

Door: Florian Bremm (florian4291@gmx.de), neuropsychologie^{1,3}, Philip Grewe, neuropsychologie¹, Christian Bien, neurologie¹, Marc Hendriks, neuropsychologie^{2,3}

¹Epilepsiecentrum Bethel, Bielefeld (Duitsland), ²Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/Maastricht UMC+, Heeze/Maastricht, ³Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud Universiteit, Nijmegen.

Verbaal geheugen en executief functioneren voor en na epilepsiechirurgie

Neuropsychologisch onderzoek neemt een belangrijke plaats in binnen het klinisch-diagnostische proces voorafgaand aan en na epilepsiechirurgie. Preoperatief staat de vraag naar de lokalisatie van het epileptische focus en het inschatten van postoperatieve cognitieve effecten en risico's centraal. Postoperatief is het van belang om de eventuele cognitieve effecten te objectiveren. In deze bijdrage worden de resultaten van een retrospectief onderzoek beschreven naar de impact van een temporaal- en frontaalkwabresectie op cognitie.

Het resultaat van een recente meta-analyse van de effectiviteit van een neurochirurgische ingreep bij patiënten met een focale epilepsie was dat 65% van 16.000 geopereerde patiënten aanvalsvrij werd na een dergelijke ingreep (West et al., 2015). Naast aanvalsreductie is het echter voor de patiënt belangrijk dat de operatie geen cognitieve beperkingen of gedragsproblemen tot gevolg heeft. Een prechirurgisch neuropsychologisch onderzoek (NPO) draagt bij aan de hypothese over de lokalisatie van het epileptische focus én voorspelt op basis van dit onderzoek wat de cognitieve effecten van een operatie kunnen zijn (Hendriks, 2012). Ná de operatie wordt op basis van herhaling van het NPO de mogelijke cognitieve verandering van een patiënt onderzocht.

Cognitieve studies concentreren zich voornamelijk op de groep patiënten met een focale temporaalkwabepilepsie. Onderzoek toont aan dat deze patiënten beperkingen hebben ten aanzien van het werk- en het langetermijngeheugen, de visuospatiële capaciteiten, het executief functioneren, de taalvaardigheden en de intelligentie (Helmstaedter et al. 2006; Hermann et al., 2007). Na een epilepsiechirurgische ingreep presteren deze patiënten slechter bij het uitvoeren van cognitieve taken die samenhangen met het functioneren van de temporaalkwab, terwijl de prestatie bij het uitvoeren van taken die verband houden met het functioneren van de frontaalkwab verbeteren (bijvoorbeeld executief functioneren en motorische coördinatie; Helmstaedter et al., 1998).

Voor patiënten met frontaalkwabepilepsie worden prechirurgisch beperkingen van het executieve functioneren en het werkgeheugen beschreven (Patrikelis et al., 2009), maar ook het langetermijngeheugen kan aangetast zijn

(Centeno et al., 2010). Patiënten met een temporaalkwabepilepsie en patiënten met een frontaalkwabepilepsie hebben allebei cognitieve beperkingen vóór een operatie en een gedeeltelijk onduidelijke ontwikkeling ná een operatie. Daarom werden in deze studie de pre- en postoperatieve cognitieve profielen van de twee patiëntengroepen op neuropsychologische testen die het verbaal geheugen en het executief functioneren meten met elkaar vergeleken. Er werd verwacht dat, in vergelijking met patiënten met temporaalkwabepilepsie, patiënten met frontaalkwabepilepsie slechter zouden presteren op specifieke verbale geheugenfuncties, te weten werkgeheugen en de mate van ontvankelijkheid van verbale afleiding (te weten interferentiegevoeligheid en aantal perseveraties). Verder werd verwacht dat patiënten met frontaalkwabepilepsie slechter presteren dan patiënten met temporaalkwabepilepsie bij het uitvoeren van een taak die de executieve functies in kaart brengt. Er werd bovendien nagegaan wat het percentage patiënten was dat na de operatie klinisch substantieel verbeterde of verslechterde.

