

# **ILAE Klassifikation der Epilepsien: Positionspapier der ILAE Kommission für Klassifikation und Terminologie**

<sup>1,2,3</sup>Ingrid E. Scheffer, <sup>1</sup>Samuel Berkovic, <sup>4</sup>Guiseppa Capovilla, <sup>5</sup>Mary B. Connolly, <sup>6</sup>Jacqueline French, <sup>7</sup>Laura Guilhoto, <sup>8,9</sup>Edouard Hirsch, <sup>10</sup>Satish Jain, <sup>11</sup>Gary W. Mathern, <sup>12</sup>Solomon L. Moshé, <sup>13</sup>Douglas R. Nordli, <sup>14</sup>Emilio Perucca, <sup>15</sup>Torbjörn Tomson, <sup>16</sup>Samuel Wiebe, <sup>17</sup>Yue-Hua Zhang, <sup>18,19</sup>Sameer M. Zuberi

*Epilepsia*, 58(4):512-521, 2017

doi: 10.1111/epi.13709

## **Zusammenfassung**

Seit der letzten ratifizierten Epilepsie-Klassifikation von 1989 führten weitreichende wissenschaftliche Fortschritte zu einem erheblichen Erkenntnisgewinn im Hinblick auf Epilepsien und deren grundlegenden Mechanismen, sodass nun die 'Internationale Liga gegen Epilepsie' (ILAE) die Epilepsie-Klassifikation aktualisiert hat. Als ein grundlegendes Werkzeug für den behandelnden Arzt muss eine Epilepsie-Klassifikation dynamisch und relevant auf veränderte Konzepte reagieren können aber gleichzeitig auch verlässlich überall auf der Welt anwendbar bleiben. Die Klassifikation dient vor allem der klinischen Diagnose, ist aber auch für die Forschung, die Entwicklung antiepileptischer Therapien und für die globale Kommunikation wichtig. Die neue Klassifikation basiert auf einem ersten Dokument, das 2013 zur öffentlichen Diskussion gestellt wurde und nach vielen Rückmeldungen der internationalen Epilepsie-Gemeinschaft dann in mehreren Beratungsrunden angepasst wurde. Sie besteht aus drei Stufen. Zunächst wird die Anfallsform bestimmt. Dabei wird vorausgesetzt, dass die epileptischen Anfälle des Patienten nach der neuen 2017er ILAE Anfallsklassifikation eingeordnet wurden. Nach Feststellung der Anfallsform folgt als nächster Schritt die Diagnose der Art der Epilepsie, einschließlich fokaler Epilepsien, generalisierter Epilepsien, „kombinierter generalisierter und fokaler Epilepsien“, sowie einer Gruppe unklassifizierter Epilepsien. Auf der dritten Stufe wird die Erkrankung einem spezifischen Epilepsie-Syndrom zugeordnet.

In der neuen Klassifikation wird auf jeder Stufe die Ätiologie mit einbezogen. Dies ist notwendig, da die Ätiologie bei jedem Schritt Konsequenzen für die weitere Behandlung haben kann. Die verschiedenen Ätiologien können in sechs Gruppen eingeordnet werden, die in Bezug auf eine mögliche therapeutische Relevanz definiert wurden.

Neue Begriffe werden eingeführt, wie z.B. „entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathie“. Der Ausdruck 'benigne' wird durch die Begriffe 'selbst-limitierend' und

‚pharmako-responsiv‘ ersetzt. Es besteht die Hoffnung, dass dieses neue Grundgerüst dabei hilft, die klinische Versorgung der Patienten und die Erforschung der Epilepsien im 21. Jahrhundert zu verbessern.

Akzeptiert 21. Januar 2017; Early-View-Publikation 8. März 2017.

- 1 Department of Medicine, The University of Melbourne, Austin Health, Melbourne, Victoria, Australien;
  - 2 Department of Paediatrics, Royal Children’s Hospital, The University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australien;
  - 3 Florey Institute, Melbourne, Victoria, Australien;
  - 4 Child Neuropsychiatry Department, Epilepsy Center, C. Poma Hospital, Mantova, Italien;
  - 5 Department of Pediatrics, British Columbia’s Children’s Hospital, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Kanada;
  - 6 Department of Neurology, NYU School of Medicine, New York, New York, USA;
  - 7 Department of Neurology, Federal University of Sao Paulo; University Hospital, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brasilien; #
  - 8 University Hospital INSERM U 964, Strasbourg, Frankreich;
  - 9 IDEE, Lyon, Frankreich;
  - 10 Indian Epilepsy Centre, New Delhi, Indien;
  - 11 Departments of Neurosurgery, Psychiatry and Biobehavioral Medicine, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, California, USA;
  - 12 Saul R. Korey Department of Neurology, Dominick P. Purpura Department of Neuroscience and Department of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, New York, USA;
  - 13 Division of Neurology, Children’s Hospital Los Angeles, Los Angeles, California, USA;
  - 14 C. Mondino National Neurological Institute and Clinical Pharmacology Unit, University of Pavia, Pavia, Italien;
  - 15 Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm, Schweden;
  - 16 Departments of Clinical Neurosciences and Community Health Sciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, Kanada;
  - 17 Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing, China;
  - 18 Paediatric Neurosciences Research Group, Fraser of Allander Neurosciences Unit, Royal Hospital for Children, Glasgow, Großbritannien und
  - 19 School of Medicine, University of Glasgow, Glasgow, Großbritannien
- Korrespondenzadresse: Ingrid E. Scheffer, Epilepsy Research Centre, 245 Burgundy St, Heidelberg, Vic. 3084, Australien. E-mail: [scheffer@unimelb.edu.au](mailto:scheffer@unimelb.edu.au)

## Schlagwörter

Klassifikation, Epilepsie, Epilepsie-Syndrome, Terminologie, Ätiologie.

## Kernpunkte

- Die ILAE präsentiert ein überarbeitetes Grundgerüst der Klassifikation von Epilepsien, ergänzt durch die Klassifikation der Anfallsformen.
- Stufen der Diagnose: Anfallsform, Art der Epilepsie (fokal, generalisiert, kombiniert generalisiert und fokal, unklassifiziert) sowie Epilepsie-Syndrom.
- Eine ätiologische Einordnung sollte von der ersten Untersuchung an angestrebt werden, sowie bei jedem weiteren Schritt im Rahmen der Diagnostik. Die Epilepsie des jeweiligen Patienten kann mehr als einer ätiologischen Kategorie zugeordnet werden.
- Der Ausdruck 'benigne' wird durch die Begriffe 'selbst-limitierend' und 'pharmakoresponsiv' ersetzt, um an geeigneter Stelle benutzt zu werden.
- Die Bezeichnung „entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathie“ kann, je nach Bedarf, teilweise oder zur Gänze verwendet werden

Nahezu seit ihrer Gründung 1909 hat die "International League Against Epilepsy" (ILAE) kontinuierlich Schritte unternommen, die Klassifikation von Epilepsien zu verbessern und zu verfeinern. Dabei brachten die von Henri Gastaut in den 1960er Jahren vorgeschlagenen neue Konzepte zur Klassifizierung (1–3) diese Bemühungen besonders voran. Intensive Debatten und neue Erkenntnisse führten über die nächsten zwei Dekaden dann 1985 zu der wegweisenden 'ILAE Klassifizierung von Epilepsien und epileptischen Syndromen' (4), die 1989 von einer überarbeiteten und von der ILAE Generalversammlung ratifizierten Version abgelöst wurde (5). Die Klassifikation von 1989 hatte weltweit großen Einfluss und große Auswirkungen auf die Behandlung und Erforschung von Epilepsien. Die darin enthaltene Arbeit ist durch Anstrengungen vieler über den Verlauf eines Jahrhunderts entstanden; wir sind uns dieser wegweisenden Beiträge zur Entwicklung der Klassifikation der Epilepsien wohl bewusst.

Obwohl viele der in der 1989er ILAE Klassifikation ausgearbeiteten Konzepte heute noch gültig sind, wurde zuletzt doch immer deutlicher, dass eine Überarbeitung notwendig ist,

um dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn der letzten Jahrzehnte, der unser Verständnis von Epilepsien sowie unsere Art der Diagnostik und Behandlung von Menschen mit Epilepsie grundlegend verändert hat, Rechnung zu tragen,.

