

## Artikel

# Pre- en postoperatief verbaal geheugen en executief functioneren bij frontaal- en temporaalkwabepilepsie

Florian J. Bremm · Philip Grewe · Christian G. Bien · Marc P. H. Hendriks

### Samenvatting

Uit recente studies blijkt dat bij epilepsiechirurgie vanwege frontaalkwabepilepsie (FE) en temporaalkwabepilepsie (TE) de cognitieve gevolgen pre- en postoperatief deels overeenstemmen. De vraag is in hoeverre FE- en TE-patiënten kunnen worden gedifferentieerd op basis van hun verbale geheugen- en executieve functies. Om dit na te gaan, zijn in een retrospectieve analyse de pre- en postoperatieve neuropsychologische data met betrekking tot het verbale geheugen en de executieve functies geanalyseerd bij een steekproef van 303 patiënten (FE:  $n = 109$  vs. TE:  $n = 194$ ). De resultaten laten zien dat FE-patiënten preoperatief significant slechter presteerden dan TE-patiënten wat betreft het executief functioneren; er was echter geen significant verschil tussen de verbale geheugenprestaties van beide groepen. Ook was er geen verschil in postoperatief verloop. Rekening houdend met de lateralisatie van het epileptisch focus werd echter gevonden dat patiënten met een epileptisch focus in de taaldominante hemisfeer preoperatief significant lagere verbale geheugenprestaties hadden en postoperatief sterker achteruitgingen dan patiënten met een epileptisch focus in de niet-taaldominante hemisfeer. Wij concluderen dat de lateralisatie van het epileptisch focus van groter belang is dan de lokalisatie van het epileptisch focus voor het verklaren van de pre- en postoperatieve verbale geheugentekorten. Onderzoek van de executieve functies lijkt diagnostische waarde te hebben voor het differentiëren tussen FE- en TE-patiënten.

**Trefwoorden** neuropsychologie · epilepsiechirurgie · frontaalkwabepilepsie · temporaalkwabepilepsie · verbaal geheugen · executieve functies

### Inleiding

Epilepsiechirurgie heeft zich de laatste decennia ontwikkeld tot de standaardbehandeling voor patiënten met medicamenteus onvoldoende behandelbare epi-

---

F. J. Bremm (✉) · P. Grewe · C. G. Bien  
Epilepsiecentrum Bethel, Bielefeld, Duitsland  
e-mail: florian4291@gmx.de

M. P. H. Hendriks  
Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour,  
Radboud Universiteit, Nijmegen, Nederland

<https://doi.org/10.1007/s12474-019-00222-6>

Published online: 20 May 2019

leptische aanvallen. De effectiviteit van een neurochirurgische ingreep bij patiënten met een focale epilepsie is aangetoond. Uit een recente meta-analyse wordt geconcludeerd dat 65 % van 16.000 geopereerde patiënten na een dergelijke ingreep aanvalsvrij werd [1]. De resultaten bij temporale resecties zijn doorgaans gunstiger dan extratemporale ingrepen van de frontaal- en pariëtaalkwab. Behalve een behoorlijke kans op aanvalsreductie is het echter voor de patiënt belangrijk dat de operatie geen cognitieve beperkingen of gedrags- en emotionele problemen tot gevolg heeft. Over deze consequenties is de literatuur minder conclusief.

Tot nu toe concentreren de cognitieve studies zich voornamelijk op de groep patiënten met een focale temporaalkwabepilepsie (TE) [2–4]. Het blijkt dat deze groep patiënten ná een neurochirurgische ingreep vanwege epilepsie slechter presteert dan voor de ingreep op cognitieve taken die samenhangen met het functioneren van de temporaalkwab, zoals geheugen- en taalfuncties [5, 6]. Daarentegen lijkt de prestatie bij het uitvoeren van taken die verband houden met het functioneren van de frontaalkwab te verbeteren (bijvoorbeeld executief functioneren, aandacht, kortetermijngeheugen, en motorische coördinatie) [6, 7].

Studies die zich concentreren op het prechirurgisch cognitief functioneren van patiënten met frontaalkwabepilepsie (FE) in vergelijking met gezonde controles, beschrijven voornamelijk beperkingen van het executief functioneren, zoals een verminderde conceptformatie en responsinhibitie, beperkingen in de verbale en non-verbale vloeiendheid, geringe anticipatie en planning, en moeilijkheden met de interpretatie van spreekwoorden [4, 8–11]. Sommige studies rapporteren ook tekorten in het werkgeheugen, de snelheid van informatieverwerking, aandacht en motorische coördinatie [8, 12]. Beperkingen in het langetermijngeheugen werden ook gevonden [13–15], maar vaak hebben deze studies relatief kleine steekproeven, zodat er geen duidelijke conclusies kunnen worden getrokken.

Er is weinig onderzoek uitgevoerd naar het cognitief functioneren van FE-patiënten na epilepsiechirurgie en de bevindingen zijn relatief inconsistent. Zo rapporteerden Sarkis en collega's een postchirurgische achteruitgang in de verbale vloeiendheid, vooral bij patiënten die in de linkerhemisfeer werden geopereerd [16]. Helmstaedter en collega's concludeerden dat postoperatief de prestaties van FE-patiënten verslechterden op taken die aandacht, motorische coördinatie en psychomotorische snelheid meten, maar dat ze verbeterden op taken die het werkgeheugen meten [7]. Zij vonden in hun steekproef echter geen lateralisatie-effecten. Een recente studie uit Zweden vond zelfs helemaal geen cognitieve effecten na frontaalkwabresecties op groepsniveau [17]. De reden voor deze uiteenlopende resultaten is mogelijk gelegen in de methodische verschillen tussen de studies wat betreft de onderzoeksintervallen, controlegroepen, toegepaste neuropsychologische methodieken en steekproefgrootte. Het is daarom raadzaam om conclusies over de cognitieve effecten van frontaalkwabresecties met meer voorzichtigheid te trekken dan in vergelijking met conclusies over de cognitieve effecten van temporaalkwabresecties.