Studie-opzet

Er werden 303 patiënten van zestien jaar of ouder geselecteerd die in de periode tussen 2003 en 2018 opgenomen waren voor zowel het pre-chirurgische (één week voor operatie) als ook het post-chirurgische NPO (zes maanden na operatie) in het epilepsiecentrum Bethel in Bielefeld. De gegevens uit deze periode werden retrospectief geanalyseerd. Van de 303 patiënten hadden er 109 een epileptisch focus in de frontaalkwab, van wie 44% in de taal-dominante hemisfeer. 194 patiënten hadden een epileptisch focus in de temporaalkwab, van wie 46% in de taal-

dominante hemisfeer. De twee patiëntengroepen werden gematcht op basis van opleidingsniveau, duur van de epilepsie en leeftijd ten tijde van het pre-chirurgische neuropsychologisch onderzoek. Na zes maanden *follow-up* waren respectievelijk 55,1% en 72,6% van de frontaalkwab- en temporaalkwabpatiënten aanvalsvrij (Engel classificatie 1A en 1B).

Alle patiënten ondergingen pre- en postchirurgisch een uitgebreid NPO naar alle relevante cognitieve domeinen. In deze studie werden echter alleen de prestaties op de *Verbal Learning and Memory Test* (VLMT; Helmstaedter et al., 2001) en de *Delis-Kaplan Executive Function System Trail Making Test* (D-KEFS TMT; Delis et al., 2001) geanalyseerd. De VLMT is een test die verschillende componenten van het verbale geheugen meet en met de D-KEFS TMT wordt het executief functioneren van patiënten in kaart gebracht.

Resultaten

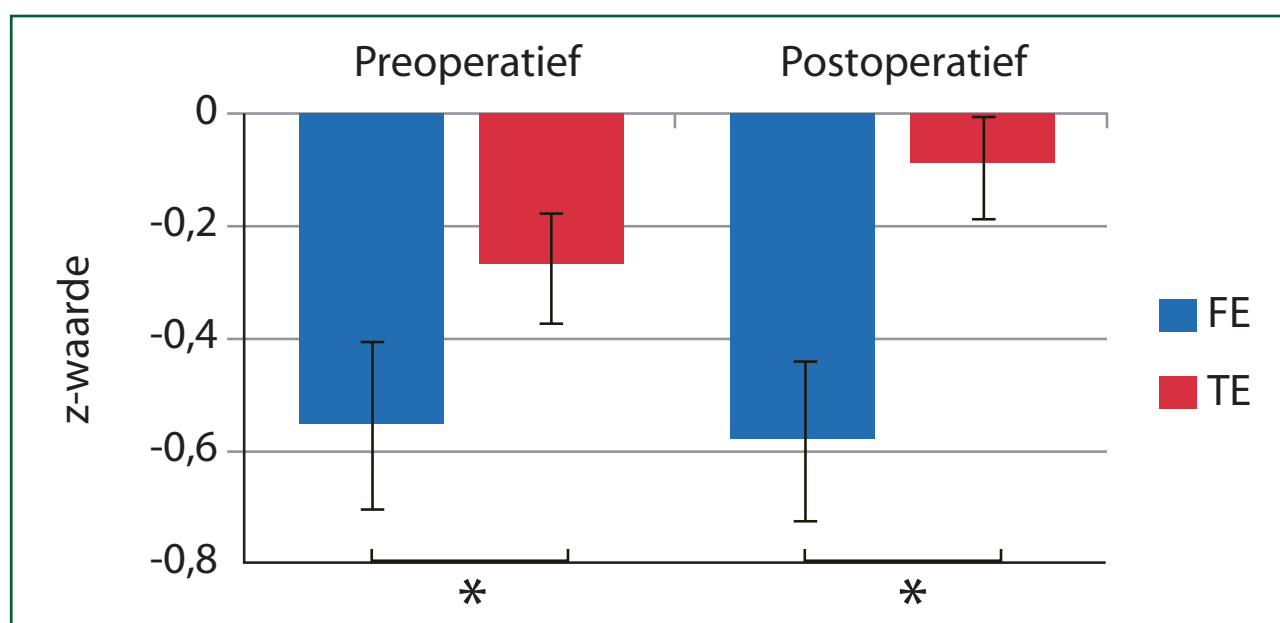
Preoperatief werden er geen significante verschillen tussen de twee patiëntengroepen gevonden op de geselecteerde maten van de VLMT. De frontaalkwabpatiënten presteerden echter slechter dan de temporaalkwabpatiënten voor wat betreft het executief functioneren (D-KEFS TMT; figuur 1). Patiënten met een epileptisch focus in de taal-dominante hemisfeer bleken meer interferentiegevoelig te zijn en een slechter verbaal langetermijngeheugen te hebben dan patiënten met een epileptisch focus in de niet taal-dominante hemisfeer (figuur 2). De lateralisatie had echter geen effect op het executief functioneren, gemeten door de DKEFS TMT. Dit resultaat was onafhankelijk van de lokalisatie van het epileptisch focus in respectievelijk de frontaal- of temporaalkwab.

