

Neuropsychologische Ausfälle



Dr. F. Kerling

*Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Ulm / RKU*

Burg Liebenzell, 17.9.2011

Was ist Neuropsychologie?

Die Neuropsychologie befasst sich mit dem Erleben und Verhalten von Menschen

Wichtige Bereiche:

- Lernen
- Gedächtnis
- Aufmerksamkeit

Es geht weniger um emotionale Dinge wie Stimmung, Wahn etc.

Was macht neuropsychologische Ausfälle?

1. Die Krankheit
2. Häufige Anfälle
3. Die Medikamente
4. Epilepsiechirurgie

Verursachen epileptische Anfälle kognitive Beeinträchtigungen ?

- morphologische /strukturelle Veränderungen
- epileptische Funktionsstörung
- antiepileptische Medikation

strukturell

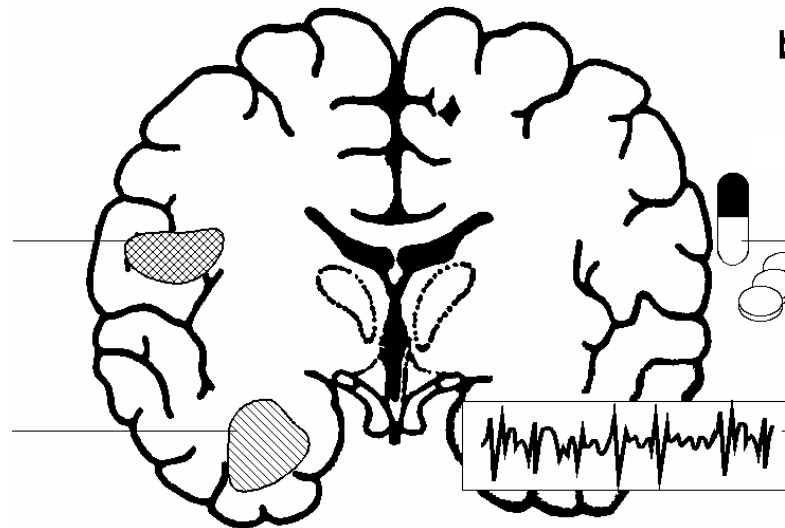
z.B.

posttraumatische
Läsion

Tumor

Enzephalitis

HS



funktionell

z.B.

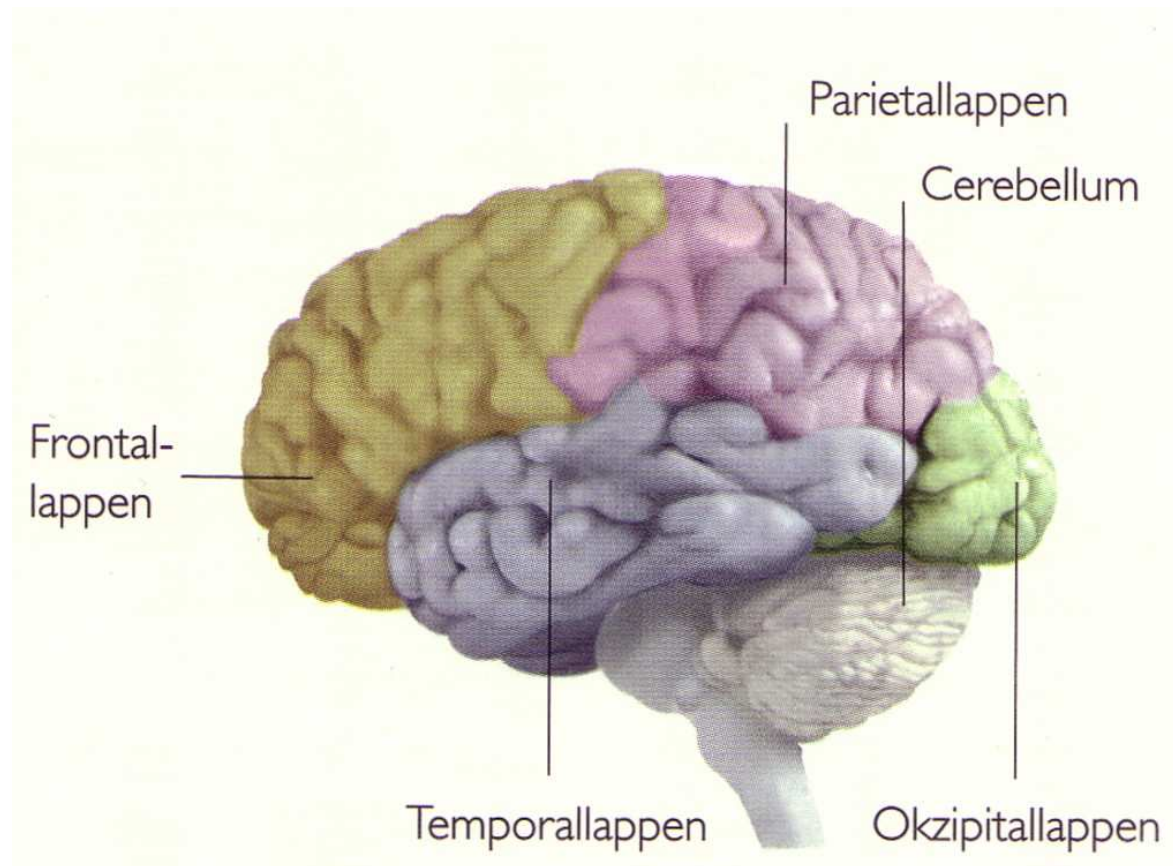
antiepileptische
Medikation

epileptische Entladungen
/ Fokus

Lernen: Prozess des Erwerbs neuen Wissens oder Verhaltens

Gedächtnis: Fähigkeit dieses Wissen zu speichern

Umschriebene Fehlfunktionen (z. B. durch Tumore oder Sauerstoffmangel) sind mit typischen Störungen verbunden



Temporallappenfunktionen: Sprache und Gedächtnis

Gedächtnis

Neben dem **Arbeitsgedächtnis** (Kurzzeitgedächtnis) unterscheidet man 3 Systeme des Langzeitgedächtnisses:

Episodisches Gedächtnis mit dessen Hilfe erinnern wir Ereignisse unserer persönlichen Vergangenheit

Semantisches Gedächtnis Netz aus Assoziationen und Konzepten, das unserem Weltwissen zugrunde liegt.

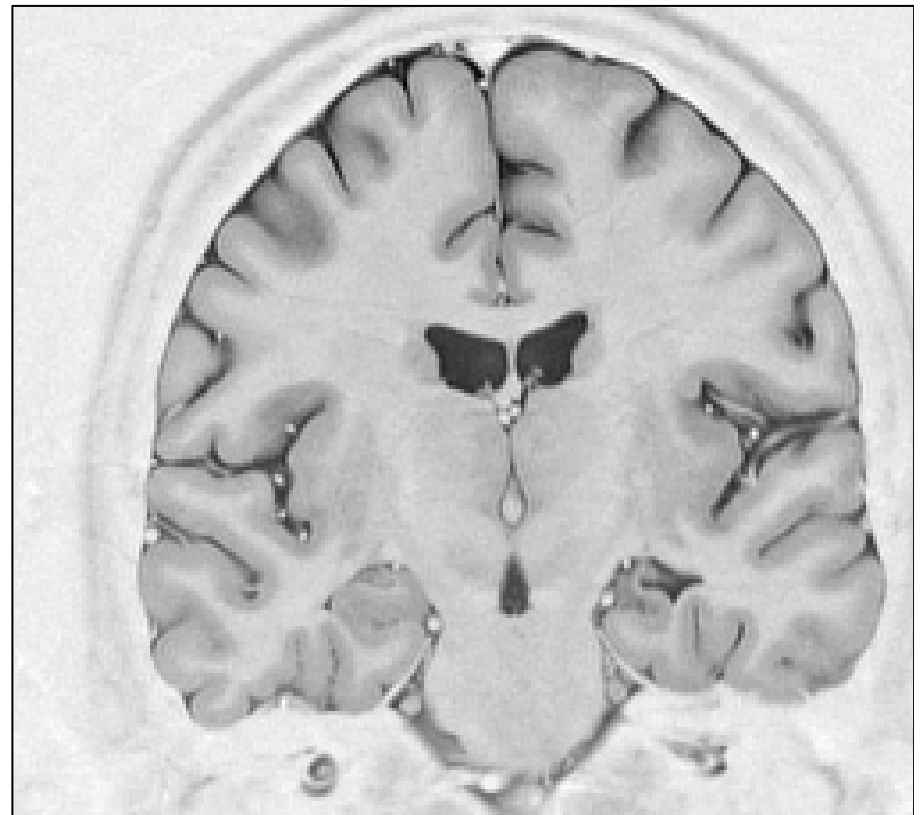
Prozedurales Gedächtnis mit seiner Hilfe lernen wir Fertigkeiten und führen wiederkehrende Tätigkeiten aus.