Wij hebben de pre- en postoperatieve cognitieve profielen van TE- en FE-patiënten onderzocht met neuropsychologische tests die het verbaal geheugen en het executief functioneren meten, omdat de preoperatieve cognitieve beperkingen bij beide patiëntengroepen lijken te overlappen en de postoperatieve cognitieve ef-

fecten bij FE-patiënten onduidelijk lijken te zijn. Het doel van deze studie is dan ook om te onderzoeken of het mogelijk is op basis van de potentieel verschillende cognitieve profielen tussen de twee groepen, een diagnostische uitspraak te doen over de lokalisatie van het epileptisch focus. Bovendien beoogt deze studie, zowel op groeps- als op individueel niveau, de postoperatieve cognitieve consequenties bij FE- en TE-patiënten in kaart te brengen.

De verwachting is dat, in vergelijking met patiënten met TE, FE-patiënten preoperatief slechter presteren op 'frontale' maten van het verbale geheugen, te weten het werkgeheugen en de mate van ontvankelijkheid voor verbale afleiding (d.w.z. interferentiegevoeligheid en het aantal perseveraties) en tests van het executief functioneren, maar beter zullen presteren op 'temporale' maten van het verbale geheugen, te weten langetermijngeheugen en langetermijnrecognitie. Op basis van sommige outcome-studies wordt bovendien verwacht dat de prestaties van FE-patiënten op 'frontale' maten verslechteren, maar op 'temporale' maten na frontaalkwabresectie zullen verbeteren [5–7]. Bij de TE-patiënten wordt een omgekeerd profiel verwacht: de 'frontale' variabelen nemen toe, en de 'temporale' verminderen postoperatief. Ten slotte wordt verwacht dat deze effecten het duidelijkst zullen zijn in de groep patiënten bij wie het epileptisch focus en de resectie in de taaldominante hemisfeer is gesitueerd, omdat deze studie zich vooral op *verbale* geheugenfuncties concentreert [16].

## Methodie

### Patiënten

Er werden 303 patiënten van zestien jaar of ouder geselecteerd die in de periode tussen 2003 en 2018 opgenomen waren voor zowel het prechirurgisch als ook het postchirurgisch neuropsychologisch onderzoek (zes maanden na de operatie) in het epilepsiecentrum Bethel in Bielefeld, Duitsland [18, 19]. Van de 303 patiënten hadden 109 een epileptisch focus in de frontaalkwab, van wie 44% in de taaldominante hemisfeer. 194 patiënten hadden een epileptisch focus in de temporaalkwab, van wie 46% in de taaldominante hemisfeer. Taallateralisatie werd vastgesteld door middel van fMRI-metingen en de Wada-test [20]. De twee patiëntengroepen werden gematched op basis van opleidingsniveau, duur van de epilepsie en leeftijd ten tijde van het prechirurgisch neuropsychologisch onderzoek. Postoperatief waren na zes maanden follow-up, respectievelijk 55,1% en 72,6% van de FE- en TE-patiënten aanvalsvrij. De dropout van pre- naar postoperatief onderzoek was 6,3%. Voor verdere medische en demografische gegevens, zie tab. 1.

**Tabel 1** Medische en demografische gegevens van patiënten met frontaalkwabepilepsie (FE) of temporaalkwabepilepsie (TE)

variabelen		FE-patiënten <sup>a</sup> (n = 109)	TE-patiënten <sup>a</sup> (n = 194)
sekses	vrouwelijk (%)	44,0	50,5
leeftijd preoperatief onderzoek (jaren)	mean (SD)	32,3 (11,7)	33,4 (11,2)
leeftijd diagnose epilepsie (jaren)	mean (SD)	13,0 (11,3)	17,1 (11,4)
duur epilepsie (jaren tot operatie)	mean (SD)	19,8 (12,6)	16,3 (10,2)
<i>opleidingsniveau:</i>	<i>n (%)</i>		
– vwo/havo		24 (22,3)	42 (21,6)
– mavo		32 (29,4)	64 (33,0)
– lbo/vbo		32 (29,4)	60 (30,9)
– geen diploma		8 (7,5)	10 (5,5)
– ivbo		11 (10,3)	15 (8,0)
– nog schoolgaand		1 (1,1)	2 (1,0)
zijde focus/ingreep	taaldominant (%)	44,0	46,4
<i>etiologie:</i>	<i>n (%)</i>		
– tumor <sup>b</sup>		24 (22,0)	38 (19,6)
– mesiale temporale sclerose			111 (57,2)
– corticale aanlegstoornis		71 (65,1)	5 (2,6)
– facomatose			2 (1,0)
– vasculair		5 (4,6)	10 (5,2)
– encefalitis		3 (2,8)	3 (1,5)
– litteken		4 (3,7)	3 (1,5)
– zonder laesie		2 (1,8)	22 (11,4)
resultaat ingreep	aanvalsvrij (%)	55,1	72,6