Er werd postoperatief geen verschil gevonden van de afhankelijke variabelen tussen aanvalsvrije en niet-aanvalsvrije patiënten. Er waren geen verschillen tussen de frontaalkwab- en temporaalkwab-patiënten ten aanzien van de ontwikkeling van de pre- en postoperatieve scores. Bij patiënten met een taal-dominant gelokaliseerd epileptisch focus bleek echter dat na de operatie het verbale werkgeheugen en de verbale recognitie (*cued* auditieve herkenning) verslechterden, terwijl patiënten met een epileptisch focus in de niet taal-dominante hemisfeer op deze maten juist verbeterden (figuur 3). De prestaties van de patiënten met een frontaalkwabepilepsie bleven in vergelijking met de patiënten met een temporaalkwabepilepsie op de maat voor executief functioneren onveranderd zwak (zie figuur 1).

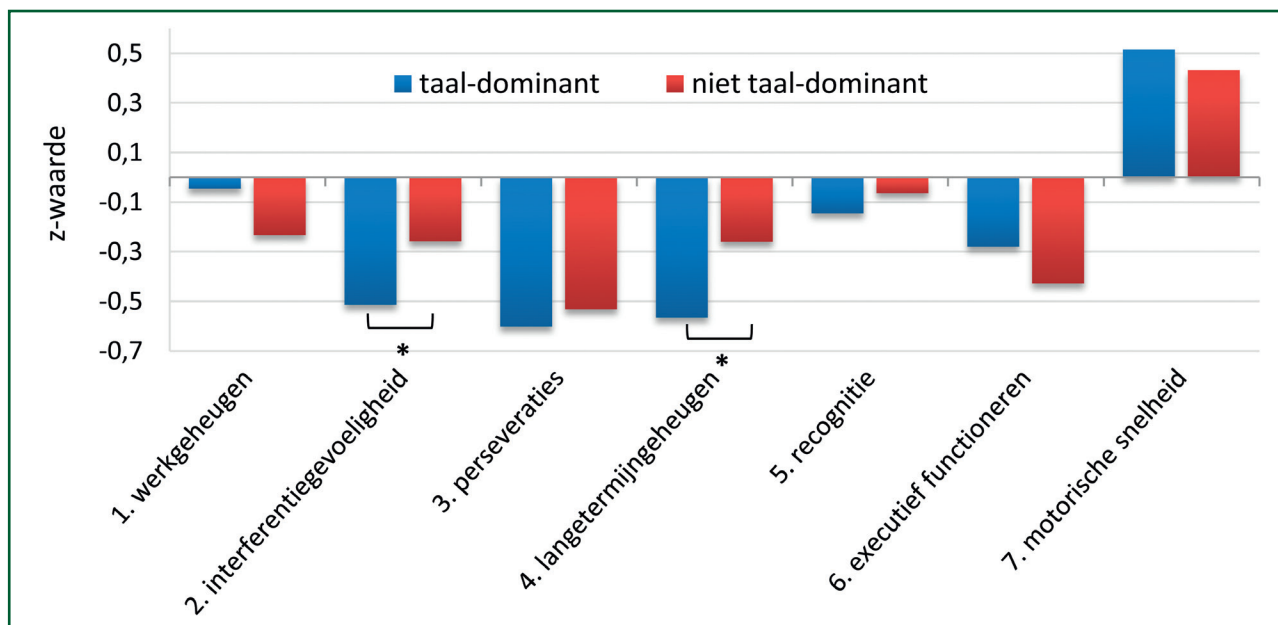
Discussie