Die Klassifikation von Epilepsien ist das wichtigste klinische Handwerkszeug bei der Evaluation eines Patienten, der unter Anfällen leidet. Sie beeinflusst jede klinische Einschätzung. Doch geht ihre Tragweite deutlich über den klinischen Kontext hinaus. Die Klassifikation ergibt den Rahmen für klinische und grundlagenorientierte epileptologische Forschung sowie zur Entwicklung neuer Therapien vor. Sie hat mannigfaltige Anwendungen, beispielsweise als Gerüst für das Verständnis der Anfälle eines Patienten, oder um festzustellen, welche anderen Anfallsarten mit höherer Wahrscheinlichkeit in dem individuellen Fall auftreten könnten, um potentielle Provokationsfaktoren der Anfälle zu identifizieren, und häufig auch zur Abschätzung der Prognose. Die Klassifikation beinhaltet auch Information über die Risiken möglicher Begleiterkrankungen, einschließlich Lernbehinderung und andere kognitive Einschränkungen, psychiatrischer Störungen wie Autismus-Spektrum-Störung sowie über das Sterblichkeitsrisiko, wie beispielsweise "sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)". Auch beeinflusst die Klassifikation häufig die Wahl antiepileptischer Therapien.

Seit ihrer Einführung in den 1960er Jahren hat sich die Klassifikation von Epilepsien stark verändert (6–9). Die vielen Überarbeitungen reflektieren das fortschreitende Verständnis phänotypischer Muster und grundlegender Mechanismen, das weltweit durch wichtige Beiträgen aus klinischer und Grundlagenforschung vorangetrieben wurde. Dieser Gewinn an Wissen ist an vielen Stellen in die Patientenversorgung eingeflossen und führt mit der Zeit zu neuen Behandlungsoptionen, seien es pharmakologische oder diätische Therapien, epilepsiechirurgische Eingriffe oder die Entwicklung von medizinischen Geräten. Klassifizierung ist somit immer ein dynamischer Prozess, der iterativ auf neue Forschungsergebnisse oder anwachsendes Wissen über diese heterogene Krankheitsgruppe reagiert. Die anhaltende Weiterentwicklung der Klassifikation auch in der Zukunft verspricht weitere Fortschritte in der Versorgung von Patienten.

Klassifizierung führt häufig zu leidenschaftlichen Debatten. Einerseits weil sie auf komplexen, klinischen Konstrukten beruht, die den Epilepsie-Diagnosen zugrunde liegen, andererseits weil sie in der alltägliche Praxis eine so zentrale Rolle einnimmt. Die Klassifikation basiert auf dem Fachwissen von Epileptologen und anderen Experten aus der ganzen Welt. Obwohl zweifelsohne das angestrebte Ziel eine wissenschaftlich fundierte Klassifikation ist, reicht unser derzeitiges Verständnis für eine Klassifikation nach

streng wissenschaftlichen Maßstäben nicht aus (9). Dementsprechend basieren die aktuellen Vorschläge auf der Kombination aus neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen und hochkarätigen Experten-Meinungen, sowie auf intensiven Beratungen mit Epilepsie-Fachkräften und der weltweiten Epilepsie-Gemeinschaft.

Die Diagnostik bei einem Patienten mit epileptischen Anfällen durchläuft mehrere Schritte. Die Anwendung der Anfallsklassifikation setzt voraus, dass der behandelnde Arzt das paroxysmale Ereignis tatsächlich als epileptischen Anfall wertet. Denn es kommt grundsätzlich eine Vielzahl von Differenzialdiagnosen in Betracht, unter anderem konvulsive Synkopen, Parasomnien, Bewegungsstörungen, und andere nicht-epileptische Ereignisse (<https://www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy-imitators.html>). Die erfolgte Anfallsklassifizierung ist Voraussetzung für die Epilepsie-Klassifizierung.

Bei der Klassifikation einer Epilepsie beginnt der behandelnde Arzt mit der Klassifizierung der Anfallsform. Dies ist das Thema des Begleitartikels zur neuen Klassifikation von Anfallsformen (10). Danach wird die Art der Epilepsie des Patienten klassifiziert und in vielen Fällen kann dann die Diagnose eines spezifischen Epilepsie-Syndroms gestellt werden. Genauso wichtig ist es, die Ätiologie der Epilepsie des Patienten zu -identifizieren. Überlegungen hinsichtlich der Ätiologie sollten bei jedem Schritt im diagnostischen Verlauf angestellt werden. Die Klassifikation der Anfallsform und der Art der Epilepsie berücksichtigen beide die Ergebnisse von Zusatzdiagnostik, wie EEG und zerebraler Bildgebung, genauso wie die weitergehenden Untersuchungen zur Klärung der Ätiologie der Epilepsie.

Im Folgenden, beschreiben wir die erste größere Klassifikation von Epilepsien seit der letzten ratifizierten ILAE Klassifizierung 1989.

## **Methoden**

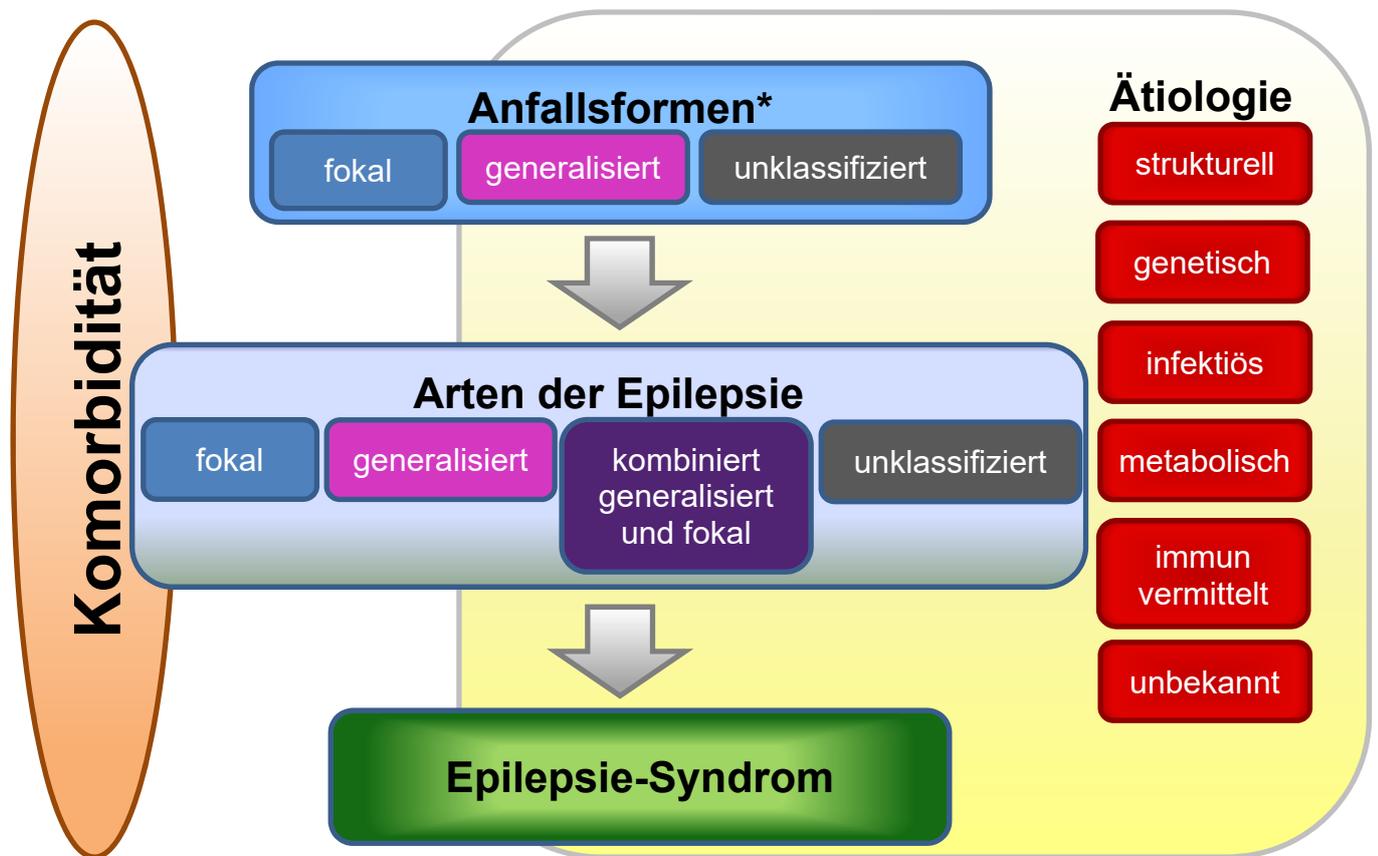
In der Vergangenheit wurden Positionspapiere der ILAE zu grundlegenden Aspekten wie Terminologie, Definition, und Klassifikation von Anfällen und Epilepsien immer in der Generalversammlung der ILAE durch Abstimmung der Repräsentanten der verschiedenen weltweiten Fachgesellschaften für Epileptologie ratifiziert (5). Dieses Vorgehen ist heutzutage nicht mehr optimal, da eine angemessene Einbindung der erheblich gewachsenen globalen Gemeinschaft von Epilepsie-Experten auf diese Weise nicht möglich ist. Es würden so auch die Möglichkeiten der modernen Kommunikationstechnologie ungenutzt bleiben. Deshalb hat die ILAE 2013 ein neues

Verfahren für die Verabschiedung und Abstimmung von Positionspapieren eingeführt. Dieses Verfahren kommt nur für die Dokumente zur Anwendung, die die offizielle ILAE Position zu Themen widerspiegeln, die dadurch mit der Einigung auf eine gemeinsame Sprache oder gemeinsame Definitionen (z.B. die Definition von Epilepsie; Klassifikation) verbunden sind (11).