Um **neue** Erlebnisse oder Fakten behalten zu können, ist die Funktionstüchtigkeit des **Hippokampus** entscheidend!



Bei der Umwandlung des Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis spielt die Hippokampus Formation die zentrale Rolle.

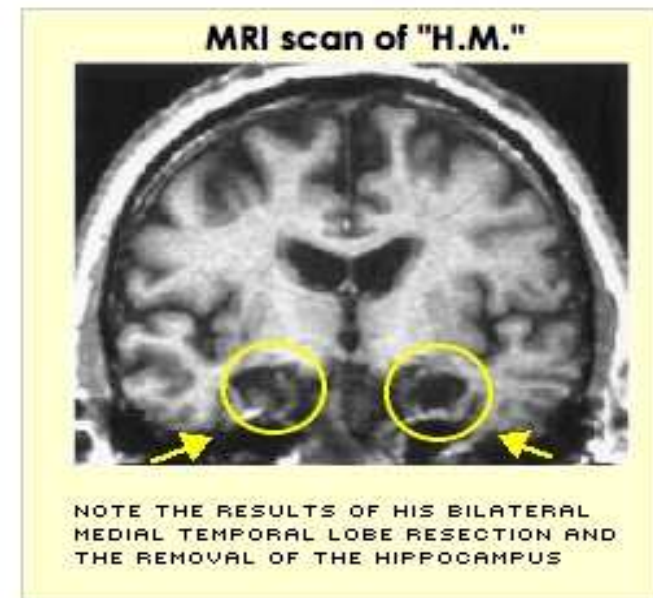
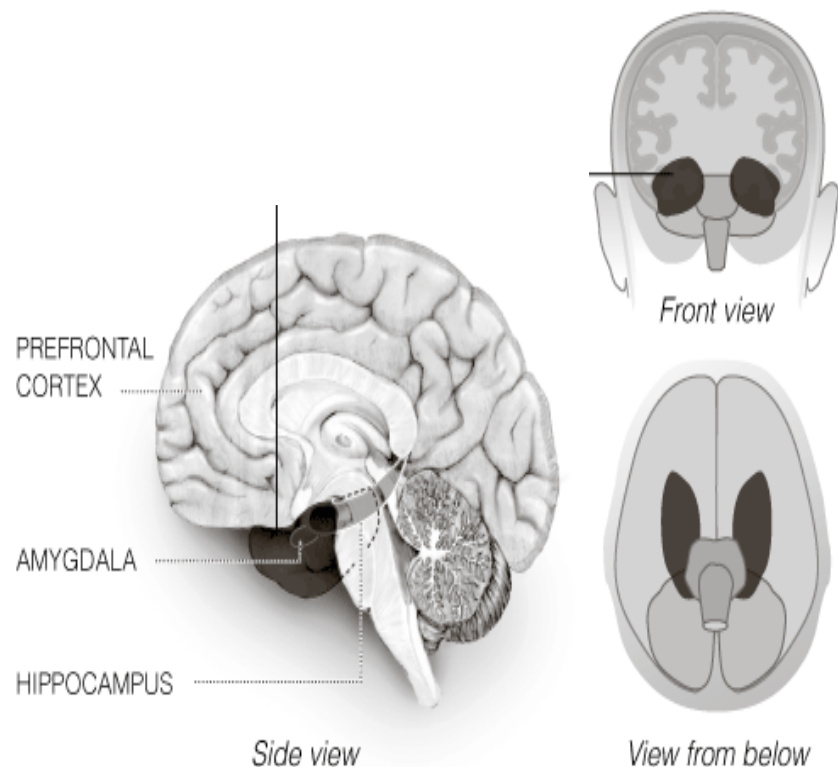
Um neue Erlebnisse oder Fakten behalten zu können, ist die Funktionstüchtigkeit des Hippokampus entscheidend.



Henry Gustav Molaison

„H.M.“

26.2.1926 - 2.12.2008



OP 1953 : W. Scoville
untersucht: B. Milner

Scoville WB, Milner B

Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions

J Neurol Neurosurg Psychiatry 1957; 20:11-21

THE NEW YORK TIMES

Wie wichtig ist der Hippokampus?



Patient HM:

1953, im Alter von 27 J. wurden ihm aufgrund schwerer, nicht behandelbarer epileptischer Anfälle in Montreal die medialen Strukturen beider Temporallappen entfernt:

- 2/3 des Hippocampus (Seepferdchen),
- der größte Teil der Amygdala (Mandelkern)
- und Anteile der angrenzenden Rindenfelder entfernt

Er wurde weitgehend anfallsfrei

Wie wichtig ist der Hippokampus?

Funktionen von Herrn H. ohne Beeinträchtigung

- Intelligenz (IQ 101 vor und 112 nach der Op.)
- Wahrnehmungsfunktionen
- Sprachfunktionen
- Wissen und Fertigkeiten (Er hatte keine Mühe Kindheitserlebnisse, erworbenes Schulwissen etc. abzurufen)
- Prozedurales Gedächtnis (implizites Gedächtnis, Priming)
- Arbeitsgedächtnis



▪ **Aber: er war außerstande, sich an irgend etwas, das er nach der Operation erlebte zu erinnern!**



- Der Eingriff zerstörte sein explizites Gedächtnis für neue Erfahrungen: er erlitt eine **anterograde (noch vorne gerichtete) Amnesie (Gedächtnisstörung)**.
- Alles was nach der Operation passierte konnte er nur für den aktuellen Moment behalten.
- Moment-für-Moment Gedächtnis: „Jeder Moment erscheint mir klar, aber was war gerade davor?“
- Die Zeit blieb für HM stehen. Er bezeichnete sich Jahrzehnte später als jungen Mann, erschrak über sein Spiegelbild.
- Von erlerntem Können (Spiegelzeichen etc.) wusste er wegen seiner deklarativen Gedächtnisstörung nicht, konnte diese Dinge aber auf Grund seines intakten prozeduralen Lernens jeden Tag besser ausführen.



Daneben litt er auch an einer gewissen **retrograden (rückwärts gerichteten) Amnesie** für ca. 2 (bis 10) Jahre vor dem operativen Eingriff.

Er erinnerte keine spezifischen Episoden nach seinem 16 LJ. Dagegen hatte er keine Mühe Kindheitserlebnisse abzurufen.

Persönlichkeit: Emotional flach



HM lieferte den Beweis, dass

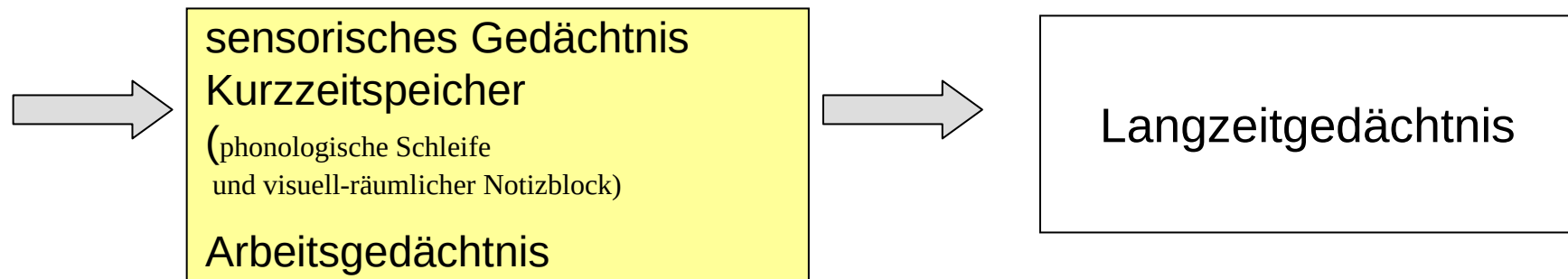
- der innen gelegene Anteil der Temporallappen (TL) für das Gedächtnis für neue Episoden notwendig ist
- er bestätigte die Konsolidierungshypothese, wonach der mediale TL während eines begrenzten Zeitraums nach der ursprünglichen Kodierung entscheidend für das Gedächtnis ist.
- da HM Kindheitserlebnisse leicht zugänglich waren, war daraus zu folgern, dass solche Erinnerungen außerhalb der medialen Temporallappenregionen in den Netzwerken, die der Langzeitspeicherung dienen, zu finden sind.