Het doel van deze studie was om pre- en postoperatieve cognitieve verschillen tussen patiënten met frontaal- en temporaalkwabepilepsie te identificeren. De resultaten tonen aan dat patiënten met frontaalkwabepilepsie slechter presteren dan patiënten met een temporaalkwabepilepsie wat betreft hun executief functioneren. Het onderzoeken van executieve functies in het neuropsychologisch onderzoek is dan ook van diagnostische waarde voor het differentiëren tussen temporaal- en frontaalkwabepilepsiepatiënten.

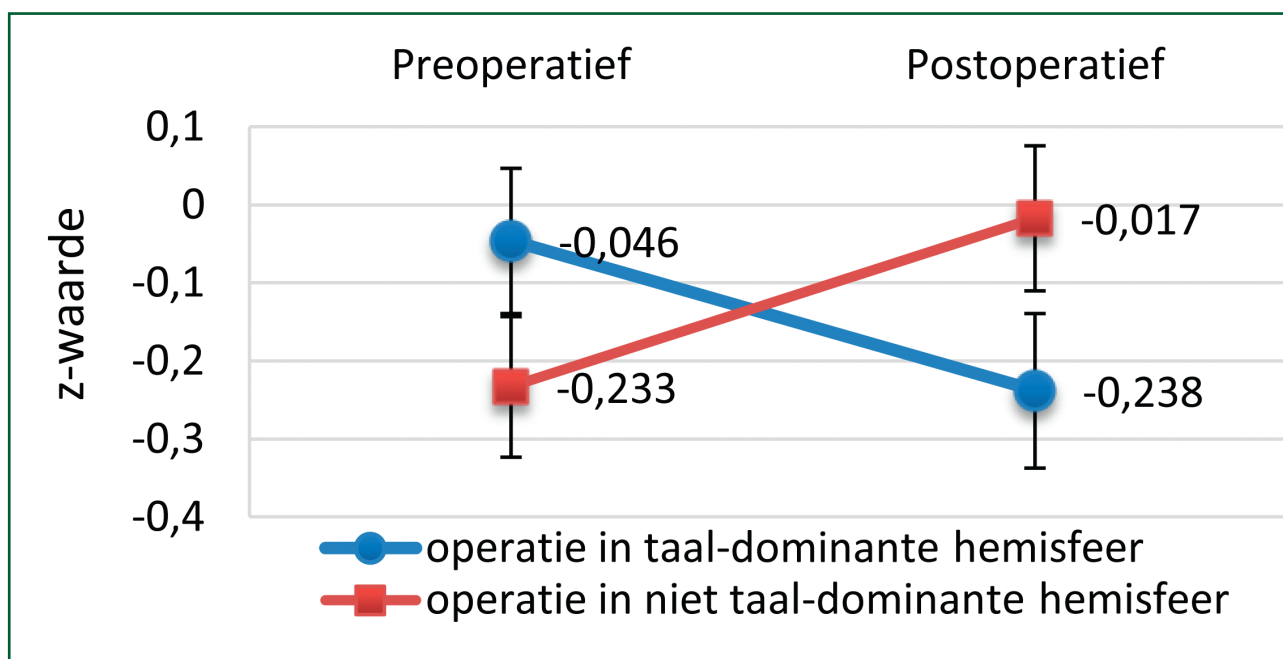
Specifieke maten van het verbaal geheugen blijken echter niet sensitief genoeg te zijn om een betrouwbaar onderscheid te maken tussen de twee patiëntengroepen. Er is geen significant verschil in prestatie voor de VLMT tussen de twee groepen. Dit geldt ook voor het verschil tussen



Figuur 1 Pre- en postoperatieve groepsverschillen op de taak voor executieve functies (DKEFS TMT). Error-balken representeren standaardafwijkingen. [FE = frontaalkwabepilepsie; TE = temporaalkwabepilepsie.]