Dieses Verfahren ist hochgradig iterativ. Nach der initialen Erstellung des ersten Entwurfs von einer Gruppe von durch die ILAE bestimmten Experten wird das Dokument auf der ILAE Website veröffentlicht, und Interessenvertreter werden aufgefordert, Kommentare und Kritik einzureichen. Ein weiteres Gremium von Experten wird ernannt, um die Kommentare und Kritikpunkte zu überprüfen und einzuarbeiten. Dieses Verfahren wird parallel zur einer peer-review-Begutachtung durch die Zeitschrift, bei der das Dokument zur Publikation eingereicht wird, durchlaufen

(<http://www.ilae.org/Visitors/Documents/Guideline-PublPolicy-2013Aug.pdf>).

Im Falle der vorliegenden überarbeiteten Klassifikation, wurde 2010 bereits vor dem Beginn des beschriebenen Verfahrens ein erster Vorschlag von der ILAE Kommission für Klassifikation und Terminologie veröffentlicht (9). Der Schwerpunkt lag dabei auf einer transparenten und nachvollziehbaren Terminologie. Die 2010er Publikation führte zu einer breit gefächerten Diskussion und vielen Kommentaren (12–29). Darauf folgend wurde eine neue Kommission für Klassifikation und Terminologie vom ILAE Vorstand beauftragt, eine überarbeitete Klassifikation unter Anwendung des beschriebenen Verfahrens für ILAE-Positionspapiere aufzustellen. Die Kommission reichte das ursprüngliche Dokument 2013 ein. Es wurde online gestellt und zur Diskussion freigegeben (siehe Scheffer et al. (30). Lebhaftige Debatten und Beiträge folgten mit 128 eingereichten Kommentaren aus 43 Ländern. Die Reaktionen waren so umfassend und das Feedback zu wichtigen Themen so kontrovers, dass das mit der Durchsicht der öffentlichen Kommentare beauftragte Gremium festlegte, dass auch zukünftig öffentliches Mitwirken unabdingbar war, um ein höchstmögliches Maß an Konsens zu erreichen. Die Strategie des Gremiums, weitere Mitarbeit zu erbitten sowie dem Feedback der verschiedenen Interessenvertreter zu antworten, ist in einem in 'Epilepsia Open' 2016 erschienenen Artikel beschrieben. In diesem Artikel wurde wiederum die weltweite Epilepsie-Gemeinschaft zu erneuter Kommentierung eingeladen (30). Weitere Rückmeldungen und Meinungen folgten, wurden diskutiert und abgewogen. Das daraus sich ergebende aktuelle Positionspapier stellt die Klassifikation von Epilepsien in 2017 dar.



**Abb. 1:** Gerüst der Epilepsieklassifikation; \*kennzeichnet Anfallsbeginn. Epilepsia © ILAE.

## Klassifikation der Epilepsien

Die neue Klassifikation der Epilepsien ist eine mehrstufige Klassifikation, die entworfen wurde, um Epilepsien in unterschiedlichen klinischen Kontexten einheitlich zu klassifizieren (Fig.1). Dies berücksichtigt die global unterschiedlichen Ressourcen in einem variierenden klinischen Umfeld. So können verschiedene Stufen der Klassifikation erreicht werden, abhängig von den Ressourcen, die dem behandelnden Arzt zur Verfügung stehen. Wo auch immer möglich, sollte eine Diagnose in allen drei Stufen angestrebt und die individuelle Ätiologie der Epilepsie im Einzelfall geklärt werden.

## **Anfallsform**

Der Ausgangspunkt dieser Epilepsie-Klassifikation ist die Klassifikation der Anfallsformen. Es wird davon ausgegangen, dass der behandelnde Arzt die Diagnose eines epileptischen Anfalls bereits gestellt hat. Die Epilepsie-Klassifikation ist nicht als diagnostischer Algorithmus gedacht, um epileptische von nicht-epileptischen Ereignissen zu unterscheiden. Die Klassifikation der Anfallsformen ist mit neuer Nomenklatur im Begleitpaper niedergelegt (10). Anfälle werden klassifiziert als Anfälle mit fokalem, mit generalisiertem oder mit unbekanntem Beginn. In manchen Situationen kann die Klassifizierung nach Anfallsform die bestmögliche Stufe sein, da es u.U. keine Möglichkeit gibt, ein EEG abzuleiten, ein Video aufzuzeichnen oder Bildgebung durchzuführen. In anderen Fällen kann es einfach zu wenig verfügbare Informationen geben, um weitergehende Diagnosen auf höheren Stufen zu stellen, beispielsweise wenn ein Patient nur einen einzelnen Anfall hatte.

## **Art der Epilepsie**

Die zweite Stufe ist die der Art der Epilepsie und setzt voraus, dass bei dem Patienten eine Epilepsie nach der Definition aus 2014 diagnostiziert wurde (31). Die Stufe der Epilepsieart beinhaltet eine neue Kategorie nämlich "kombinierte generalisierte und fokale Epilepsie", zusätzlich zu den etablierten Kategorien "generalisierte Epilepsie" und "fokale Epilepsie". Sie beinhaltet ebenfalls eine Kategorie "unklassifiziert". Viele Epilepsien gehen mit mehreren Arten von Anfällen einher.

Bei der Diagnose einer generalisierten Epilepsie treten typischerweise generalisierte spike-wave -Komplexe im EEG auf. Patienten mit generalisierter Epilepsie können verschiedene Anfallsformen haben, wie Absencen, myoklonische, atonische, tonische und tonisch-klonische Anfälle.

Die Diagnose einer generalisierten Epilepsie wird anhand des klinischen Bildes gestellt und von typischen interiktualen Potenzialen im EEG gestützt. Bei einem Patienten mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und normalem EEG ist Vorsicht geboten. In diesen Fällen sind weitere Hinweise, wie z.B. Myoklonien oder eine passende Familienanamnese erforderlich, um eine generalisierte Epilepsie diagnostizieren zu können.

Fokale Epilepsien umfassen unifokale und multifokale Epilepsien sowie Anfälle, die eine gesamte Gehirnhälfte einbeziehen. Zu der Reihe der möglichen Anfallsformen gehören u.a. bewusst erlebter fokaler Anfall, nicht bewusst erlebter fokaler Anfall, fokaler nicht-motorischer Anfall and fokaler mit Übergang zu bilateral tonisch-klonischem Anfall. Das interiktuale EEG zeigt typischerweise fokale epilepsietypische Potenziale. Die Diagnose wird anhand klinischer Befunde gestellt und von den EEG-Befunden gestützt.

Die neue Gruppe der „kombinierten generalisierten und fokalen Epilepsien“ ermöglicht die Klassifikation von Patienten, die sowohl generalisierte als auch fokale Anfälle erleiden. Die Diagnose wird klinisch gestellt, und von EEG Befunden gestützt. Aktuelle EEG-Aufzeichnungen sind hilfreich, aber nicht zwingend erforderlich. Das interiktale EEG kann sowohl generalisierte Spike-Wave-Komplexe als auch fokale epilepsietypische Potenziale beinhalten. Epilepsietypische Potenziale sind für die Diagnose jedoch nicht zwingend erforderlich. Typische Beispiele für Epilepsiearten, in denen beide Anfallsformen auftreten können, sind u.a. das Dravet-Syndrom und das Lennox-Gastaut-Syndrom.