Kurz- und Langzeitgedächtnis

Arbeitsgedächtnis (Kurzzeitgedächtnis)

Eingangsinformation

Konsolidierung



Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnis:
Kapazität begrenzt: 7 +/- 2 Elemente,
einige Sekunden

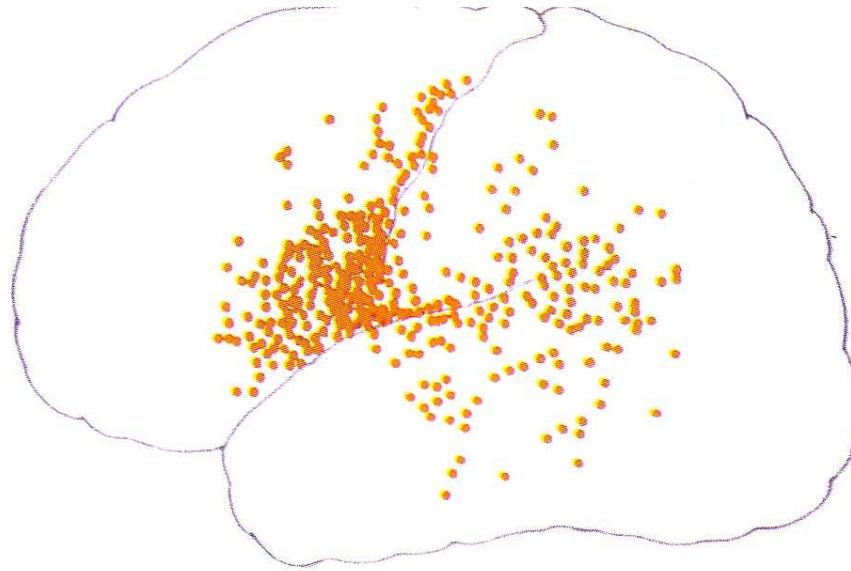
Inhalte werden im Arbeitsgedächtnis gehalten,
um damit zu arbeiten, sie zu verknüpfen, in
Beziehung zu setzen ordnen etc.

Die **Hippokampus Formation**
spielt die **zentrale Rolle** bei der
Umwandlung des Kurzzeit- in
das Langzeitgedächtnis

Moderne bildgebende Verfahren ermöglichen Lernprozesse
beim Menschen zu visualisieren (fMRI und PET)



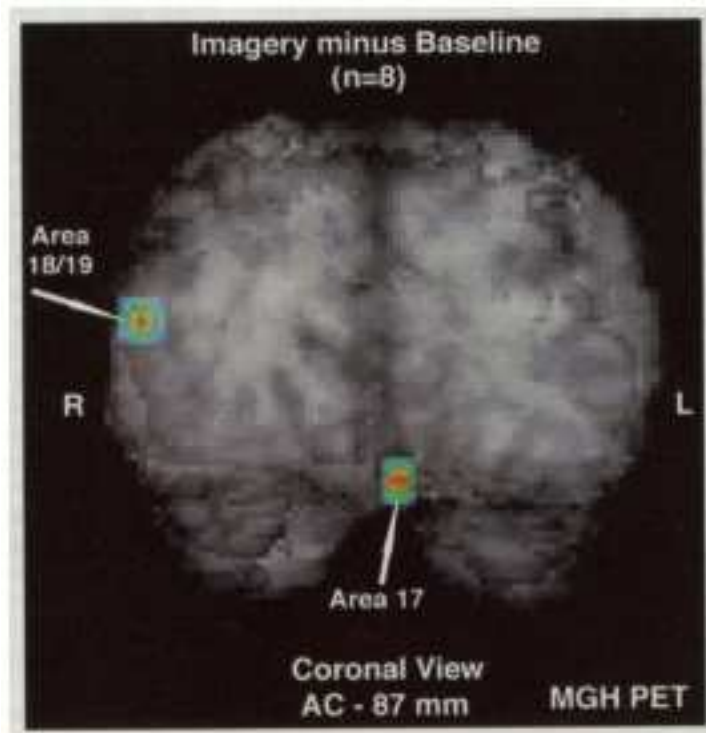
Bilaterale Aktivierung des Hippocampus beim Erlernen von Bild-Wort Assoziationen



Die Punkte markieren die Stellen, an denen während Wilder Penfields Experimenten eine Stimulation Erinnerungsbruchstücke hervorlockte.

Die langfristige Speicherung von Erinnerungen und Wissen erfolgt im Kortex

Lokalisation der Gedächtnisspeicherung: Neokortex



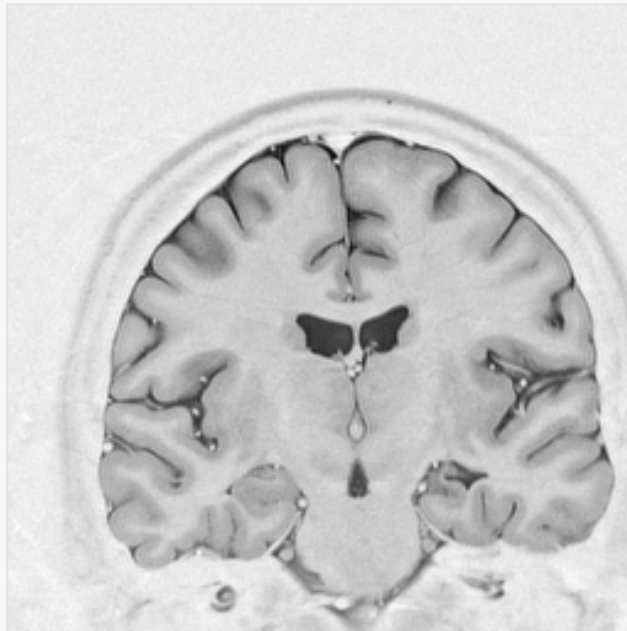
Die Sehrinde ist aktiviert
während Verarbeitung erinnelter
Bilder

Einbußen durch Epilepsie

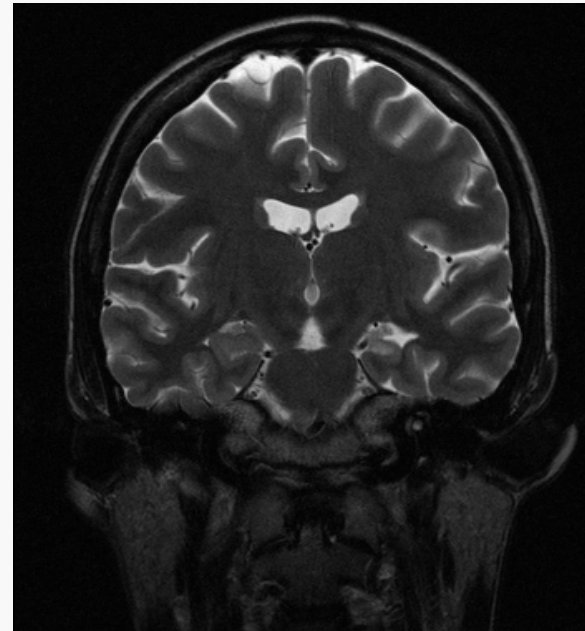


MRI

Hippokampussklerose links



IR T1



T2

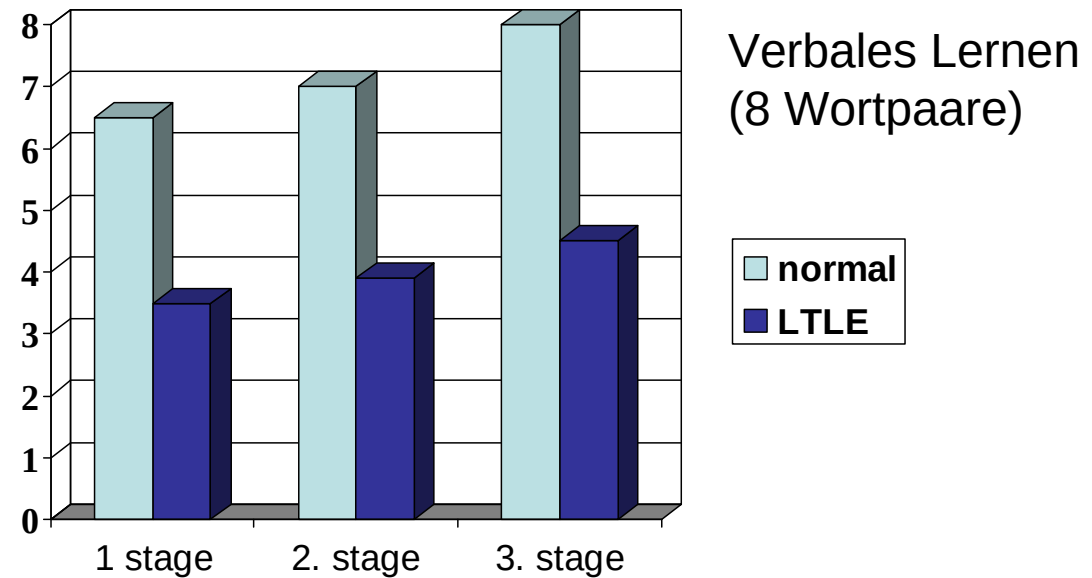
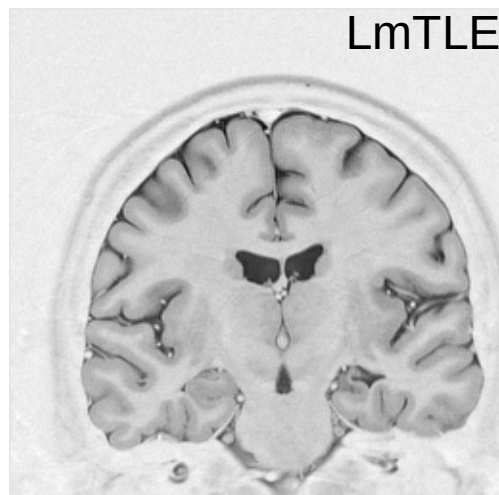
Beispiele für Gedächtnisstörung bei linkstemporaler Epilepsie

