untersuchte Stichprobe gebunden ist und die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf andere Populationen übertragen werden können [34]. Weitere methodologische Probleme existierender Studien liegen unter anderem in kleinen Stichprobengrößen bzw. inadäquaten Stichproben (zum Beispiel gesunde Freiwillige), Vergleich von Antiepileptika mit nicht äquivalenten Serumkonzentrationen oder zu kurzer Dauer der Behandlungsphase; diese und andere Faktoren werden als ausschlaggebend für inkonsistente Befunde vorliegender Studien angesehen [35, 36].

Allein aufgrund des Wirkmechanismus antiepileptischer Medikation, der Unterdrückung neuronaler exzitatorischer Prozesse oder der Verstärkung inhibitorischer Neurotransmission, muss von einem generellen Einfluss der Medikation auf Kognition ausgegangen werden. Dennoch sind in den meisten Fällen kognitive

Nebenwirkungen eher milde, beschrieben werden hauptsächlich diskrete Einbussen in der Verarbeitungsgeschwindigkeit bzw. der Aufmerksamkeit [37, 38].

Bei Kindern wird allerdings die Gefahr gesehen, dass auch geringfügige Einbussen in der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit kumulativ grössere Auswirkungen auf die weitere kognitive Entwicklung und das schulische Lernen haben können [39, 35, 36, 40].

Aufschluss über die Auswirkungen antiepileptischer Medikation unter Minimierung konfundierender Faktoren geben klinische Studien bei Patienten mit neu diagnostizierten Epilepsien, die mit Monotherapie behandelt werden, da hier eine sorgfältige „Baseline“-Erhebung ohne Medikation erfolgen kann, oder kontrollierte Absetzversuche bei langjährig anfallsfreien Patienten mit einem „on-off“-Design [36].

Kinder, die seit mindestens einem Jahr unter Monotherapie anfallsfrei waren, wurden vor und nach dem Absetzen der Medikation mit einer umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen [39]. In dieser Untersuchung wurde nur für die psychomotorische Geschwindigkeit eine signifikante Verbesserung der Leistungen nach Absetzen der Medikation gefunden, nicht aber für höhere kognitive Anforderungen wie zum Beispiel selektive Aufmerksamkeit oder Gedächtnisleistungen. Unterschiede zwischen der Epilepsie- und Kontrollgruppe zeigten sich bereits bei der Eingangsuntersuchung, diese Unterschiede bestanden auch nach Absetzen der Medikation fort.

Befunde zum Zusammenhang zwischen Medikation und Kognition bei Kindern mit schweren therapieresistenten Epilepsien sind nicht einheitlich. So zeigten in einer Studie Kinder unter Polytherapie zwar numerisch schlechtere Leistungen in verschiedenen neuropsychologischen Untersuchungsverfahren, die Unterschiede zu Kindern unter Monotherapie waren aber nur für die Handmotorik statistisch signifikant [30]. Einige Autoren fanden signifikante Unterschiede zwischen Kindern mit zwei vs. drei verschiedenen Medikamenten, aber nicht zwischen Kindern mit Monotherapie bzw. zwei Medikamenten [10, 2].

In einer frühen Längsschnittstudie zur kognitiven Entwicklung von Kindern mit Epilepsie stellte sich die Häufigkeit toxischer Medikamentenspiegel und die Anzahl von Medikamenten, die bis in den toxischen Bereich aufdosiert wurden, als ein bedeutender Prädiktor für einen Verlust im IQ heraus, und zwar deutlicher als die Anfallsfrequenz [17].

Während der Zusammenhang zwischen einer Polytherapie und grösseren kognitiven Beeinträchtigungen als gesichert gelten kann, ist es bisher nicht hinreichend gelungen, diesen Effekt unter Berücksichtigung der Schwere der Epilepsie zu zeigen.