Die Art der Epilepsie kann ebenfalls die letztmögliche Diagnose-Stufe sein, falls der behandelnde Arzt sich nicht in der Lage sieht, ein spezifisches Epilepsie-Syndrom zu diagnostizieren. Beispiele können sein: Die häufige Situation eines Kindes oder Erwachsenen, welche an einer nicht-läsioneller Temporallappenepilepsie leiden, die dann als fokale Epilepsie mit unbekannter Ätiologie einzustufen ist; ein fünfjähriges Kind erleidet generalisierte tonisch-klonische Anfälle mit generalisierten spike-wave-Komplexen im EEG, wodurch zwar nicht ein bekanntes Epilepsie-Syndrom klassifiziert, jedoch nichtsdestotrotz die eindeutige Diagnose einer generalisierten Epilepsie gestellt werden kann. Vorstellbar ist auch das eher seltene Szenario einer 20-jährigen Frau mit sowohl nicht bewusst erlebten fokalen Anfällen als auch Absencen, deren EEG fokale epilepsietypische Potenziale einerseits und generalisierte spike-wave - Aktivität andererseits aufweist und in deren MRT keine relevanten Auffälligkeiten nachweisbar sind. Hier liegt die Diagnose einer kombinierten generalisierten und fokalen Epilepsie vor. Der Begriff „unklassifiziert“ sollte denjenigen Fälle vorbehalten bleiben, bei denen klinisch eine Epilepsie besteht, aber nicht bestimmt werden kann, ob diese fokal oder generalisiert ist, weil nicht genügend Informationen zur Verfügung stehen. Dies kann eine Vielzahl an Gründen haben. Es könnte sein, dass es keine Möglichkeit gibt, ein EEG abzuleiten oder dass die EEG-Befunde nicht weiterführend, z.B. normal, sind. Wenn der/die Anfallsform/en unbekannt sind, kann die Art der Epilepsie aus ähnlichen Gründen unklassifiziert bleiben, obwohl diese beiden nicht konkordant sein müssen. Der Patient könnte beispielsweise mehrere symmetrische tonisch-klonische Anfälle ohne fokale Symptome und mit normalem EEG haben. Dementsprechend ist der Beginn der Anfälle unbekannt und die Person hat eine unbekannt Epilepsieart.

### **Epilepsie-Syndrom**

Die dritte Stufe ist die Diagnose des Epilepsie-Syndroms. Ein Epilepsie-Syndrom bezeichnet ein Cluster von Merkmalen, inklusive der Anfallsformen, dem EEG und den

Befunden der Bildgebung, die häufig in Kombination auftreten. Häufig hängt die Diagnose mit altersabhängigen Faktoren zusammen, wie dem Alter bei Beginn und Remission (wo zutreffend), mit anfallsauslösende Faktoren, tageszeitlicher Variation und manchmal auch mit der Prognose (4,5). Sie kann auch bestimmte Komorbiditäten umfassen, wie kognitive und psychiatrische Störungen in Zusammenhang mit bestimmten Befunden im EEG und in der Bildgebung. Sie kann Auswirkungen auf die Ätiologie, Prognose und Behandlung haben. Es ist wichtig sich zu vergegenwärtigen, dass die Diagnose eines Epilepsie-Syndroms nicht notwendigerweise mit einer 1:1-Korrelation zu einer bestimmten ätiologischen Diagnose einhergeht and dass sie ein unterschiedliches Ziel verfolgen kann, wie z.B. das Patientenmanagement zu steuern. Es gibt viele allgemein anerkannte Epilepsie-Syndrome, wie z.B. die juvenile Absenceepilepsie, das West-Syndrom und das Dravet-Syndrom. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass es keine formelle Klassifikation von Syndromen der ILAE gibt (9). Die kürzlich entwickelte Fortbildungswebseite der ILAE ([epilepsydiagnosis.org](http://epilepsydiagnosis.org)) ist ein hervorragender Ort, um die verschiedenen Aspekte der Diagnosen zu verstehen und Videos von verschiedenen Anfallsformen sowie EEG-Befunden mehrerer bekannter Syndrome einzusehen.

#### Idiopathische generalisierte Epilepsien

In der Gruppe der generalisierten Epilepsien befindet sich die allgemein bekannte und geläufige Untergruppe der idiopathischen generalisierten Epilepsien (IGE). IGE umfassen vier gut etablierte Epilepsie-Syndrome: Absenceepilepsie des Kindesalters, juvenile Absenceepilepsie, juvenile myoklonische Epilepsie und Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (früher bezeichnet als Aufwach-Grand-Mal, was geändert wurde, weil bei diesem Syndrom ein Anfall zu jeder Tageszeit auftreten kann). Es wurde vorgeschlagen, den Begriff "idiopathisch" aus der Nomenklatur der Epilepsie-Klassifikation zu streichen da deren Definition lautet "keine bekannte oder vermutete Ätiologie außer einer möglichen hereditären Prädisposition" (4). Der griechische Begriff 'idios' trägt die Bedeutung von „selbst“; „eigen“; „persönlich“ und soll dadurch die mögliche genetische Genese widerspiegeln, ohne diese explizit zu nennen. 'Idiopathisch' könnte daher als unpräziser Begriff betrachtet werden, insbesondere vor dem Hintergrund der Fortschritte bei der Identifizierung von Genen, die bei vielen Epilepsien eine Rolle spielen, inklusive jenen mit monogener (mit vererbter oder de novo pathogenen Varianten) oder komplexer (polygener, mit oder ohne umweltbedingten Faktoren) Vererbung. Allerdings kann das Wort 'genetisch' fälschlicherweise als gleichbedeutend mit 'vererbt' interpretiert werden.

Es erscheint insgesamt treffender, diese Gruppe von Syndromen als ‚genetische generalisierte Epilepsien‘(GGE) zu bezeichnen, wenn der behandelnde Arzt der Meinung

ist, dass ausreichende Hinweise für diese Klassifikation vorhanden sind. Solche Hinweise stammen aus aufwändiger klinischer Forschung mittels Zwillings- und Familien-Studien zur Erbllichkeit der betreffenden Syndrome und bedeuten *nicht* zwingend, dass spezifische genetische Mutationen identifiziert worden sind. Es ist derzeit nur sehr selten der Fall, dass genetische Mutationen als Ursache der Epilepsie eines Patienten nachgewiesen worden sind. Mögliche Ausnahmen sind die frühkindlichen „entwicklungsbedingten und epileptischen Enzephalopathien“, bei denen viele Patienten eine pathogene de-novo Mutation aufweisen (32).

Nichtdestotrotz bestand weiter der große Wunsch, den Begriff IGE beizubehalten. Die Kommission hat sich deswegen entschieden, dass der Begriff IGE spezifisch für die folgenden vier epileptische Syndrome weiter verwendet werden kann: Absenceepilepsie des Kindesalters, juvenile Absenceepilepsie, juvenile myoklonische Epilepsie und Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. In Einzelfällen kann der Begriff ‚genetische generalisierte Epilepsie‘ verwendet werden, wenn der behandelnde Arzt bewusst auf eine mögliche genetische Ätiologie hinweisen möchte.

#### Selbst-limitierende fokale Epilepsien

Es existieren mehrere selbst-limitierende, fokale Epilepsien, die typischerweise in der Kindheit beginnen. Am häufigsten ist die selbst-limitierende Epilepsie mit zentrottemporalen spikes, früher als „benigne Epilepsie mit zentrottemporalen spikes“ bezeichnet. Andere Epilepsien dieser breitgefassten Gruppe sind die selbst-limitierende Occipitallappen-Epilepsie der Kindheit mit einer von Panayiotopoulos beschriebenen früh einsetzenden Form und einer von Gastaut beschriebenen spät einsetzenden Form (33). Selbst-limitierende Frontallappen- (34), Temporallappen- (35) und Parietallappen- (36) Epilepsien wurden beschrieben, wovon einige in der Adoleszenz oder sogar im erwachsenen Alter beginnen.

#### Ätiologie

Bereits beim Auftreten eines erstmaligen epileptischen Anfalls sollte der behandelnde Arzt eine ätiologische Klärung der Epilepsie anstreben. Eine Reihe von ätiologischen Gruppen sind geschaffen worden. Dabei lag der Schwerpunkt auf behandlungsrelevanten Ursachen. Häufig gehört eine zerebrale Bildgebung zu den zunächst veranlassten Untersuchungen, idealerweise eine MRT. Dies ermöglicht dem behandelnden Arzt zu entscheiden, ob eine strukturelle Läsion Ursache der vorliegenden Epilepsie sein könnte. Die fünf weiteren ätiologischen Gruppen sind: genetisch, infektiös, metabolisch und immun vermittelt sowie schließlich eine Gruppe für unbekanntes Ätiologie (Abb. 1). Die Epilepsie des Patienten kann dabei mehr als einer ätiologischen Kategorie zugeordnet werden, da

diese untereinander keine hierarchische Beziehung aufweisen und weil die Bedeutung der ätiologischen Klassifikation kontext-abhängig sein kann. Für einen Patienten mit tuberöser Sklerose besteht z.B. sowohl eine strukturelle als auch eine genetische Ätiologie. Die strukturelle Ätiologie ist für epilepsiechirurgische Therapieansätze von zentraler Bedeutung, die genetische Ätiologie hingegen Grundlage für humangenetische Beratungen sowie für neuartige Therapieformen wie z.B. mTOR- (mechanistic target of rapamycin) Inhibitoren.