Beispiel: Beeinträchtigtes verbales Lernen

Test: Lernen nicht zusammenhängender Wortpaare

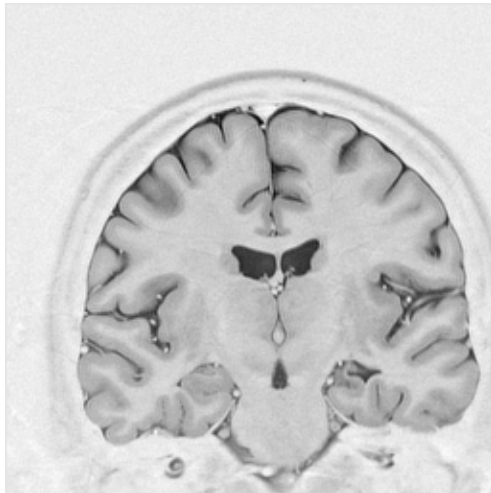
Bein	-	Wolke
Decke	-	Ast
Schule	-	Bäckerei
Salat	-	Stift
etc.		

Temporallappenepilepsie: Hippokampussklerose links



Patienten mit linksseitiger mesialer TLE weisen charakteristische Störungen der verbalen Gedächtnisfunktionen auf.

Was heißt Verbalgedächtnisstörungen im Alltag?

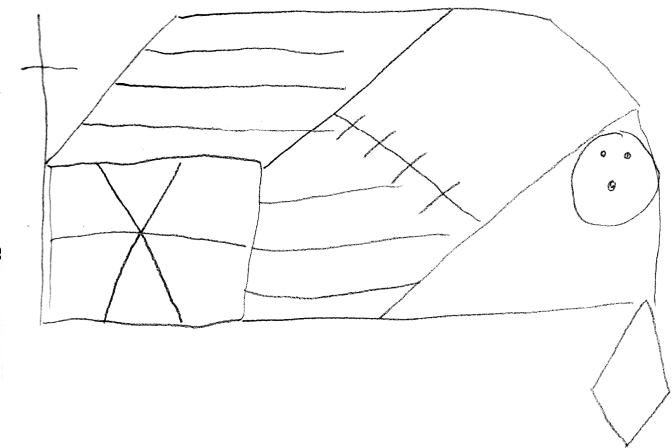
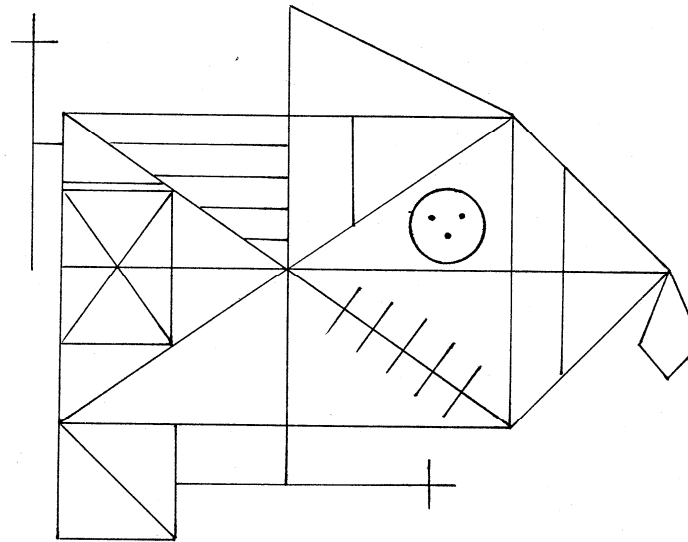
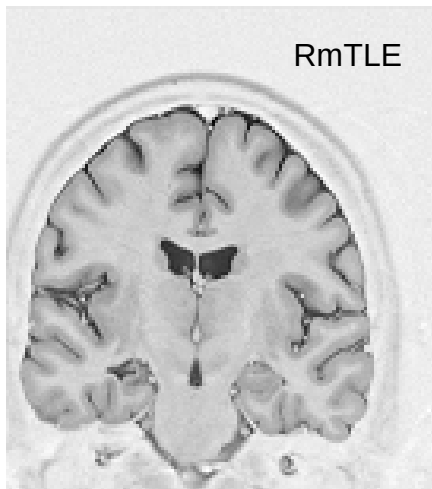


Schwierigkeiten beim Merken und Abrufen von Wörtern:

- Sie sind der Herr Dings....?
- Mir liegt das Wort auf der Zunge.....
- Wie hieß das schöne Cafe im Urlaub...?

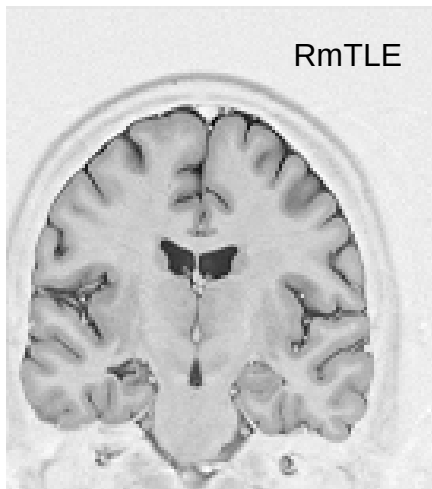
Temporallappenepilepsie: Hippokampussklerose links

REY Figur: delayed recall



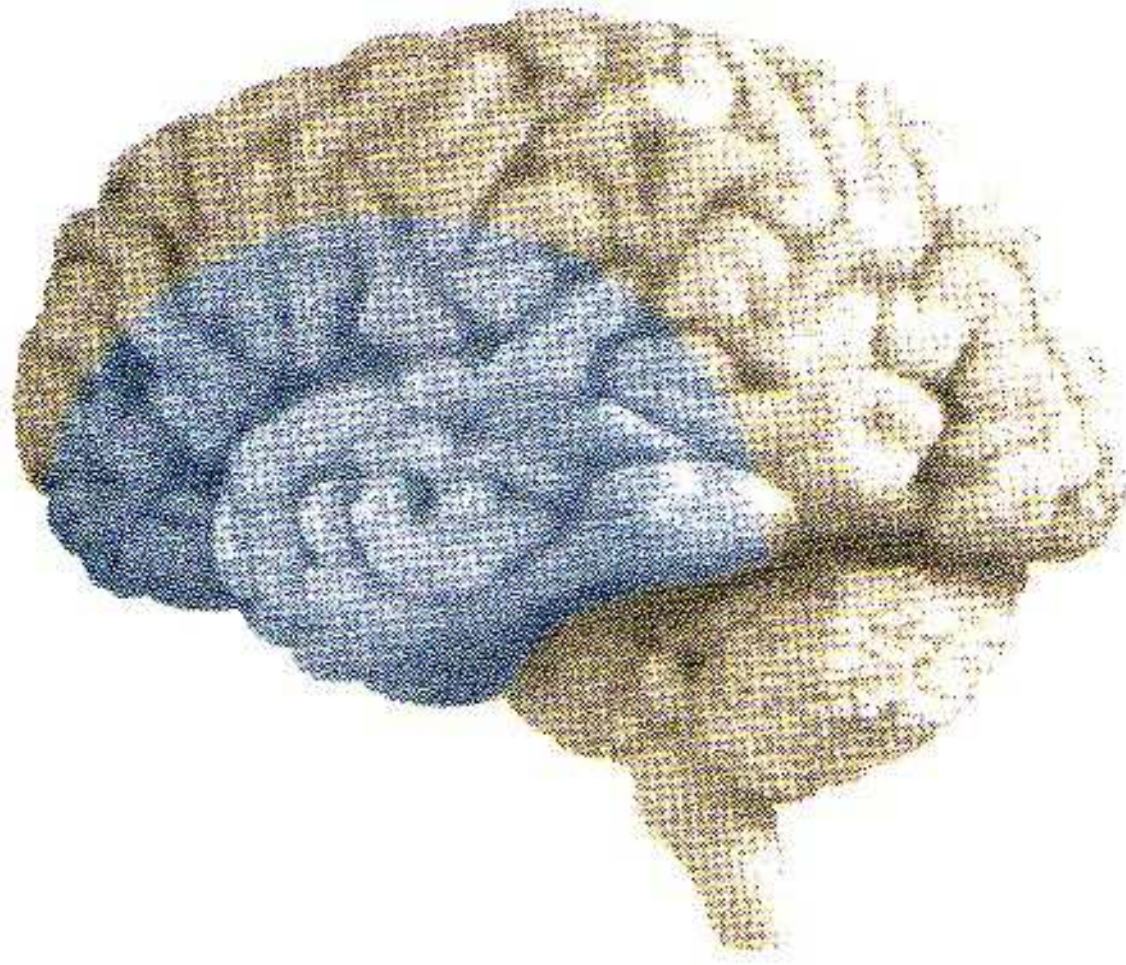
Patienten mit rechtsseitiger mesialer TLE zeigen charakteristische Störungen der figuralen Gedächtnisfunktionen auf.
(Allerdings ist diese Beziehung weniger konsistent)