<sup>a</sup> Patiëntengroepen werden gematcht op basis van opleidingsniveau, duur van de epilepsie en leeftijd ten tijde van het prechirurgische neuropsychologisch onderzoek

<sup>b</sup> Benigne tumoren, astrocytomen, oligodendrogliomen, gangliogliomen, dysembryoplastische neuro-epitheliale tumoren, laaggradige astrocytomen, angiocentrische neuro-epitheliale tumoren

**Tabel 2** Pre- en postoperatieve prestaties van patiënten met frontaalkwabepilepsie (FE) of temporaalkwabepilepsie (TE) op alle afhankelijke variabelen

	FE-pat.	TE-pat.	MANOVA groep	lateralisatie	tijd	interactie <sup>a</sup>
<i>Verbal Learning and Memory Test (VMLT)</i>						
werkgeheugen (WG)						
pre	0,020 (0,99)	0,217 (0,94)	$p = 0,081$ ; $F(1,278) = 3,075$ ; $\eta^2 = 0,011$	$p = 0,079$ ; $F(1,278) = 3,113$ ; $\eta^2 = 0,011$	$p = 0,602$ ; $F(1,242) = 0,273$ ; $\eta^2 = 0,001$	$p = 0,009$ ; $F(1,242) = 6,850$ ; $\eta^2 = 0,028$
post	0,076 (1,04)	0,143 (0,97)				

		MANOVA				
	FE-pat.	TE-pat.	groep	lateralisatie	tijd	interactie <sup>a</sup>
interferentiegevoeligheid (IG)						
pre	0,234 (0,94)	0,459 (0,92)	$p = 0,054$ ; $F(1,278) = 3,743$ ; $\eta^2 = 0,013$	$p = 0,046$ ; $F(1,278) = 4,031$ ; $\eta^2 = 0,014$ ; taal- domein < niet taal-domein	$p = 0,722$ ; $F(1,242) = 0,127$ ; $\eta^2 = 0,001$	$p = 0,504$ ; $F(1,242) = 0,447$ ; $\eta^2 = 0,002$
post	0,165 (1,04)	0,424 (0,91)				
perseveraties (PE)						
pre	0,533 (0,80)	0,581 (0,79)	$p = 0,639$ ; $F(1,278) = 0,220$ ; $\eta^2 = 0,001$	$p = 0,496$ ; $F(1,278) = 0,464$ ; $\eta^2 = 0,002$	$p = 0,128$ ; $F(1,242) = 2,331$ ; $\eta^2 = 0,010$	$p = 0,306$ ; $F(1,242) = 1,052$ ; $\eta^2 = 0,004$
post	0,537 (0,72)	0,466 (0,74)				
langetermijngeheugen (LTG)						
pre	0,265 (0,97)	0,479 (1,01)	$p = 0,091$ ; $F(1,278) = 2,869$ ; $\eta^2 = 0,010$	$p = 0,023$ ; $F(1,278) = 5,192$ ; $\eta^2 = 0,018$ ; taal- dom. < niet taal- dom	$p = 0,445$ ; $F(1,242) = 0,586$ ; $\eta^2 = 0,002$	$p = 0,268$ ; $F(1,242) = 1,233$ ; $\eta^2 = 0,005$
post	0,504 (0,95)	0,131 (1,03)				
recognitie (REC)						
pre	0,052 (0,95)	0,189 (0,97)	$p = 0,042$ ; $F(1,278) = 4,154$ ; $\eta^2 = 0,015$ ; FE > TE	$p = 0,668$ ; $F(1,278) = 0,185$ ; $\eta^2 = 0,001$	$p = 0,396$ ; $F(1,242) = 0,724$ ; $\eta^2 = 0,003$	$p = 0,024$ ; $F(1,242) = 5,152$ ; $\eta^2 = 0,021$
post	0,007 (1,00)	0,275 (1,05)				
<i>Delis-Kaplan Executive Function System Trail Making Test (DKEFS TMT)</i>						
cijfer-letterswitching (CLS)						
pre	0,557 (1,19)	0,273 (1,28)	$p = 0,047$ ; $F(1,238) = 5,211$ ; $\eta^2 = 0,017$ FE < TE	$p = 0,327$ ; $F(1,238) = 0,964$ ; $\eta^2 = 0,004$	$p = 0,221$ ; $F(1,204) = 1,505$ ; $\eta^2 = 0,007$	$p = 0,782$ ; $F(1,204) = 0,077$ ; $\eta^2 = 0,000$
post	0,583 (1,18)	0,092 (1,13)				
motorische snelheid (MS)						
pre	0,592 (0,64)	0,401 (0,92)	$p = 0,147$ ; $F(1,238) = 2,119$ ; $\eta^2 = 0,009$	$p = 0,906$ ; $F(1,238) = 0,014$ ; $\eta^2 = 0,000$	$p = 0,194$ ; $F(1,204) = 1,700$ ; $\eta^2 = 0,008$	$p = 0,940$ ; $F(1,204) = 0,006$ ; $\eta^2 = 0,000$
post	0,562 (0,50)	0,593 (0,64)				

Pat. patiënt, Pre Preoperatief onderzoek. Post Postoperatief onderzoek

<sup>a</sup> Lateralisatie × tijd. Cursivering: de bevinding is significant. Gemiddelden en standaarddeviaties voor de twee patiëntengroepen zijn aangegeven in gestandaardiseerde z-waarden. Standaarddeviaties staan tussen haakjes

### Procedure en materiaal

Alle patiënten ondergingen pre- en postoperatief een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek naar alle relevante cognitieve domeinen. In deze studie werden echter alleen de prestaties op de *Verbal Learning and Memory Test* (VLMT) [21] en de *Delis-Kaplan Executive Function System Trail Making Test* (DKEFS TMT) [22] geanalyseerd, omdat we geïnteresseerd waren in het identificeren van verschillen tussen functies van de frontaal- en de temporaalkwab.