### Strukturelle Ätiologie

Das strukturellen Ätiologien zugrundeliegende Konzept ist, dass strukturelle Auffälligkeiten mit einem signifikant erhöhten Epilepsierisiko assoziiert sind, wie entsprechend konzipierte Studien nachweisen konnten (9). Eine strukturelle Ätiologie bezeichnet Auffälligkeiten in der strukturellen Bildgebung, wobei die elektro-klinische Beurteilung zusammen mit den Befunden der Bildgebung die Schlussfolgerung nahelegen, dass die strukturelle Läsion die wahrscheinliche Ursache der Anfälle des Patienten darstellt. Strukturelle Ätiologien können erworben sein, z.B. nach Schlaganfall, Trauma oder Infektion, oder genetisch bedingt sein, z.B. viele Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung. Obwohl solche Fehlbildungen genetische Ursachen haben, wird die Epilepsie durch das strukturelle Korrelat bedingt. Der Nachweis einer möglicherweise sehr subtilen strukturellen Läsion erfolgt mittels MRT-Bildgebung unter Anwendung von Epilepsie-spezifischen Messprotokollen (37).

Es gibt allgemein anerkannte Assoziationen zwischen Epilepsien und strukturellen Läsionen, wie z.B. das relativ häufige Auftreten von Anfällen aus dem mesialen Temporallappen bei Hippocampussklerose. Andere wichtige Assoziationen sind u.a. die von gelastischen Anfällen bei hypothalamischen Hamartomen, das Rasmussen Syndrom, sowie das Hemikonvulsion-Hemiplegie-Epilepsie-Syndrom. Es ist wichtig, diese Assoziationen zu berücksichtigen, damit Bildgebungsdaten sorgfältig im Hinblick auf spezifische strukturelle Pathologien durchgesehen werden. Dies wiederum unterstreicht auch die Notwendigkeit einer epilepsiechirurgischen Diagnostik, falls medikamentöse Therapien erfolglos bleiben sollten.

Eine strukturelle Auffälligkeit kann genetisch bedingt oder erworben sein oder auch beides. Polymikrogyrien können beispielsweise die Folge von Mutationen in Genen wie dem GPR56 sein, oder aber auch als erworbene Form nach intrauterinen Zytomegalievirus-Infektionen auftreten (38). Erworbene strukturelle Ursachen liegen z.B. bei hypoxischen Enzephalopathien sowie nach Traumata, Infektionen und Schlaganfällen vor. Es können beide ätiologische Kategorien, strukturell und genetisch, verwendet werden, wenn eine strukturelle Ätiologie eine bekannte genetische Grundlage aufweist,

wie z.B. bei der tuberösen Sklerose, die durch eine Mutation in den Genen TSC1 oder TSC2 hervorgerufen wird. TSC1 kodiert dabei Hamartin und TSC2 Tuberin.

### Genetische Ätiologie

Das Konzept einer genetischen Epilepsie ist es, dass eine Erkrankung, deren Kernsymptome epileptische Anfälle einschließen, direkt aus einer bekannten oder vermuteten genetischen Mutation heraus resultiert. Epilepsien, bei denen eine genetische Ätiologie diskutiert wird, sind relativ unterschiedlich und in den meisten Fällen sind die betroffenen Gene bisher noch nicht bekannt.

Zunächst kann der Nachweis einer genetischen Ätiologie einzig auf der Familienanamnese mit Hinweisen auf einen autosomal dominanten Erbgang basieren. Bei dem Syndrom der „gutartigen familiären Neugeborenenkrämpfe“ weisen die meisten Familien Mutationen in einem der Kaliumkanal-Gene KCNQ2 oder KCNQ3 auf (39). Im Fall des Syndroms der autosomal-dominanten nächtlichen Frontallappenepilepsie dagegen ist die zugrundeliegende Mutation derzeit lediglich bei wenigen betroffenen Individuen identifiziert worden (40). Allerdings können auch klinische Studien an Gruppen von Patienten mit gleichen Syndromen, wie z.B. der kindlichen Absenceepilepsie oder der juvenilen myklonischen Epilepsie, eine genetische Ätiologie nahelegen. Hinweise auf deren genetische Grundlage wurden in eleganten Studien, wie der Zwillingsstudie von Lennox aus den 1950ern und von Familienaggregationsstudien, gefunden (41,42). Als weitere Möglichkeit könnte eine molekulare Ursache identifiziert worden sein, die ein einzelnes erkranktes Gen oder eine Kopiezahl-Variation mit signifikanter Bedeutung nahelegt. Bei einer zunehmenden Anzahl von Patienten werden genetische Abweichungen detektiert, die schwere und leichte Epilepsien verursachen können. Bei 30%-50% der Kleinkinder mit schweren „entwicklungsbedingten und epileptischen Enzephalopathien“ können molekulargenetische Untersuchungen dafür verantwortliche Mutationen in einer Vielzahl von Epilepsie-Genen aufzeigen, wobei diese am häufigsten de novo auftraten (32). Das bekannteste Beispiel ist das Dravet-Syndrom, bei dem über 80% der Patienten eine pathogene Variante von SCN1A vorweisen. Es ist dabei bemerkenswert, dass dieselbe monogene Ätiologie ein Spektrum von leichten bis schweren Epilepsien verursachen kann, wie z.B. die SCN1A-Mutationen. Sie kann das Dravet-Syndrom und generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (GEFS+) verursachen, was unterschiedliche Behandlungspfade impliziert (43,44).

Das Wissen um die phänotypische Varianz, die mit Mutationen in einem einzigen Gen einhergeht, ist wichtig, weil die Identifizierung einer Mutation in einem spezifischen Gen an sich meist nicht ausreicht, um deren Auswirkungen zu prognostizieren. Erst das elektro-klinische Bild erlaubt die Beurteilung der klinischen Relevanz der jeweiligen Mutation.

Dementsprechend erweist sich bisher der Großteil der Gene als phänotypisch heterogen, und der Großteil der Syndrome als genetisch heterogen.

Wenn eine Epilepsie einer komplexen Vererbung folgt, die auf mehrere betroffene Gene mit oder ohne zusätzlich erforderliche Umwelteinflüsse schließen lässt, kann es doch möglich sein, Risikovarianten zu identifizieren, welche dann zur Entstehung der Epilepsie beitragen können. Diese sind aber alleine nicht hinreichend, um eine Epilepsie zu verursachen (45,46). In solchen Fällen kann die Familienanamnese unergiebig sein, da andere Familienmitglieder oft nicht genügend viele der genetischen Varianten tragen, um von der Krankheit betroffen zu sein.

Es ist wichtig, sich vor Augen zu halten, dass "genetisch" nicht gleichbedeutend mit "vererbt" ist. So werden bei schweren und leichten Epilepsien zunehmend de-novo Mutationen nachgewiesen (47-52). Dies bedeutet, dass die Mutation im betroffenen Patienten entstanden ist, und es dementsprechend unwahrscheinlich ist, dass eine positive Familienanamnese in Bezug auf epileptische Anfälle vorhanden ist und dass die genetische Mutation nicht vererbt ist. Nichtsdestotrotz kann dieser Patient nun eine vererbte Form der Epilepsie entwickelt haben. Wenn das Individuum beispielsweise eine dominante de-novo Mutation in sich trägt, haben dessen Nachkommen ein 50%-iges Risiko, die Mutation zu erben. Dies bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass die Kinder unter Epilepsie leiden werden, da die Expression von der Penetranz der Mutation abhängt. Noch tiefer gehend könnten Patienten auch Mosaik-Mutationen aufweisen. Dies bedeutet, dass zwei Zellpopulationen in demselben Patienten vorhanden sind, wobei eine Population die Mutation aufweist, während die andere das (normale) Wildtyp-Allel in sich trägt. Bei Mosaik-Mutationen kann der Schweregrad einer Epilepsie variieren, d.h. niedrigere Mosaik-Raten resultieren in einer leichteren Form der Epilepsie, wie SCN1A-Studien gezeigt haben (53).

Eine genetische Ätiologie schließt Umwelteinflüsse als Ko-Faktoren nicht aus. Studien haben gezeigt, dass Umweltfaktoren zur Entstehung von epileptischen Anfällen beitragen können; beispielsweise können bei vielen Patienten mit Epilepsie Anfälle durch Schlafentzug, Stress oder andere Krankheiten provoziert werden. Eine genetische Ätiologie bedeutet somit, dass eine pathogene Variante (Mutation) signifikant an der Entstehung der individuellen Epilepsie beteiligt ist.