Was heißt Figuralgedächtnisstörungen im Alltag?



Schwierigkeiten beim Merken und Abrufen bildlicher und räumlicher Inhalte:

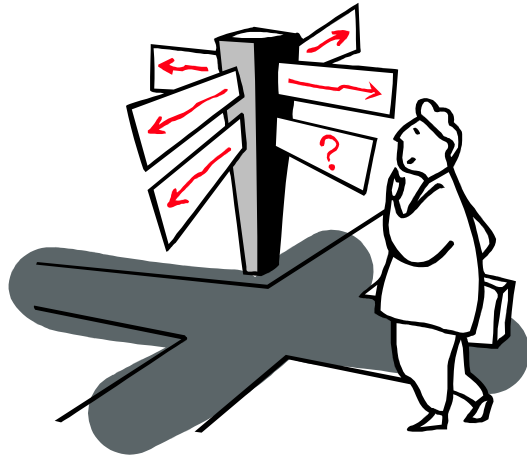
- Wie war der Weg in die Stadt?
- Wo ist der Marktplatz?
- Welches war jetzt mein Auto auf dem Parkplatz?



Sprache



Einbußen durch Anfälle



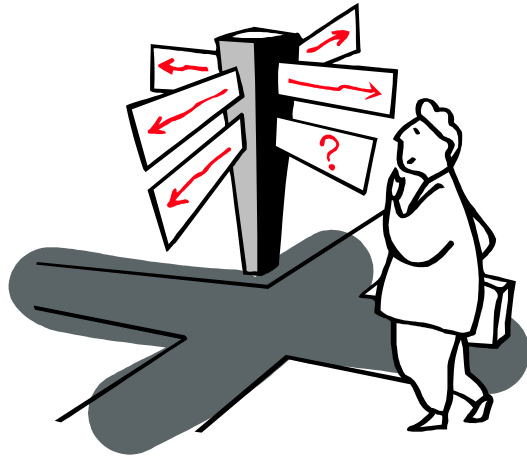
Machen Anfälle dumm?



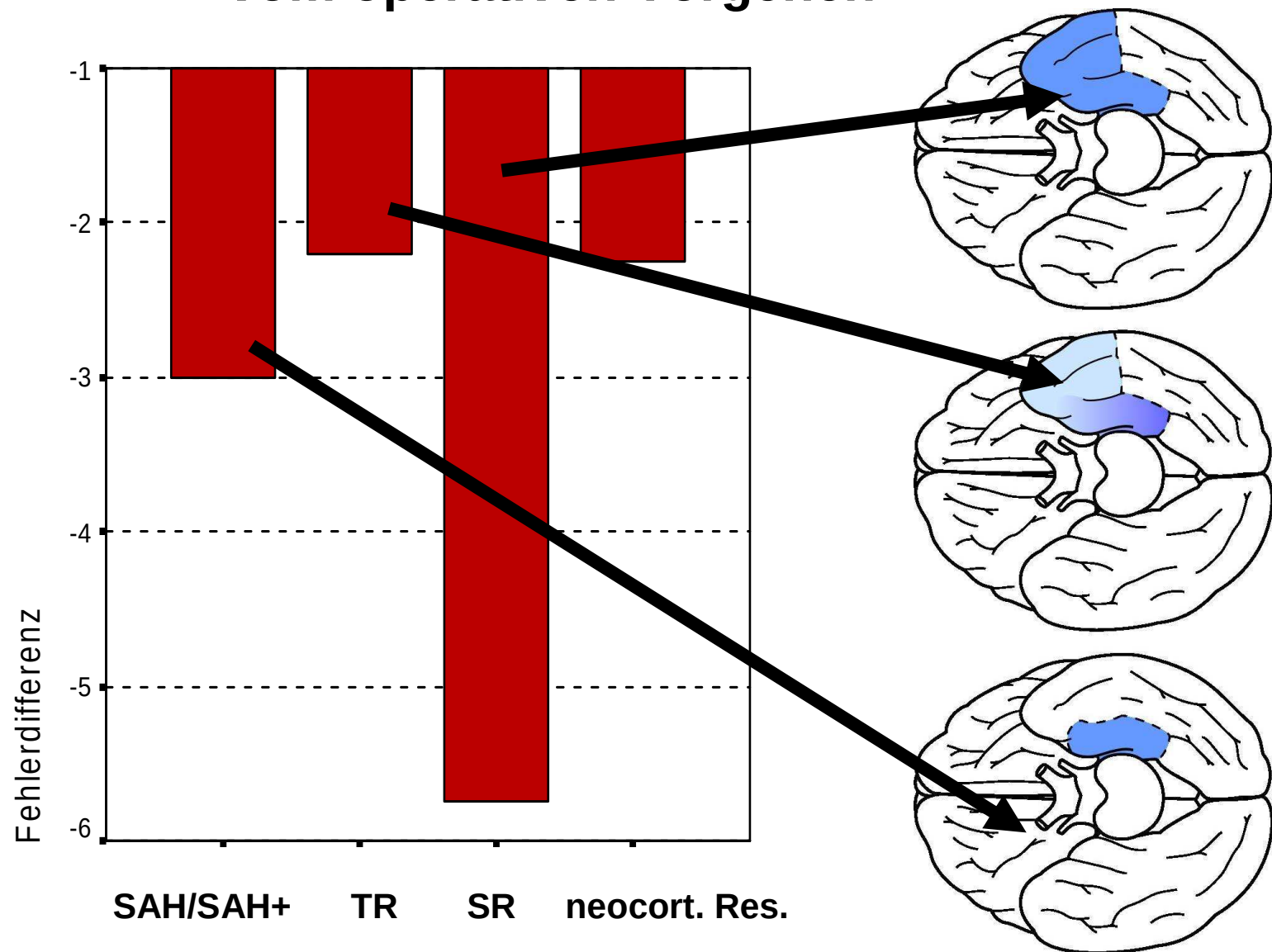
- Kleinere Anfälle, insbesondere Auren, sind auch in höherer Häufigkeit folgenlos
- Große Anfälle, die selten auftreten machen in der Regel auch keine dauerhaften Ausfälle
- Problematisch sind häufige große Anfälle über einen längeren Zeitraum



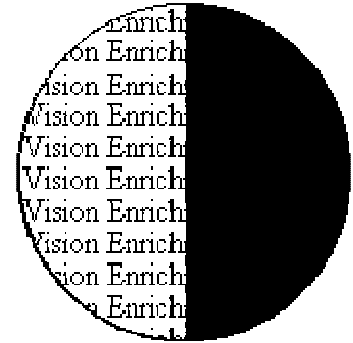
Einbußen durch Epilepsiechirurgie



L-TLE: Postoperative Benennstörungen in Abhängigkeit vom operativen Vorgehen



Andere Probleme



- Gesichtsfeldausfälle: Je nach Ausmaß klinisch bedeutsam (Fahrtauglichkeit, etc.): Abhängig von Größe und Ort der Operation
- Paresen: Oft gutes Potential zur Rückbildung, z. T. passager
- Sensibilitätsstörungen
- Aphasie: Oft gutes Potential zur Rückbildung, z. T. passager, Relevanz auch abhängig vom Beruf und dem Ausgangsniveau
- Psychiatrisch: Psychosen, Depressionen