De VLMT is de Duitse versie van de *Rey Auditory Verbal Learning and Memory Test* [23] en meet verschillende componenten van het episodisch verbale geheugen. Patiënten krijgen vijf keer een reeks van 15 onafhankelijke woorden aangeboden, die na elke aanbieding moeten worden gereproduceerd. Vervolgens wordt een vrije reproductie gevraagd na een interferentielijst. Na 30 minuten wordt opnieuw een vrije reproductie gevraagd en krijgt de patiënt ten slotte een cognitietoets. Eerder onderzoek laat zien dat drie variabelen van deze taak in het bijzonder samenhangen met het functioneren van de frontaalkwab [13, 21, 24]: (1) werkgeheugen (onmiddellijke reproductie van de 15 woorden na de eerste aanbieding), (2) interferentiegevoeligheid (aantal correct gereproduceerde woorden na de vijfde aanbieding, minus het aantal correct gereproduceerde woorden na de interferentielijst) en (3) perseveraties (aantal woordherhalingen over alle vijf de aanbiedingen).

Bovendien definieerden we twee maten van de VLMT die meer samenhangen met het functioneren van de temporaalkwab [21, 25]: (1) langetermijngeheugen (aantal correct gereproduceerde woorden na vijf aanbiedingen, minus het aantal correct gereproduceerde woorden bij de langetermijnreproductie) en (2) langetermijnrecognitie (aantal correct gerepro-

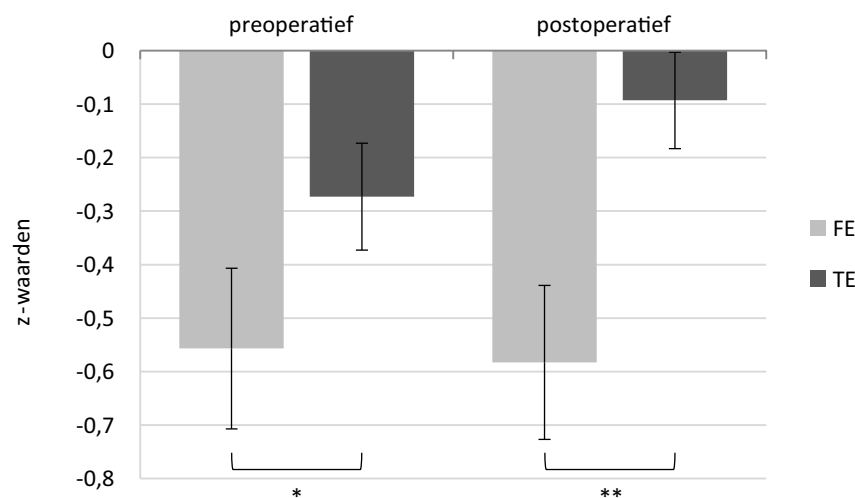
duceerde woorden na de uitgestelde reproductie na 30 minuten, minus het aantal valspositieven).

Ook werden de prestaties van de patiënten op de DKEFS TMT geanalyseerd. Deze test bestaat uit vijf condities: visueel scannen, cijfersequencing, lettersequencing, cijfer-letterswitching en motorische snelheid. De laatste twee condities worden als valide indicaties beschouwd voor het meten van beperkingen in het functioneren van de frontaalkwab [26–28]. We concentreerden ons dan ook op de volgende condities: (1) cijfer-letterswitching (benodigde tijd en aantal fouten) en (2) motorische snelheid (benodigde tijd). Vooral de cijfer-letterswitching, een maat voor cognitieve flexibiliteit en responsinhibitie, is in hoge mate afhankelijk van de integriteit van frontale structuren [27].