### Infektiöse Ätiologie

Infektionen sind die weltweit häufigsten Ursachen von Epilepsie (54). Eine Infektion als Ätiologie einer Epilepsie bedeutet, dass die Epilepsie die direkte Folge einer bekannten Infektion ist, wobei epileptische Anfälle ein Kernsymptom der Erkrankung darstellen. Eine

infektiöse Ätiologie bezieht sich dabei auf Patienten mit Epilepsie und nicht auf Patienten, die Anfälle im Verlauf einer akuten Infektion erleiden, wie etwa bei Meningitis oder Enzephalitis. In bestimmten Regionen der Welt sind typische Beispiele dafür Neurozystizerkose, Tuberkulose, HIV, zerebrale Malaria, subakute sklerosierende Panencephalitis, zerebrale Toxoplasmose and kongenitale Infektionen z.B. durch den Zika- oder Zytomegalie-Virus. Bei diesen Infektionen finden sich immer wieder strukturelle Korrelate. Eine infektiöse Ätiologie geht mit spezifischen Behandlungsoptionen einher. Infektionen können auch zu einer post-infektiösen Entwicklung einer Epilepsie führen, wenn z.B. eine virale Enzephalitis zu epileptischen Anfällen nach der akuten Infektion führt.

### Metabolische Ätiologie

Eine Vielzahl metabolischer Erkrankungen sind mit Epilepsie assoziiert. Dieses Forschungsgebiet wächst und ein besseres Verständnis der Bandbreite der verschiedenen Phänotypen entwickelt sich. Das Konzept einer metabolisch verursachten Epilepsie besteht darin, dass sie direkt aus einer bekannten oder angenommenen metabolischen Störung resultiert, bei der epileptische Anfälle ein Kernsymptom darstellen. Metabolische Ursachen beziehen sich auf einen umschriebenen Stoffwechseldefekt, der Symptome oder biochemischen Veränderungen im gesamten Körper verursachen kann, so wie Porphyrrie, Urämie, Störungen des Aminosäurestoffwechsels oder Pyridoxin-abhängige Anfälle. In vielen Fällen gehen Stoffwechseldefekte mit einem genetischen Defekt einher. Wahrscheinlich haben die meisten metabolisch bedingten Epilepsien einen genetischen Hintergrund, wenn auch einige auch erworben sein können, wie z.B. der zerebrale Folsäuremangel. Die Identifizierung spezifischer metabolischer Ursachen von Epilepsien ist äußerst wichtig, da sich so Perspektiven zur Entwicklung spezifischer Therapien und möglicherweise zur Prävention geistiger Behinderung ergeben könnten.

### Immun vermittelte Ätiologie

Das Konzept einer immun vermittelten Epilepsie besteht darin, dass die Erkrankung direkte Folge einer Störung des Immunsystems ist, bei der epileptische Anfälle als ein Kernsymptom auftreten. Eine Reihe immun vermittelter Epilepsien wurde kürzlich anhand charakteristischer Merkmale bei Erwachsenen wie auch bei Kindern beschrieben (54). Eine immune vermittelte Ätiologie kann angenommen werden, wenn Hinweise für eine autoimmun vermittelte Entzündung des Zentralnervensystems bestehen. Die Diagnosen von Autoimmunenzephalitiden werden zunehmend häufiger. Die bessere Verfügbarkeit von entsprechenden Antikörper-Essays, z.B. bei Anti-NMDA-Rezeptor Enzephalitis oder Anti-LGI1 Enzephalitis, haben daran einen großen Anteil (55). Diese Fortschritte

rechtfertigen eine eigene ätiologische Untergruppe, in der mit zielgerichteter Immunmodulation spezifische therapeutische Optionen existieren.

### Unbekannte Ätiologie

„Unbekannt“ bedeutet, dass die Ursache der Epilepsie noch nicht bekannt ist. Dies trifft noch immer auf viele Patienten mit Epilepsie zu. Über die elektro-klinische Einordnung z.B. als Frontallappenepilepsie hinaus, ist bei diesen Patienten eine weitere spezifischere Diagnose nicht möglich. Die Chance, eine Ursache der Epilepsie zu finden, hängt von der Verfügbarkeit von diagnostischen Möglichkeiten ab. Diese variieren je nach Gesundheitssystem und Land und werden sich hoffentlich mit der Zeit auch in Ländern mit limitierten Ressourcen verbessern.

### Komorbidität

Es findet zunehmend Beachtung, dass viele Epilepsien mit Begleiterkrankungen wie Lernbehinderung, anderen neuropsychologischen Defiziten und Verhaltensauffälligkeiten einhergehen (Abb. 1, vertikales Oval links). Diese können von unterschiedlicher Art und Schwere sein und erstrecken sich von leichten Lernschwierigkeiten hin zu geistiger Behinderung, von psychiatrischen Erkrankungen, wie einer Autismus-Spektrum-Erkrankung und Depression bis hin zu psychosozialen Beschwerdebildern. Insbesondere bei schwerer Epilepsien kann ein komplexes Zusammenspiel an Begleiterkrankungen beobachtet werden, das motorische Defizite wie Zerebralparese oder Verschlechterung des Gangbilds, Bewegungsstörungen, Skoliose, Schlafstörungen und gastrointestinale Beschwerden einschließt. Analog zur Ätiologie der Epilepsien sollten mögliche Begleiterkrankungen bei jedem Patienten mit Epilepsie auf jeder Stufe der Klassifikation mit einbezogen werden, sodass diese frühzeitig identifiziert, diagnostiziert und behandelt werden können.

## Neue Terminologie und Definitionen

### Entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathie

Der Begriff „epileptische Enzephalopathie“ wurde von Berg et al. (9) neu gefasst. Sie ist als eine Enzephalopathie definiert, bei der durch epileptische Aktivität selber eine schwerere Beeinträchtigung von Kognition und Verhalten hervorgerufen wird als üblicherweise die zugrundeliegende Pathologie alleine verursachen würde (z.B. bei kortikalen Fehlbildungen). Diese diffusen oder spezifischen Beeinträchtigungen können

mit der Zeit zunehmen. Derartige Defizite können bei allen Epilepsien in jedem Alter mit großer Spannbreite auftreten.

Das Konzept der epileptischen Enzephalopathie kann auf Epilepsien in jeder Altersstufe angewendet werden und sollte eine breitere Anwendung finden als nur bei schweren Epilepsien mit Beginn im Säuglingsalter oder Kindheit. Viele der mit einer Enzephalopathie assoziierten Epilepsie-Syndrome sind genetisch bedingt. Beispiele sind das West-Syndrom, welches eine ausgeprägte genetische Heterogenität aufweist, und die epileptische Enzephalopathie mit kontinuierlichem Spike-und-Wave während des Schlafes (CSWS), für welche mittlerweile die ersten assoziierten Gene entdeckt worden sind (32). Ebenso können Enzephalopathie-Syndrome eine erworbene Ursache haben, wie z.B. die hypoxische Enzephalopathie oder Encephalopathien als Folge von Schlaganfall oder bei kortikalen Fehlbildungen, die wiederum selbst eine genetische oder erworbene Ursache haben können.

Das Konzept einer epileptischen Enzephalopathie kann auch auf monogenetische Erkrankungen angewandt werden, beispielsweise bei CDKL5- Enzephalopathie oder CHD2-Enzephalopathie. Ein und dieselbe Mutation kann bei einigen Patienten zu einer epileptischen Enzephalopathie führen und bei anderen Patienten lediglich eine selbst-limitierende Epilepsie hervorrufen. Beispiele hierfür sind Mutationen in den Genen SCN1A, SCN2A, SLC2A1, KCNQ2, KCNA2, und CHD2. Bei einer epileptischen Enzephalopathie beeinträchtigt häufige epilepsietypische Aktivität die geistige Entwicklung, woraus eine kognitive Verlangsamung und häufig auch eine Regression resultieren. Mitunter sind auch psychiatrische Komorbidität und Verhaltensauffälligkeiten die Folge. Epilepsietypische Aktivität kann sowohl bei Patienten mit bis dato normaler Entwicklung als auch bei solchen mit vorbestehender Entwicklungsverzögerung eine Regression verursachen. Bei letzteren kann neben einer Regression auch zunächst eine stagnierende Entwicklung beobachtet werden. Ein zentraler Aspekt dieses Konzepts ist es, dass eine Reduktion epilepsietypsicher Aktivität möglicherweise derartigen Entwicklungsverzögerungen entgegenwirken könnte. Dies ist aus klinischer Sicht ein wichtiger Gesichtspunkt, der häufig durch die Familien und die Behandler bestätigt wird.