Figuur 2 Preoperatieve verschillen tussen patiënten met taal-dominant en niet taal-dominant epileptisch focus op de variabelen van de VLMT (1-5) en de D-KEFS TMT (6-7).



Figuur 3 Pre- en postoperatief werkgeheugen in relatie tot resectiezijde.

pre- en postoperatieve verbale geheugenfuncties. Een verklaring hiervoor kan zijn dat er neurale netwerken binnen de frontale én temporale gebieden verantwoordelijk zijn voor de prestaties voor de VLMT. De spreiding van epileptische activiteit van temporale naar frontale gebieden via deze netwerken zou bij frontaalkwab-epilepsiepatiënten atypische cognitieve symptomen kunnen veroorzaken, die doorgaans geassocieerd zijn met temporaal disfunctioneren. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat de groep patiënten met een frontaalkwabepilepsie te heterogeen was ten aanzien van de lokalisatie van het epileptische focus. Het is daarom aan te raden om in de toekomst een

algemeen geldige subgroepclassificatie voor het onderzoeken van frontaalkwabepilepsiepatiënten toe te passen. Zowel voor de preoperatieve prestaties als ook voor het verschil in pre- en postoperatieve prestaties voor de VLMT lijkt de lateralisatie van het epileptische focus van groter belang te zijn dan de lokalisatie van het epileptische focus voor het verklaren van de verbale geheugentekorten. De individuele analyse (tabel 1) toont aan dat er, naast een risico op cognitieve achteruitgang na de operatie, evenzo de kans bestaat op significante verbeteringen. Dit was in het bijzonder het geval voor de frontaalkwabepilepsiepatiënten die geopereerd werden in de niet taal-dominante

	VLMT					D-KEFS TMT	
	WG	IG	PE	LTG	REC	EF	MS
FE taal-dominant							
slechter op T1 (T2)	10% (15%)	25% (18%)	35% (33%)	25% (15%)	20% (18%)	31% (38%)	14% (6%)
verandering T1→T2	25% ↓ 10% ↑	13% ↓ 35% ↑	10% ↓ 8% ↑	8% ↓ 26% ↑	17% ↓ 11% ↑	10% ↓ 14% ↑	3% ↓ 6% ↑
FE niet taal-dominant							
slechter op T1 (T2)	19% (25%)	14% (33%)	25% (18%)	14% (19%)	25% (26%)	28% (40%)	2% (3%)
verandering T1→T2	13% ↓ 13% ↑	23% ↓ 21% ↑	9% ↓ 14% ↑	21% ↓ 26% ↑	15% ↓ 4% ↑	14% ↓ 14% ↑	5% ↓ 5% ↑
TE taal-dominant							
slechter op T1 (T2)	20% (30%)	40% (42%)	36% (21%)	33% (39%)	26% (39%)	25% (14%)	6% (4%)
verandering T1→T2	26% ↓ 14% ↑	21% ↓ 23% ↑	10% ↓ 17% ↑	22% ↓ 17% ↑	23% ↓ 6% ↑	5% ↓ 12% ↑	2% ↓ 6% ↑
TE niet taal-dominant							
slechter op T1 (T2)	20% (15%)	25% (16%)	28% (31%)	23% (13%)	23% (19%)	28% (20%)	11% (4%)
verandering T1→T2	8% ↓ 30% ↑	16% ↓ 24% ↑	13% ↓ 9% ↑	13% ↓ 26% ↑	13% ↓ 20% ↑	14% ↓ 17% ↑	7% ↓ 11% ↑
FE totaal							
slechter op T1 (T2)	15% (21%)	19% (26%)	30% (25%)	19% (17%)	23% (22%)	29% (39%)	8% (4%)
verandering T1→T2	18% ↓ 12% ↑	18% ↓ 28% ↑	10% ↓ 11% ↑	15% ↓ 26% ↑	16% ↓ 7% ↑	12% ↓ 14% ↑	4% ↓ 6% ↑
TE totaal							
slechter op T1 (T2)	20% (22%)	32% (28%)	32% (26%)	28% (25%)	24% (28%)	27% (17%)	9% (4%)
verandering T1→T2	16% ↓ 23% ↑	18% ↓ 24% ↑	12% ↓ 13% ↑	17% ↓ 22% ↑	18% ↓ 14% ↑	10% ↓ 15% ↑	5% ↓ 9% ↑