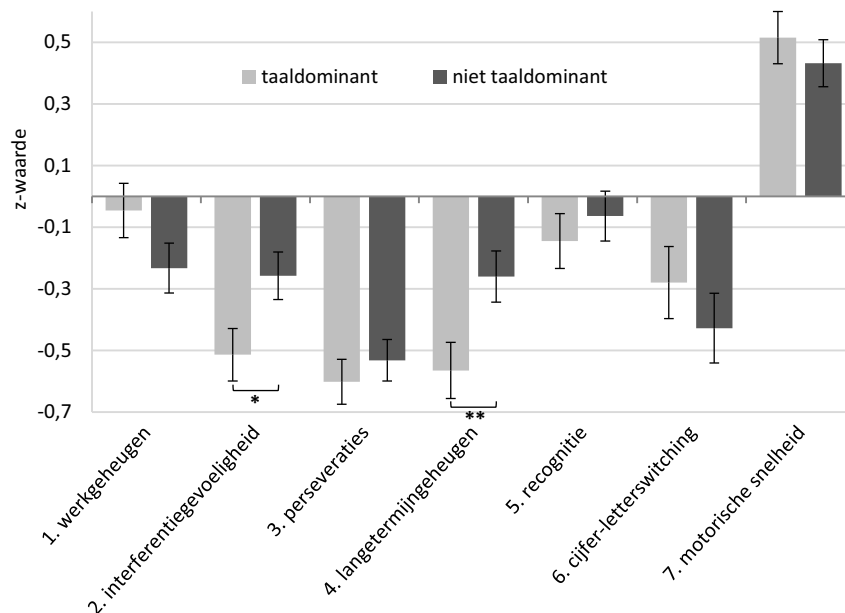
### Data-analyse

De prestaties van de patiënten op de zeven afhankelijke variabelen werden op basis van leeftijdsafhankelijke normgegevens getransformeerd in gestandaardiseerde z-waarden. Vervolgens werden MANOVA's voor de preoperatieve groepsverschillen en *repeated measures* MANOVA's voor de pre- en postoperatieve groepsverschillen uitgevoerd. Wat de effectgrootte betreft, rapporteerden we  $\eta^2$  en hanteerden we de indeling volgens Cohen [29], namelijk 0,01 (klein), 0,06 (medium) en 0,14 (groot).

Op individueel niveau werd gekeken naar zowel het percentage patiënten dat klinisch significante tekorten had voorafgaand aan de operatie of na de operatie ( $z \leq -1$ ), als naar het percentage patiënten dat klinisch significant vooruit of achteruit ging tussen het pre- en postoperatief neuropsychologisch onderzoek (verandering  $z \Delta$  post-pre  $>1$  en  $<-1$ ).



**Figuur 1** Pre- en postoperatieve groepsverschillen op de cijfer-letterswitchingconditie van de DKEFS TMT. Errorbalken representeren standaardfouten. \* $p < 0,05$ . \*\* $p < 0,025$



**Figuur 2** Preoperatieve verschillen tussen patiënten met een taaldominant en een niet-taaldominant epileptisch focus op de variabelen van de *Verbal Learning and Memory Test* (1–5) en de *Delis-Kaplan Executive Function System Trail Making Test* (6–7). Errorbalken representeren standaardfouten. \*  $p < 0,05$ . \*\*  $p < 0,025$