Einbußen durch Medikamente

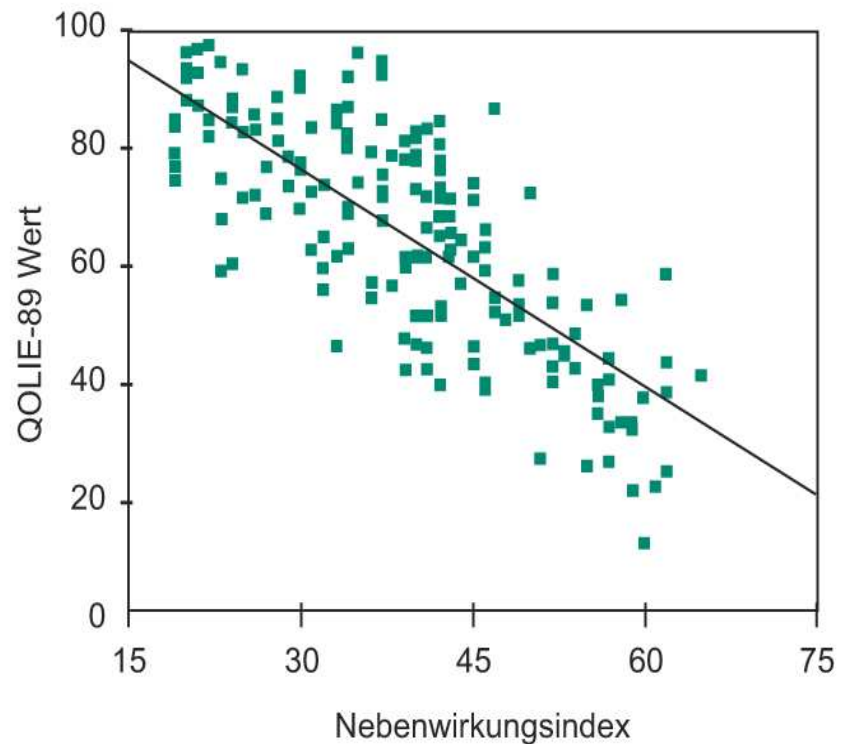
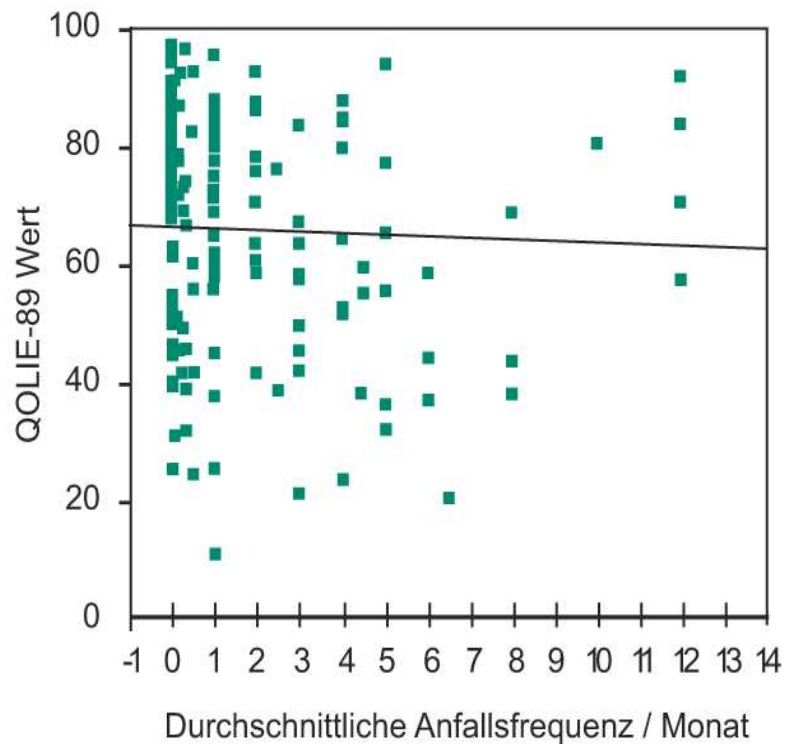
**"... as you see, he is broken down
in
appearance and is altogether in
a bad
condition. But this is better than
to
have an epilepsy.,,"**

**„...wie man sehen kann, ist er
gedämpft in seiner Erscheinung
und insgesamt in einem
schlechten Zustand. Aber das ist
besser als Anfälle zu haben.“**

**(William Alexander Hammond 1874, über
einen Patienten, der mit Brom anfallsfrei
wurde)**



Verträglichkeit und Lebensqualität



Gilliam et al., 2004

Verhalten durch verschiedene Risiken geprägt:

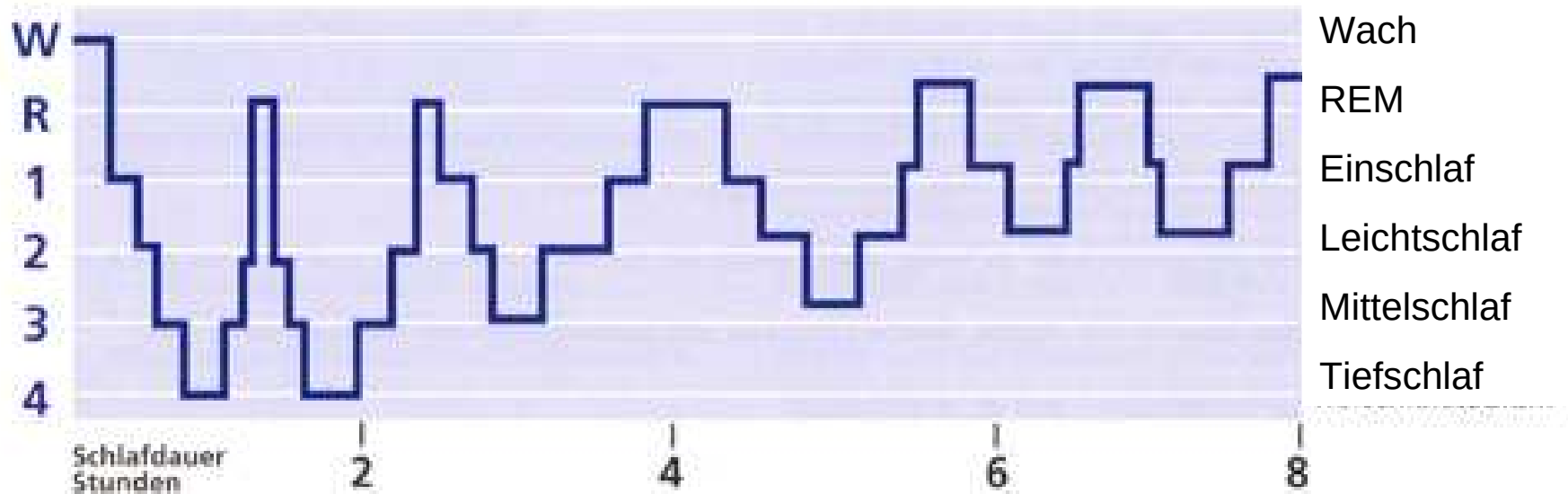
aber

nur der Risikofaktor
„Epilepsiemedikamente“
ist kurzfristig beeinflussbar !!!

Warum ist der Schlaf so wichtig und wie wird er durch Medikamente beeinflusst?

Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales

- Tiefschlaf: Stadium 3,4 -> erholsamer Schlaf
- REM-Schlaf: Traum, „Lernen“, Abspeichern von Inhalten



Schlechte Schlafqualität von Epilepsiepatienten (Meyrer et al, 2004) – ein Problem

- Patienten Epilepsieambulanz Erlangen 2002-2004
- N=375, Pittsburg sleep quality index (PSQI)
- PSQI >5 (=gestörter Schlaf): 36.7%
- PSQI >10 (=Insomnie): 13.6%
- Korrelation zu psychiatrischer Begleitsymptomatik und Anfallshäufigkeit
- De Weerd et al, 2004: Schlafstörungen bei Epilepsie 38.6% vs. Kontrollen 18%

Epilepsie und Schlaf/Müdigkeit: Wechselwirkungen

Schlafstörungen/Müdigkeit durch (schlafgebundene) Anfälle (REM↓)
Schlafstörungen/Müdigkeit durch Medikamente



Lebensqualität ↓



Schlaf als „Anfallsauslöser“ dadurch Schlafstörungen/Müdigkeit
Andere schlafassoziierte Störungen (z. B. Schlaf-Apnoe, RLS)

Einflüsse der antikonvulsiven Medikation auf Schlafqualität (Studien)

- Legros B, 2003: CBZ/LTG ohne Effekt, VPA/PHT vermindern Tiefschlaf, GBP verbessert Tiefschlaf
- Placidi F, 2004: LTG/GBP stabilisieren den Schlaf besser als CBZ
- Romigi A, 2009: PGB erhöht REM-Anteil, verbessert Schlafqualität, allerdings kein Einfluss auf Tagesmüdigkeit
- Bazil CW, 2005: LEV ohne Effekt auf Schlaf (Dauer, Latenz, REM-Latenz etc.)
- Bonanni E, 2004: TPM ohne Effekt auf Tagesmüdigkeit

Kognitiv-emotionale Nebenwirkungen von Lamotrigin vs. Carbamazepin

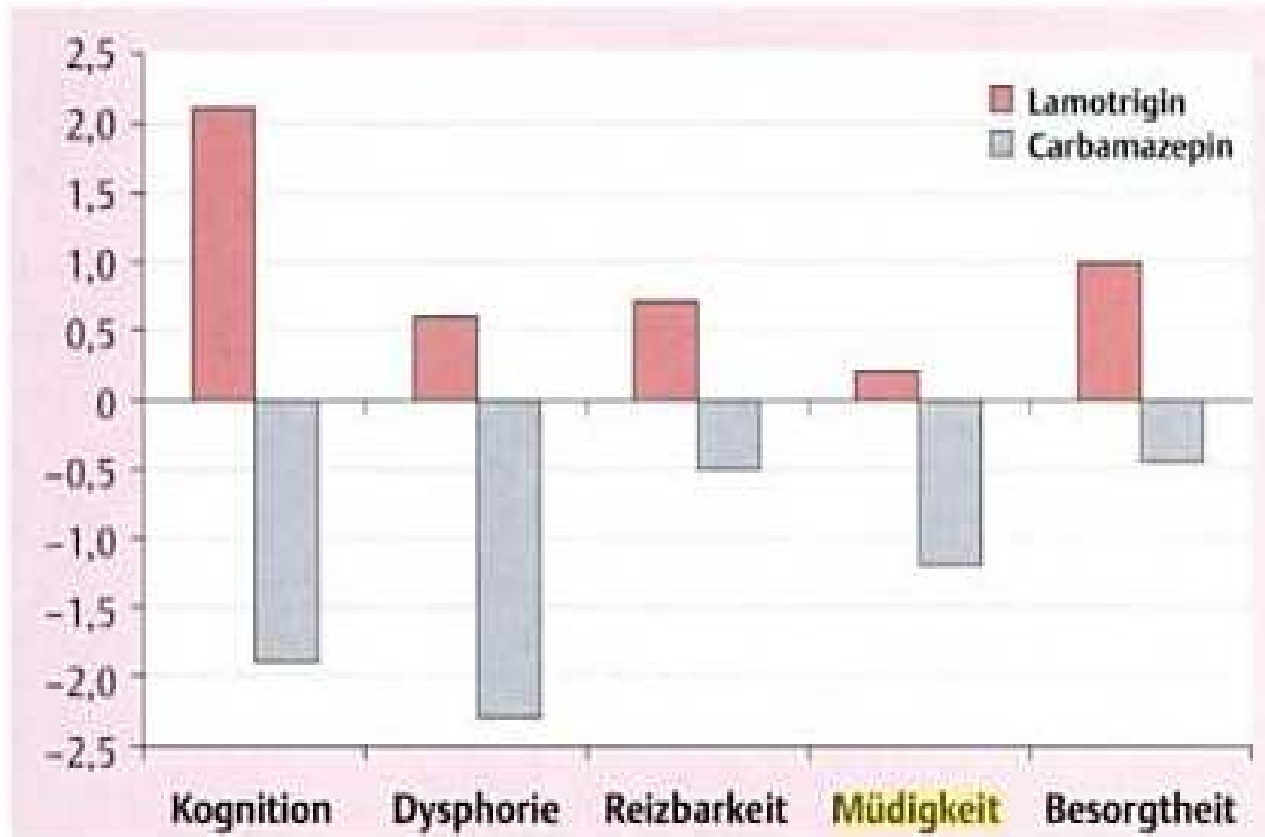
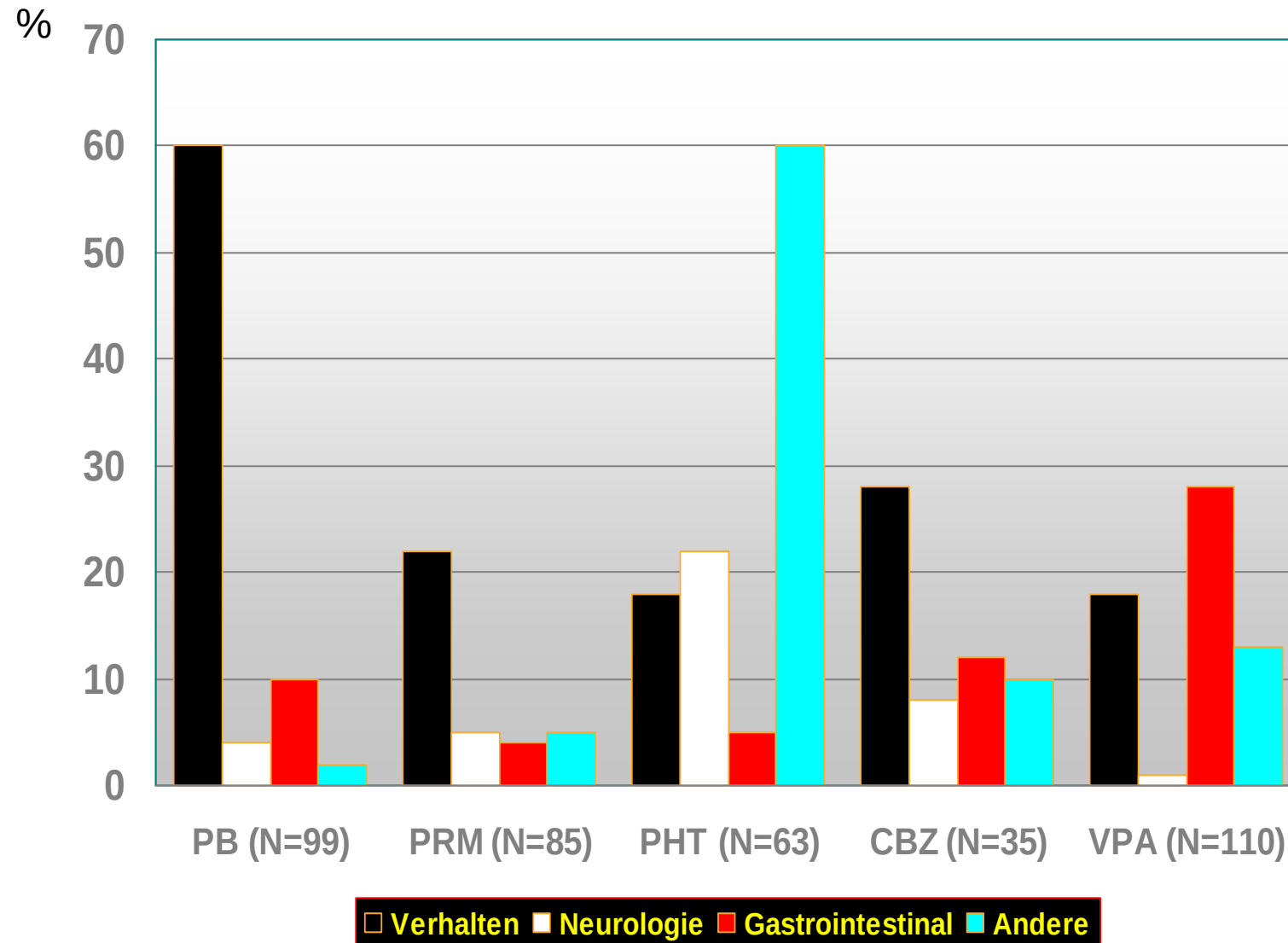