## „Diagnose Epilepsie“ – was bedeutet das für die kognitive Entwicklung?

Als „Faustregel“ kann gelten, dass neurologisch unauffällige Kinder bzw. Kinder mit idiopathischen Epilepsien, geringer Anfallsfrequenz und unter Monotherapie mit nur einem Antiepileptikum zwar in Gruppenvergleichen mit gesunden Kontrollkindern in vielen neuropsychologischen Funktionsbereichen schlechter abschneiden, ein erhöhtes Risiko für gravierende kognitive Defizite scheint aber nicht zu bestehen. Im Verlauf der Erkrankung sind bei gut behandelbaren Epilepsien in der Regel auch keine kognitiven Einbussen zu erwarten [31, 1, 17, 41, 33, 15].

Das Vorliegen einer schwer behandelbaren symptomatischen Epilepsie ist hingegen ein Risikofaktor für sukzessive kognitive Einbussen [1, 17, 24]. Die relevanten Einflussgrößen sind hier das Alter bei Anfallsbeginn, die Dauer und Schwere der Epilepsie und die antiepileptische Medikation. Ob diese Einflussgrößen allerdings ursächlich für die kognitiven Beeinträchtigungen sind oder lediglich Indikatoren für die Schwere der Grunderkrankung darstellen, ist derzeit noch nicht ausreichend geklärt.

## Referenzen

1. Berg AT, Smith SN, Frobish D et al. Longitudinal assessment of adaptive behavior in infants and young children with newly diagnosed epilepsy: influences of etiology, syndrome, and seizure control. *Pediatrics* 2004; 114: 645-650
2. Nolan MA, Redoblado MA, Lah S et al. Intelligence in childhood epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2003; 53: 139-150
3. Bigel MG, Smith ML. The impact of different neuropathologies on pre- and postsurgical neuropsychological functioning in children with temporal lobe epilepsy. *Brain and Cognition* 2001; 46: 46-49
4. Zaroff CM, Barr WB, Carlson C et al. Mental retardation and relation to seizure and tuber burden in tuberous sclerosis complex. *Seizure* 2006; 15: 558-562
5. Freitag H, Tuxhorn I. Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia* 2005; 46: 561-567
6. Jonas R, Nguyen S, Hu B et al. Cerebral hemispherectomy: hospital course, seizure, developmental, language, and motor outcomes. *Neurology* 2004; 62: 1712-1721
7. Pulsifer MB, Brandt J, Salorio CF et al. The cognitive outcome of hemispherectomy in 71 children. *Epilepsia* 2004; 45: 243-254
8. Lidzba K, Staudt M, Wilke M, Krageloh-Mann I. Visuospatial deficits in patients with early left-hemispheric lesions and functional reorganization of language: consequence of lesion or reorganization? *Neuropsychologia* 2006; 44: 1088-1094
9. Klein B, Levin BE, Duchowny MS, Llabre MM. Cognitive outcome of children with epilepsy and malformations of cortical development. *Neurology* 2000; 55: 230-235
10. Bulteau C, Jambaque I, Viguier D et al. Epileptic syndromes, cognitive assessment and school placement: a study of 251 children. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 319-327