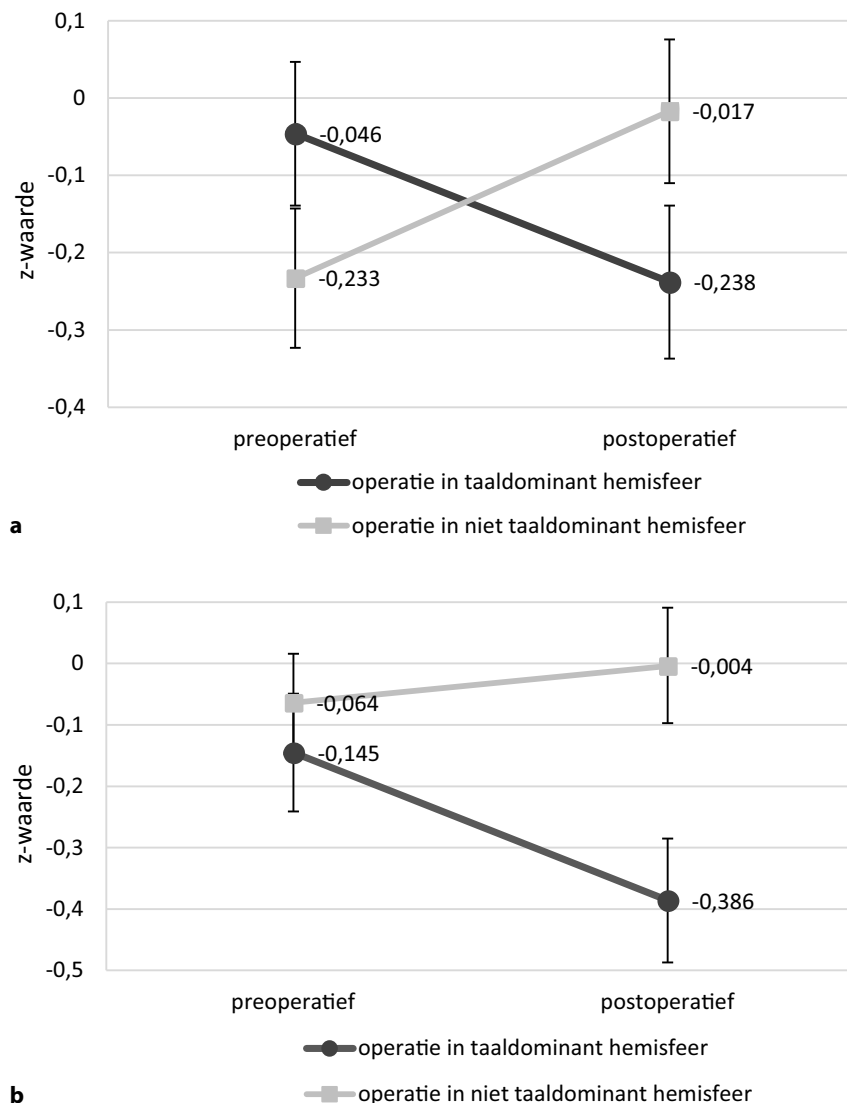
## Resultaten

Gemiddelden, standaarddeviaties en statistische uitkomsten van alle afhankelijke variabelen en patiëntengroepen ten tijde van het pre- en postoperatief neuropsychologisch onderzoek zijn weergegeven in tab. 2. Preoperatief werden er geen significante verschillen tussen patiënten met FE en TE gevonden op de geselecteerde maten van de VLMT ( $F(5,274) = 1,291$ ;  $p = 0,268$ ). Wel werd er een significant groepseffect gevonden voor de DKEFS TMT ( $F(2,237) = 2,262$ ;  $p = 0,042$ ;  $\eta^2 = 0,023$ ): de FE-patiënten presteerden significant slechter dan de TE-patiënten op de cijfer-letterswitchingconditie (fig. 1), maar op de maat voor de motorische snelheid waren de verschillen niet significant. Het lateralisatie-effect voor de VLMT ( $F(5,274) = 2,571$ ;  $p = 0,027$ ;  $\eta^2 = 0,045$ ) was wel significant: patiënten met een epileptisch focus in de taaldominante hemisfeer bleken significant meer interferentiegevoelig te zijn en een significant slechter verbaal langetermijngeheugen te hebben dan patiënten met een epileptisch focus in de niet-taaldominante hemisfeer (fig. 2). Voor de twee variabelen van de DKEFS TMT werd er geen significant lateralisatie-effect gevonden ( $F(2,237) = 0,634$ ;  $p = 0,531$ ). Ten aanzien van de lateralisatie waren bij beide patiëntengroepen de resultaten op de DKEFS TMT onafhankelijk van de lokalisatie van het epileptisch focus.

Er werd postoperatief geen significant verschil gevonden op de afhankelijke variabelen tussen aanvalsvrije en niet-aanvalsvrije patiënten ( $F(7,172) = 1,162$ ;  $p = 0,327$ ). Ook waren er geen significante verschillen tussen de FE- en TE-patiënten ten aanzien van de

ontwikkeling van de pre- naar postoperatieve scores ( $F(5,238) = 2,058$ ;  $p = 0,071$ ). Er werd echter wel een significante interactie tussen tijd en lateralisatie gevonden ( $F(5,238) = 2,700$ ;  $p = 0,021$ ;  $\eta^2 = 0,054$ ): bij patiënten met een epileptisch focus in de taaldominante hemisfeer bleek na de operatie het verbale werkgeheugen en de verbale recognitie significant te verslechteren, terwijl bij patiënten met een epileptisch focus in de niet-taaldominante hemisfeer op deze maten juist verbetering optrad (fig. 3). Op alle andere variabelen van de VLMT werden geen significante interactie-effecten gevonden tussen tijd en lateralisatie. Postoperatief bleven de prestaties van de FE-patiënten op de maat voor executief functioneren in vergelijking met de TE-patiënten onveranderd zwak ( $F(1,204) = 5,521$ ;  $p = 0,020$ ;  $\eta^2 = 0,026$ ) (fig. 1). Ook de postoperatieve prestaties van beide groepen op de maat voor motorische snelheid van de DKEFS TMT veranderden niet significant ten opzichte van het preoperatief niveau.

Tabel 3 toont van alle afhankelijke variabelen zowel het percentage patiënten dat klinisch significante tekorten had voorafgaand aan of na de operatie, als het percentage patiënten dat na de ingreep klinisch-significant verbeterde of verslechterde. Uit de resultaten op de VLMT blijkt dat het percentage patiënten dat preoperatief klinisch-significante tekorten had in de taaldominant gelokaliseerde TE-groep hoger was dan het percentage patiënten dat preoperatief klinisch-significante tekorten had in de taaldominant gelokaliseerde FE-groep. Ook verslechterde na resectie in de taaldominante hemisfeer een hoger percentage van de TE-patiënten dan van de FE-patiënten op deze variabelen. Deze uitkomsten zijn niet te vinden bij het vergelij-



**Figuur 3** Pre- en postoperatief werkgeheugen (a) en verbale recognitie (b) in relatie tot resectiezijde. Errorbalken representeren standaardfouten

ken van FE- en TE-patiënten met het epileptisch focus in de niet-taaldominante hemisfeer. Wat het onderscheid tussen FE en TE-patiënten op de variabelen van de DKEFS TMT betreft, laten de individuele resultaten zien dat er preoperatief bijna geen verschil is tussen de twee groepen, maar dat het percentage patiënten met postoperatieve klinisch-significante tekorten op de cijfer-letterswitchingconditie in de FE-groep hoger was dan in de TE-groep.

## Discussie

Het doel van deze studie was om patiënten met FE en TE op basis van hun cognitieve profielen voor en na een neurochirurgische ingreep te differentiëren. Hiervoor werden de pre- en postoperatieve prestaties van in totaal 303 epilepsiepatiënten op de *Verbal Learning and Memory Test* (VLMT) en de *Delis-Kaplan Execu-*

*tive Function System Trail Making Test* (DKEFS TMT) onderzocht.

De resultaten laten zien dat patiënten met FE, zoals verwacht, slechter presteren dan patiënten met TE op tests die het executief functioneren meten. Wij concluderen dan ook dat het onderzoeken van executieve functies in het neuropsychologisch onderzoek van diagnostische waarde is voor het differentiëren tussen deze twee patiëntengroepen. De door ons geïdentificeerde 'frontale' maten van het verbaal geheugen (d.w.z. verbaal werkgeheugen, interferentiegevoeligheid, perseveraties) blijken echter niet sensitief genoeg te zijn om een betrouwbaar onderscheid te maken tussen FE- en TE-patiënten. Met deze bevinding wordt de veronderstelling bevestigd dat er in beide patiëntenpopulaties tekorten in het geheugen kunnen optreden [12–15]. Voor de cognitieve ontwikkeling van pre- naar postoperatief functioneren konden er