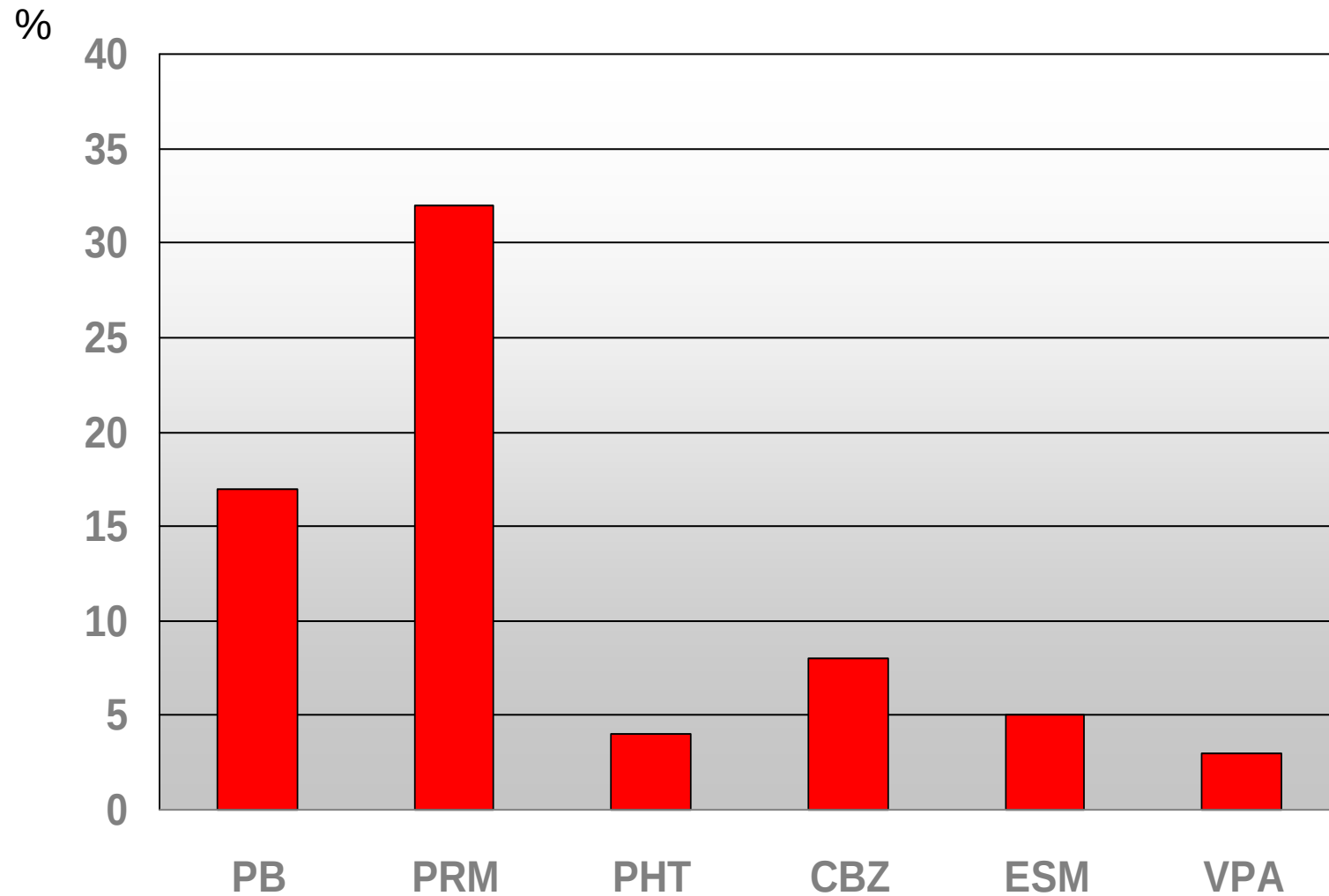
Abb. 2.4.3.1 Vergleich der Verträglichkeit einer 4-wöchigen Behandlung mit Carbamazepin oder Lamotrigin bei neu diagnostizierten Epilepsien – SEALS (Side Effect and Life Satisfaction Inventory) (Gillham et al. 1996).

Nebenwirkungsfrequenz verschiedener Antiepileptika (N=392)



(Herranz et al., 1988)

Auslass von AED aufgrund von (neuropsychologischen) NW /N=53 (trotz Anfallfreiheit)



Lamotrigin

- Untersuchungen mit Erwachsenen legen gut Verträglichkeit nahe
- i.d.R. keine prominenten Nebenwirkungen
- positive Psychotropie empirisch nicht hinreichend belegt
- empirische Befundlage bei Kindern unbefriedigend
- dito: bei Entwicklungsstörungen/GB, „Psychotropie ???“
- im vgl. zu TPM signifikant günstigeres Profil
 - Banks & Beran, 1991 Trevathan et al., 2006
 - Ettinger et al, 1998;
 - Besag, 1998
 - Gidal et al., 2000
 - Aldenkamp et al, 2003,
 - Blum et al, 2006

Oxcarbazepin

- Untersuchungen mit Erwachsenen legen gut Verträglichkeit nahe, kaum Untersuchungen mit Kindern.
- keine prominenten Nebenwirkungen
- v.a. kognitionsstützende Funktionen (siehe CBZ)
- positive Psychotropie empirisch nicht hinreichend belegt (siehe CBZ)
- empirische Befundlage bei Kindern unbefriedigend

Friis et al., 1993; Homberg et al, 2001; Aldenkamp et al, 2003; Haverkamp & Mayer, 2003 (unveröffentl.).

Levetiracetam

- Untersuchungen mit Erwachsenen legen gut Verträglichkeit nahe
- Nebenwirkungen im sozial-emotionalen Bereich (Stimmungslabilität, Aggressivität)
- geringes Risiko für kognitionsstützende Funktionen
- positive Psychotropie empirisch nicht belegt
- empirische Befundlage bei Kindern unbefriedigend: z. T. deutliche Veränderungen des sozial-emotionalen
- Cramer et al, 2000; Aldenkamp et al, 2003, Ciesielski et al, 2007

Vigabatrin

Untersuchungen sowohl mit Kindern als auch Erwachsenen legen gut Verträglichkeit nahe

- keine prominenten Nebenwirkungen in der Kognition
cave: (Gesichtsfeld !!!)
- geringes Risiko für kognitionsstützende Funktionen
- positive Psychotrophie empirisch nicht hinreichend belegt
- empirische Befundlage bei Kindern unbefriedigend
- Dimova et al, 1999; Martin et al., 1999 Russel et al, 2000; Vanhatalo et al, 2002; Aldenkamp et al, 2003, Werth et al, 2006

Gabapentin

Untersuchungen mit Erwachsenen legen gut Verträglichkeit nahe

- keine prominenten Nebenwirkungen
- geringes Risiko für kognitionsstützende Funktionen
- positive Psychotropie empirisch nicht hinreichend belegt
- empirische Befundlage bei Kindern unbefriedigend
- Martin et al., 1999; Aldenkamp et al, 2003,

Topiramat

Untersuchungen mit Erwachsenen belegen hohe Nebenwirkungsrate (auch bei Vergleichsstudien: GBT/ LTG, TGB: cave VPA !!)

- Einschränkungen der kognitionsstützenden Funktionen, exekutive (frontale) Funktionen, sprachlicher Leistungen wie auch (Wortflüssigkeit), der Merkfähigkeit.
- spezifisches Nebenwirkungsspektrum (idiosynkratisch !!!), keine Korrelation zur Dosis !
- empirische Befundlage bei Kindern unbefriedigend, aber relativ „gut“ gegenüber anderen AED
- Retentionsrate durch NW bestimmt

• Gerber et al, 2000; Omrod et al., 2001; Tatum et al, 2001 Huppertz et al, 2001 ; Aicardi, 2000; Aldenkamp et al, 2003, Meador et al., 2003; Reith et al, 2003; Salinsky et al., 2005, Kockelmann 2007

Risikopatienten

- Hirnschädigungen:
Entwicklungsstörungen / Verhaltensstörungen
- früher Beginn der Epilepsie
- Mehrere Medikamente
- lange Dauer der Therapie

Bennet et al, 1983; Harbord, MG., 2000;

Wohin kann ich mich wenden?

Und was ist zu tun?

- Auf jeden Fall an den behandelnden Arzt
- Ggf. Weiterleitung an Epilepsiespezialisten
- Neuropsychologische Untersuchung
- Anpassung der Medikamente
- Ggf. Reha mit neuropsychologisch/epileptologischem Schwerpunkt



Neuropsychologische Ausfälle



-sind oft durch mehrere Faktoren bedingt
- ... sollten erfragt oder es sollte nach ihnen gesucht werden .
- ...können die Lebensqualität stärker beeinflussen als Anfälle
- ...sind häufig bei bestimmten Medikamenten, vor allem Topiramat
- ..sind z. T. durch eine Anpassung der Medikation zu beeinflussen