Bei vielen der schwer verlaufenden, genetischen Erkrankungen finden sich neben den Entwicklungsverzögerungen, die durch häufige epilepsietypische Aktivität verursacht werden, auch solche, die direkt auf die Genmutation zurückzuführen sind.

Dieses komplexe Zusammenspiel kann sich verschiedenartig manifestieren. So kann z.B. bei einer vorbestehenden Entwicklungsverzögerung eine Entwicklungsstagnation oder sogar eine Regression eintreten, wenn die Anfälle beginnen oder prolongiert auftreten. Bei anderen Formen kann eine Entwicklungsverzögerung vor dem Hintergrund einer bislang

normalen Entwicklung einsetzen, auch bevor epilepsietypische Potenziale im EEG auftreten. Ein bekanntes Beispiel dafür ist die häufige Enzephalopathie beim Dravet-Syndrom. Eine verlangsamte Entwicklung oder sogar eine Regression tritt im Alter von 1 oder 2 Jahren auf, auch wenn zu dieser Zeit epilepsietypische Aktivität im EEG normalerweise noch nicht häufig zu sehen ist. Dies weist auf einen entwicklungsbedingten Aspekt der Erkrankung zusätzlich zur Epilepsie hin. Beide Arten der Beeinträchtigung sind die Folge einer zugrundeliegenden Mutation im Natriumkanal-Gen SCN1A, die in >80% der Fälle gefunden wird. In einer dritten Gruppe kann die Epilepsie relativ früh in der kindlichen Entwicklung wieder aufhören, aber deren negative Konsequenzen für die Entwicklung können weiter deutlich zu sehen sein, wie bei einigen Patienten mit KCNQ2-Enzephalopathie oder STXBP1-Enzephalopathie. Diese Beobachtungen lassen sich auf viele genetische Enzephalopathien übertragen und legen eine Erweiterung der Terminologie nahe. Wo zutreffend, sollte also der Begriff "entwicklungsbedingt" in die Krankheitsbezeichnung aufgenommen werden. Dies unterstreicht, dass beide Aspekte eine Rolle in der klinischen Manifestation des Syndroms spielen. Diese Konzepte sind für Angehörige und den behandelnden Arzt von zentraler Bedeutung, um den Krankheitsverlauf zu verstehen.

Dementsprechend wird vorgeschlagen, dass die Bezeichnung "entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathie", wo zutreffend, auf Patienten jeden Alters angewendet wird. Die Verwendung von einem oder beiden Deskriptoren ist zulässig; "entwicklungsbedingte Enzephalopathie", wenn die Beeinträchtigung der Entwicklung des Patienten ohne schwere Epilepsie im Vordergrund steht, wobei Regression oder weitere Verlangsamung der Entwicklung vergesellschaftet sein kann; "epileptische Enzephalopathie" bei denjenigen Fällen, bei denen keine vorbestehende Entwicklungsverzögerung vorhanden ist und die genetische Mutation als solche bekanntermaßen ohne Entwicklungsverzögerung einhergeht; und schließlich "entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathie", wenn beide Faktoren für die klinische Manifestation eine Rolle spielen. Häufig wird es nicht möglich sein festzulegen, ob die epileptische oder entwicklungsbedingte Komponente der Erkrankung einen größeren Einfluss auf das klinische Erscheinungsbild hat.

Bislang wurden viele Patienten mit diesen Erkrankungen als „symptomatisch generalisierte Epilepsien“ klassifiziert; diese Bezeichnung sollte jedoch nicht mehr verwendet werden, da sie bei einer sehr heterogenen Patientengruppe Anwendung fand. Sie wurde auf Patienten mit entwicklungsbedingten Enzephalopathien und Epilepsie (z.B. mit infantiler Cerebralparese, geistiger Behinderung und leichter Epilepsie) angewendet, aber auch bei Patienten mit epileptischer Enzephalopathie oder auch entwicklungsbedingter und

epileptischer Enzephalopathie benützt. Selbst bei einigen Patienten mit generalisierter Epilepsie oder kombinierter generalisierter und fokaler Epilepsie wurde sie verwendet. Die neue Klassifikation ermöglicht eine genauere Klassifizierung der Epilepsien dieser Patienten.

In vielen Fällen, in denen eine genetische Mutation von klinisch relevanter Wirkung identifiziert wird, können die Begriffe "entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathie" unter dem Namen des zugrunde liegenden Syndroms subsumiert werden. So können viele der bekannten entwicklungsbedingten und epileptischen Enzephalopathien nach dem zugehörigen Gen in Verbindung mit dem Wort ‚Enzephalopathie‘ benannt werden; Beispiele sind ‚STXBP1-Enzephalopathie‘ oder ‚CNQ2-Enzephalopathie‘. Dies ist besonders dann wichtig, wenn man sich auf eine genetische Krankheit bezieht, bei der bestimmte Gene sowohl mit schweren als auch mit selbst-limitierenden, pharmako-responsiven Epilepsien assoziiert sein können, wie z.B. bei dem KCNQ2- oder SCN2A-Gen. Hier kann der Begriff "Enzephalopathie" benutzt werden, um die schwere Form der Krankheit mit Entwicklungsverzögerung zu benennen.

### **Selbst-limitierend und pharmako-responsiv**

Je mehr Wissen über die Auswirkungen von Komorbidität auf die Lebensqualität der Betroffenen akkumuliert wurde, desto größer wurden Bedenken, dass der Begriff "benigne" diesem Sachverhalt nicht gerecht wird. Dies gilt insbesondere für leichtere Epilepsie-Syndrome wie die „benigne Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes (BECTS)“ and die „kindliche Absenceepilepsie (childhood absence epilepsy, CAE)“. Trotz des Eindrucks eines benignen Epilepsie-Syndroms kann BECTS mit transienten oder sogar permanenten kognitiven Beeinträchtigungen verbunden sein (56,57) und CAE ist mit einem erhöhten Risiko für negative psychosoziale Folgen assoziiert, wie einer frühen, ungewollten Schwangerschaft. (58)

Der Bericht von Berg et al. (9) schlug daher neue Begrifflichkeiten vor, um die eigentliche Intention des Begriffs „benigne“ deutlicher herauszustellen. Deswegen wird "benigne" als Deskriptor für Epilepsie durch "selbst-limitierend" und "pharmako-responsiv" ersetzt. Beide Begriffe ersetzen verschiedene Elemente der Bedeutung von "benigne". "Selbst-limitierend" bezieht sich auf die wahrscheinlich spontane Ausheilung des Syndroms und "pharmako-responsiv" weist darauf hin, dass ein Epilepsie-Syndrom durch eine adäquate antiepileptische Therapie kontrollierbar ist. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass Patienten mit diesen Syndromen auch nicht pharmako-responsiv sein können. Wie oben bereits erwähnt, existiert keine formelle ILAE-Klassifikation von Syndromen; jedoch steht zu erwarten, dass der Begriff "benigne" in der Bezeichnung der jeweiligen Syndrome

im Laufe der Zeit ersetzt wird. Begriffe wie "maligne" und "katastrophal" werden ebenfalls nicht mehr benutzt. Sie werden aufgrund ihrer ernsten und verheerenden Konnotationen aus dem epileptologischen Wortschatz entfernt.

Es besteht die Hoffnung, dass diese neue Klassifikation der Epilepsien Behandlern wie Betroffenen und ihren Angehörigen einen guten Dienst erweisen wird und zu verbesserten Diagnosen, einem Verständnis der Ätiologie und zu gezielten Therapien der individuellen Krankheiten führen wird. Allerdings bleibt es weiter Aufgabe, die zugrunde liegenden Pathomechanismen wiederkehrender epileptischer Anfälle zu erforschen, auch wenn die Ätiologie klar definiert ist.

Erhebliche Erkenntnisfortschritte in der Neurobiologie von Anfällen und Epilepsien führten zu einem grundlegenden Paradigmenwechsel in den Konzepten, auf denen die Klassifikation der Epilepsien basiert. Die vorliegende Klassifikation wurde daher notwendig, um den aktuellen Kenntnisstand widerzuspiegeln. Sie soll für Forschung und Klinik ein überaus nützliches Kommunikationsmittel sein.

## **Interessenkonflikte**

Ingrid Scheffer erhielt Unterstützung und/oder Beratungshonorare von UCB, Eisai, Athena Diagnostics, GlaxoSmithKline, Transgenomics und Biocodex. Sie ist Mitglied der Herausgeberschaft von *Neurology* und *Epileptic Disorders*. Sie erhielt Fördermittel von NHMRC, ARC, NIH, HRC, CURE, US Department of Defense und March of Dimes.