**Tabel 3** Percentage patiënten dat klinisch significant slechter was voorafgaand aan of na de operatie (d.w.z.  $z \leq -1$ ) en percentage klinisch-significante veranderingen tussen het pre- en postoperatief onderzoek (d.w.z. verandering  $z \Delta \text{post} - \text{pre} > 1$  en  $< -1$ ) per groep en zijde van het epileptisch focus of de operatie

	VLMT				DKEFS TMT			
	WG (%)	IG (%)	PE (%)	LTG (%)	REC (%)	CLS (%)	MS (%)	
<i>FE taaldominant</i>								
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↑	
<i>FE niet taaldominant</i>								
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↑	
<i>TE taaldominant</i>								
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↑	
<i>TE niet taaldominant</i>								
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↑	
<i>FE totaal</i>								
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↑	
<i>TE totaal</i>								
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↑	

Percentages van pre- (T1) en postoperatieve klinisch-significante tekorten (T2) zijn weergegeven per groep en zijde van het epileptisch focus. Percentages van significante individuele veranderingen tussen het pre- en postoperatief onderzoek zijn aangegeven met een pijl naar beneden (verslechtering) of naar boven (verbetering)

*FE* frontaalkwabepilepsie; *TE* temporaalkwabepilepsie; *VLMT* Verbal Learning and Memory Tests; *DKEFS TMT* Delis-Kaplan Executive Function System Trail Making Test; *WG* werkgeheugen; *IG* interferentiegevoeligheid; *PE* perseveraties; *LTG* langetermijngeheugen; *REC* recognitie; *CLS* cijfer-letterswitching; *MS* motorische snelheid

geen onderscheiden cognitieve patronen tussen FE- en TE-patiënten vastgesteld worden, wat in overeenstemming is met een studie van Upton en Thompson [11]. Deze bevindingen lijken erop te wijzen dat intrahemisferische neurale netwerken tussen de frontale en temporale gebieden verantwoordelijk zijn voor de tekorten in verbale geheugenprestaties. Het is mogelijk dat de epileptische activiteit zich via deze netwerken van temporale naar frontale gebieden (en andersom) verspreidt en dat zou bij patiënten met FE atypische cognitieve symptomen kunnen veroorzaken, die doorgaans geassocieerd zijn met temporaal disfunctioneren (en andersom). Dit is in overeenstemming met de bevinding van Lieb en collega's, die interictale EEG-afwijkingen vonden in hersengebieden ver van het epileptisch focus vandaan [30]. Deze bevindingen worden ook ondersteund door studies die onder andere bij TE-

patiënten een spreiding van de epileptogene activiteit naar ipsilaterale frontale gebieden vonden [31].

Voor zowel de preoperatieve prestaties als de ontwikkeling van pre- naar postoperatieve prestaties lijkt voor het verklaren van de verbale geheugentekorten de lateralisatie van het epileptisch focus van groter belang te zijn dan de lokalisatie van het epileptisch focus. Lateralisatie-effecten voor verbale geheugenfuncties zijn eerder aangetoond bij patiënten met TE [2, 4, 32, 33], maar er is minder evidentie voor dergelijke effecten bij patiënten met FE [4, 7, 13]. Onze resultaten pleiten ervoor dat de lateralisatie-effecten voor zowel TE- als FE-patiënten gelden.

De analyse van individuele testprestaties (tab. 3) toont aan dat er, behalve een risico op cognitieve achteruitgang na de operatie, ook een kans bestaat op significante verbeteringen, in het bijzonder bij FE-patiënten die geopereerd worden in de niet-taaldominante



hemisfeer. Maar ook bij TE-patiënten bij wie de ingreep plaatsvindt in de taaldominante hemisfeer is er kans op verbetering. Het is verder noemenswaardig dat 54–81 % van de patiënten met FE en 58–75 % van de patiënten met TE na de operatie cognitief stabiel bleven.

## Conclusie

De bevindingen van deze studie lijken erop te wijzen dat verbale geheugenfuncties belemmerd worden door een disfunctie van ver uit elkaar liggende intrahemisferische neurale netwerken tussen frontale en temporale gebieden binnen de dominante hemisfeer. Dit zou een diagnostische differentiatie tussen FE en TE

op basis van het verbale geheugen bemoeilijken. Executieve disfuncties die meer geassocieerd zijn met de frontale hersengebieden lijken echter bij patiënten met FE in hogere mate te zijn aangetast dan bij patiënten met TE, wat een sterkere diagnostische waarde heeft voor het epileptisch focus. Verder laten onze resultaten zien dat een neurochirurgische ingreep vanwege epilepsie bij patiënten met medicamenteus onvoldoende behandelbare epilepsie een aanzienlijk behandel-effect kan hebben, niet alleen wat betreft het reduceren van aanvallen, maar ook wat betreft hun cognitief functioneren. Er is daarom naar onze opvatting voldoende basis om samen met de patiënt, vanuit een cognitief standpunt een gedifferentieerde afweging te maken om wel of niet te opereren.