Tabel 1 Percentages van pre- (T1) en postoperatieve belemmering (T2) worden weergegeven per groep en zijde van het epileptisch focus. Percentages van significante individuele veranderingen van pre- naar postoperatief onderzoek zijn aangegeven met een pijl naar beneden (verslechtering) of boven (verbetering). FE = frontaalkwabepilepsie; TE = temporaalkwabepilepsie; VLMT = Verbal Learning and Memory Tests; D-KEFS TMT = Delis-Kaplan Executive Function System Trail Making Test; WG = werkgeheugen; IG = interferentiegevoeligheid; PE = perseveraties; LTG = langetermijngeheugen; REC = recognitie; EF = executief functioneren; MS = motorische snelheid.

hemisfeer. Maar zelfs voor temporaalkwabepilepsie-patiënten bij wie de ingreep plaatsvindt in de taal-dominante hemisfeer is er kans op verbetering. Het is verder noemenswaardig dat 54 tot 81% van de patiënten met frontaalkwabepilepsie en 58 tot 75% van de patiënten met temporaalkwabepilepsie cognitief stabiel bleven na de operatie.

Conclusie

De bevindingen van deze studie tonen aan dat een epilepsiechirurgische ingreep voor patiënten met refractaire epilepsie een aanzienlijk behandel-effect kan hebben, niet alleen voor wat betreft het reduceren van aanvallen, maar ook ten aanzien van hun cognitief functioneren. Er is daarom naar onze mening voldoende basis om samen met de patiënt en andere betrokkenen vanuit cognitieve argumenten een gedifferentieerde afweging te maken om te komen tot het besluit wel of niet te opereren.

Referenties

- Centeno M, Thompson PJ, Koeppe MJ et al. (2010) Memory in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*. 91:123-132. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2010.07.017.
- Delis DC, Kaplan E, Kramer JH (2001) *Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS) examiner's manual*.

- The Psychological Corporation, San Antonio.
- Helmstaedter C, Kockelmann E (2006) Cognitive outcomes in patients with chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 47:96-98.
- Helmstaedter C, Gleißner U, Zentner J et al. (1998) Neuropsychological consequences of epilepsy surgery in frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*. 7:681-689. doi: 10.1016/S0028-3932(97)00118-8.
- Helmstaedter C, Lendt M, Lux S (2001) VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, Manual. Beltz Test GmbH, Göttingen.
- Hendriks M (2012) Cognitieve veranderingen na epilepsiechirurgie. *Epilepsie*. 3:26-30.
- Hermann B, Seidenberg M, Lee EJ et al. (2007) Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 13:12-20. doi: 10.1017/S135561770707004X.
- Patrikelis P, Angelakis E, Gatzonis S (2009) Neurocognitive and behavioral functioning in frontal lobe epilepsy: A review. *Epilepsy & Behavior*. 14:19-26. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.09.013.
- West S, Nolan SJ, Cotton J et al. (2015) Surgery for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 7:1-184. doi: 10.1002/14651858.CD010541.pub2.