11. Vargha-Khadem F, Isaacs E, van der Werf S et al. Development of intelligence and memory in children with hemiplegic cerebral palsy. The deleterious consequences of early seizures. *Brain* 1992; 115: 315-329
12. Vasconcellos E, Wyllie E, Sullivan S et al. Mental retardation in pediatric candidates for epilepsy surgery: The role of early seizure onset. *Epilepsia* 2001; 42: 268-274
13. Muter V, Taylor S, Vargha-Khadem F. A longitudinal study of early intellectual development in hemiplegic children. *Neuropsychologia* 1997; 35: 289-298
14. Henkin Y, Sadeh M, Kivity S et al. Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 126-132
15. Oostrom KJ, van Teeseling H, Smeets-Schouten A et al. Three to four years after diagnosis: cognition and behaviour in children with 'epilepsy only'. A prospective, controlled study. *Brain* 2005; 128: 1546-1555
16. Schouten A, Oostrom KJ, Pestman WR et al. Learning and memory of school children with epilepsy: a prospective controlled longitudinal study. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 803-811
17. Bourgeois BF, Prensly AL, Palkes HS et al. Intelligence in epilepsy: a prospective study in children. *Ann Neurol* 1983; 14: 438-444
18. Hermann B, Jones J, Sheth R et al. Children with new-onset epilepsy: neuropsychological status and brain structure. *Brain* 2006; 129: 2609-2619
19. Ben-Ari Y. Cell death and synaptic reorganizations produced by seizures. *Epilepsia* 2001; 42(Suppl 3): 5-7
20. Jokeit H, Ebner A. Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 44-50
21. Glosser G, Cole LC, French JA et al. Predictors of intellectual performance in adults with intractable temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society* 1997; 3: 252-259
22. Thompson PJ, Duncan JS. Cognitive decline in severe intractable epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 1780-1787
23. Hermann BP, Seidenberg M, Dow C et al. Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2006; 60: 80-87
24. Bjørnæs H, Stabell K, Henriksen O, Løyning Y. The effects of refractory epilepsy on intellectual functioning in children and adults. A longitudinal study. *Seizure* 2001; 10: 250-259
25. Dodrill CB. Neuropsychological effects of seizures. *Epilepsy Behav* 2004; 5 (Suppl 1): S21-24
26. Helmstaedter C. Effects of chronic temporal lobe epilepsy on memory functions. In: Arzimanoglou A, Aldenkamp AP, Cross JH et al. (eds): *Cognitive Dysfunction in Children with Temporal Lobe Epilepsy*. Esher: John Libbey Eurotext, 2005
27. Hermann B, Seidenberg M, Bell B et al. The neurodevelopmental impact of childhood-onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function. *Epilepsia* 2002; 43: 1062-1071
28. Strauss E, Loring D, Chelune G et al. Predicting cognitive impairment in epilepsy: findings from the Bozeman epilepsy consortium. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995; 17: 909-917
29. Battaglia D, Rando T, Deodato F et al. Epileptic disorders with onset in the first year of life: neurological and cognitive outcome. *Eur J Paediatr Neurol* 1999; 3: 95-103
30. Schoenfeld J, Seidenberg M, Woodard A et al. Neuropsychological and behavioral status of children with complex partial seizures. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 724-731
31. Bailet LL, Turk WR. The impact of childhood epilepsy on neurocognitive and behavioral performance: A prospective longitudinal study. *Epilepsia* 2000; 41: 426-431
32. Kivity S, Lerman P, Ariel R et al. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotropic hormone. *Epilepsia* 2004; 45: 255-262
33. Okumura A, Watanabe K, Negoro T et al. Long-term follow-up of patients with benign partial epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2006; 47: 181-185
34. Billard C. Anti-epileptic drugs and cognitive function. In: Nehlig A, Motte J, Moshe SL, Plouin P (eds): *Childhood Epilepsies and Brain Development*. London: John Libbey & Company Ltd., 1999: 279-288
35. Bourgeois BF. Determining the effects of antiepileptic drugs on cognitive function in pediatric patients with epilepsy. *J Child Neurol* 2004; 19 (Suppl 1): S15-24
36. Lagae L. Cognitive side effects of anti-epileptic drugs. The relevance in childhood epilepsy. *Seizure* 2006; 15: 235-241
37. Aldenkamp AP, De Krom M, Reijs R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl 4): 21-29
38. Ortinski P, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2004; 5(Suppl 1): S60-65
39. Aldenkamp AP, Alpherts WC, Blennow G et al. Withdrawal of antiepileptic medication in children – effects on cognitive function: The Multicenter Holmfrid Study. *Neurology* 1993; 43: 41-50
40. Loring DW, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology* 2004; 62: 872-877
41. Ellenberg JH, Hirtz DG, Nelson KB. Do seizures in children cause intellectual deterioration? *N Engl J Med* 1986; 314: 1085-1088

**Korrespondenzadresse:**  
**Hedwig Freitag, Dipl.-Psych.**  
**Epilepsiezentrum Bethel**  
**Klinik Mara I**  
**Maraweg 21**  
**D 33617 Bielefeld**  
**Tel. 0049 521 772 78902**  
**Fax 0049 521 772 78955**  
**hedwig.freitag@evkb.de**