---

## Literatuur

- West S, Nolan SJ, Cotton J, Gandhi S, Weston J, Ramirez R, et al. Surgery for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;7:1–184.
- Helmstaedter C, Kockelmann E. Cognitive outcomes in patients with chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47:96–8.
- Hermann B, Seidenberg M, Lee E-J, Chan F, Rutecki P. Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc.* 2007;13:12–20.
- Patrikelis P, Angelakis E, Gatzonis S. Neurocognitive and behavioral functioning in frontal lobe epilepsy: a review. *Epilepsy Behav.* 2009;14:19–26.
- Hamberger MJ, Drake EB. Cognitive functioning following epilepsy surgery. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2006;6:319–26.
- Sherman EMS, Wiebe S, Fay-McClymont TB, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, Hernandez-Ronquillo L, et al. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: systematic review and pooled estimates. *Epilepsia.* 2011;52:857–69.
- Helmstaedter C, Gleibner U, Zentner J, Elger CE. Neuropsychological consequences of epilepsy surgery in frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia.* 1998;36:333–41.
- Helmstaedter C, Kemper B, Elger CE. Neuropsychological aspects of frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia.* 1996;34:399–406.
- McDonald CR, Delis DC, Kramer JH, Tecoma ES, Iragui VJ. A componential analysis of proverb interpretation in patients with frontal lobe epilepsy and temporal lobe epilepsy: relationships with disease-related factors. *Clin Neuropsychol.* 2008;22:480–96.
- McDonald CR, Delis DC, Norman MA, Wetter SR, Tecoma ES, Iragui VJ. Response inhibition and set shifting in patients with frontal lobe epilepsy or temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005;7:438–46.
- Upton D, Thompson PJ. General neuropsychological characteristics of frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 1996;23:169–77.
- Patrikelis P, Gatzonis S, Siatouni A, Angelopoulos E, Konstantakopoulos G, Takousi M, et al. Preoperative neuropsychological presentation of patients with refractory frontal lobe epilepsy. *Acta Neurochir.* 2016;158:1139–50.
- Centeno M, Thompson PJ, Koepp MJ, Helmstaedter C, Duncan JS. Memory in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2010;91:123–32.
- Centeno M, Vollmar C, O’Muircheartaigh J, Stretton J, Bonelli SB, Symms MR, et al. Memory in frontal lobe epilepsy: an fMRI study. *Epilepsia.* 2012;53:1756–64.
- Exner C, Boucsein K, Lange C, Winter H, Weniger G, Steinhoff BJ, et al. Neuropsychological performance in frontal lobe epilepsy. *Seizure.* 2002;11:20–32.
- Sarkis RA, Busch RM, Floden D, Chapin JS, Kalman Kenney C, Jehi L, et al. Predictors of decline in verbal fluency after frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy Behav.* 2013;27:326–9.
- Ljunggren S, Andersson-Roswall L, Rydenhag B, Samuelsson H, Malmgren K. Cognitive outcome two years after frontal lobe resection for epilepsy – A prospective longitudinal study. *Seizure.* 2015;30:50–6.
- Grewe P, Siedersleben C, Bien CG. Epilepsy Center Bethel, Bielefeld, Germany. *Epilepsy Behav.* 2017;76:17–20.
- Cloppenborg T, May TW, Blümcke I, Grewe P, Hopf LJ, Kalbhenn T, et al. Trends in epilepsy surgery: Stable surgical numbers despite increasing presurgical volumes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87:1322–9.
- Woermann FG, Jokeit H, Luerding R, Freitag H, Schulz R, Guertler S, et al. Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. *Neurology.* 2012;61:699–701.

21. Helmstaedter C, Lendt M, Lux SVLMT. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, Manual. Göttingen: Beltz; 2001.
  22. Delis DC, Kaplan E, Kramer JH. Delis-Kaplan executive function system (D-KEFS). San Antonio TX: Psychological Corporation; 2001.
  23. Schmidt M. Rey Auditory Verbal Learning Test: RAVLT: a handbook. Los Angeles: Western Psychological Services; 1996.
  24. Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. Cognitive neuroscience: The biology of the mind. 4e druk. New York: W.W. Norton; 2014. pag. 506–50.
  25. Gluck MA, Mercado E, Myers CE. Learning and memory: from brain to behavior. 3e druk. New York: Worth Publishers; 2016. pag. 267–307.
  26. Ghawami H, Sadeghi S, Raghbi M. Executive functioning of complicated-mild to moderate traumatic brain injury patients with frontal contusions. *Appl Neuropsychol Adult*. 2017;24:299–307.
  27. Yochim B, Baldo J, Nelson A, Delis DC. D-KEFS Trail Making Test performance in patients with lateral prefrontal cortex lesions. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007;13:704–9.
  28. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Holdnack J. Reliability and validity of the delis-Kaplan executive function system: an update. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;3:301–3.
  29. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2e druk. New York (NY): Lawrence Erlbaum; 1988.
  30. Lieb JP, Dasheiff RM, Engel J, Genton P. Role of the frontal lobes in the propagation of mesial temporal lobe seizures. *Epilepsia*. 1991;32:822–37.
  31. Giovagnoli AR, Avanzini G. Learning and memory impairment in patients with temporal lobe epilepsy: relation to the presence, type, and location of brain lesion. *Epilepsia*. 1999;40:904–11.
  32. Helmstaedter C, Gielen GH, Witt JA. The immediate and short-term effects of bilateral intrahippocampal depth electrodes on verbal memory. *Epilepsia*. 2018;59:e78–e84.
  33. Weintrob DL, Saling MM, Berkovic SF, Berlangieri SU, Reutens DC. Verbal memory in left temporal lobe epilepsy: evidence for task-related localization. *Ann Neurol*. 2002;51:442–7.
- Florian J. Bremm** klinisch psycholoog  
**Philip Grewe** klinisch neuropsycholoog  
**Christian G. Bien** neuroloog  
**Marc P.H. Hendriks** klinisch neuropsycholoog