Samuel Berkovic erhielt Zahlungen von UCB Pharma, Novartis Pharmaceuticals, Sanofi-Aventis, und Jansen Cilag für Beratungen und Fortbildungen und hält ein Patent für eine SCN1A-Testung, die von Bionomics Inc für verschiedene Diagnostik-Unternehmen lizenziert wurde.

Giuseppe Capovilla ist Mitglied der Herausgeberschaft des *European Journal of Pediatric Neurology*.

Mary Connolly hat Forschungsförderung und/oder Referentenhonorare erhalten von UCB, Novartis, Biocodex, Eisai und Sage Therapeutics. Die gesamten Honorare wurden der Epilepsy Research and Development Fund gespendet. Sie erhielt auch Forschungsförderung von CIHR (Canadian Institute for Health Research) und The Alva Foundation. Sie ist Co-Vorsitzende des Canadian Paediatric Epilepsy Network.

Jacqueline French: Das Epilepsy Study Consortium kompensiert ihre Universität für Beratungen von Acorda, Anavex, Brabant Pharma, Bio-Pharm Solutions, Eisai Medical Research, Glaxo Smith-Kline, GW Pharma, Impax, Johnson and Johnson, Marinus, Neusentis, Novartis, Roivant, Pfizer, Sage, Sunovion, SK life sciences, Supernus Pharmaceuticals, Takeda, UCB, Upsher-Smith, Ultragenyx, Vertex, Zogenix, Zynerva sowie für wissenschaftliche Beratung von Anavex, UCB. Forschungsförderung durch Acorda, Alexza, LCGH, Eisai Medical Research, Lundbeck, Pfizer, SK life sciences, UCB, Upsher-Smith, Vertex und durch NINDS, Epilepsy Therapy Project, Epilepsy Research Foundation, Epilepsy Study Consortium; Sie ist Mitglied der Herausgeberschaft von *Lancet Neurology*, *Neurology Today* and *Epileptic Disorders*, und ist bezahlte Mit-Herausgeberin von *Epilepsia*.

Laura Guilhoto ist Mitglied der Herausgeberschaft von *Seizure - European Journal of Epilepsy*.

Edouard Hirsch erhielt Unterstützung von UCB und/oder Beratungshonorare von UCB, ESAI, BIAL.

Satish Jain hat keine Interessenkonflikte.

Gary Mathern erhält in Teilen seiner beruflichen Tätigkeit Unterstützung durch Davies/Crandall Chair for Epilepsy Research der UCLA und ist Mit-Herausgeber von *Epilepsia* und *Epilepsia Open*. Er ist auch Mitglied der Herausgeberschaft von *Neurology* und Mitglied des Data Management Komitees von NeuroPace, Inc.

Solomon L. Moshé MD ist Vorsitzender des Charles Frost Chair in Neurosurgery and Neurology und erhält Fördermittel von NIH NS43209 und 1U54NS100064-01, CURE Infantile Spasms Initiative, US Department of Defense (W81XWH-13-1-0180), der Heffer Family und der Segal Family Foundations sowie von den Abbe Goldstein/Joshua Lurie und Laurie Marsh/Dan Levitz Familie. Er ist Mit-Herausgeber von *Neurobiology of Disease* und ist Mitglied der Herausgeberschaft von *Brain and Development*, *Pediatric Neurology* und *Physiological Research*. Er halt eine jährliche Kompensation von Elsevier für seine Tätigkeit als Mit-Herausgeber von *Neurobiology of Disease* und Tantiemen von 2 Büchern, die er mit herausgab. Er erhielt Beratungshonorare von Eisai und UCB.

Douglas Nordli erhält Fördermittel von NIH (1-RO1-NS43209) und CURE. Er ist Mit-Herausgeber von *UpToDate*.

Emilio Perucca erhielt Referenten- oder Beratungshonorare oder Forschungsförderung von Eisai, Biopharm Solutions, GW Pharma, Mylan, Sanofi, SK life sciences, Sun Pharma, Takeda und UCB Pharma.

Torbjörn Tomson erhielt Forschungsförderung und/oder Referentenhonorare an seinen Arbeitgeber von Eisai, GlaxoSmithKline, Novartis, Bial, und UCB. Er erhielt auch Forschungsförderung von CURE, Stockholm County Council und der EU (DG Sante).

Samuel Wiebe erhielt Referenten- oder Beratungshonorare und/oder Fördermittel für Forschung bzw. Fortbildung von UCB, Electrocore und Sunovion.

Yue-Hua Zhang hat keine Interessenkonflikte.

Sameer Zuberi erhielt Forschungsförderung und/oder Referenten-/Beratungshonorare von Epilepsy Research UK, Dravet Syndrome UK, UCB Pharma, Yorkhill Children's Charity, GW Pharma, Brabant Pharma and Zogenix. Er ist Herausgeber von *European Journal of Paediatric Neurology*.

## Literatur

1. Gastaut H, Caveness WF, Landolt W, et al. A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1964; 5:297–306. [PubMed: 14273591]
2. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1969; 10(Suppl):2–13.
3. Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia*. 1969; 10(Suppl):14–21.
4. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1985; 26:268–278. [PubMed: 3924589]
5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989; 30:389–399. [PubMed: 2502382]

6. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981; 22:489–501. [PubMed: 6790275]
7. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001; 42:796–803. [PubMed: 11422340]
8. Engel J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006; 47:1558–1568. [PubMed: 16981873]
9. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010; 51:676–685. [PubMed: 20196795]
10. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017 Mar 8. [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/epi.13671
11. Epilepsy ILA. [Accessed 2nd July 2015] Guidelines for Publications from League Commissions and Task Forces. 2014. Available at: <http://www.ilae.org/visitors/centre/guidelines.cfm>
12. Avanzini G. A sound conceptual framework for an epilepsy classification is still lacking. *Epilepsia*. 2010; 51:720–722. [PubMed: 20394647]
13. Beghi E. New classification proposals for epilepsy: a real advancement in the nosography of the disease? *Epilepsia*. 2011; 52:1197–1198. discussion 1205–1199. [PubMed: 21671928]
14. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia*. 2011; 52:1058–1062. [PubMed: 21635233]
15. Berg AT, Scheffer IE. What is at stake in a classification? *Epilepsia*. 2011; 52:1205–1208.
16. Camfield P. Issues in epilepsy classification for population studies. *Epilepsia*. 2012; 53(Suppl 2):10–13. [PubMed: 22765498]
17. Duncan JS. The evolving classification of seizures and epilepsies. *Epilepsia*. 2011; 52:1204–1205. discussion 1205–1209. [PubMed: 21671933]
18. Engel J Jr. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52:1195–1197. discussion 1205–1209. [PubMed: 21671927]
19. Ferrie CD. Terminology and organization of seizures and epilepsies: radical changes not justified by new evidence. *Epilepsia*. 2010; 51:713–714. [PubMed: 20394642]
20. Fisher RS. What is a classification essay? *Epilepsia*. 2010; 51:714–715. [PubMed: 20394643]
21. Guerrini R. Classification concepts and terminology: is clinical description assertive and laboratory testing objective? *Epilepsia*. 2010; 51:718–720. [PubMed: 20394646]
22. Jackson G. Classification of the epilepsies 2011. *Epilepsia*. 2011; 52:1203–1204. discussion 1205–1209. [PubMed: 21671932]
23. Moshe SL. In support of the ILAE Commission classification proposal. *Epilepsia*. 2011; 52:1200–1201. discussion 1205–1209. [PubMed: 21671930]
24. Luders HO, Amina S, Baumgartner C, et al. Modern technology calls for a modern approach to classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Epilepsia*. 2012; 53:405–411. [PubMed: 22332669]
25. Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for the organization of epilepsies: critical review and contribution. *Epilepsia*. 2012; 53:399–404. [PubMed: 22242702]
26. Shinnar S. The new ILAE classification. *Epilepsia*. 2010; 51:715–717. [PubMed: 20394644]

27. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52:1052–1057. [PubMed: 21449936]
28. Wolf P. Much ado about nothing? *Epilepsia*. 2010; 51:717–718. [PubMed: 20394645]
29. Wong M. Epilepsy is both a symptom and a disease: a proposal for a two-tiered classification system. *Epilepsia*. 2011; 52:1201–1203. discussion 1205–1209. [PubMed: 21671931]
30. Scheffer I, French J, Hirsch E, et al. Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate - Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open*. 2016; 1:37–44.
31. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55:475–482. [PubMed: 24730690]
32. McTague A, Howell KB, Cross JH, et al. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol*. 2016; 15:304–316. [PubMed: 26597089]
33. Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia*. 2012; 53(Suppl 4):9–18.
34. Beaumanoir A, Nahory A. Benign partial epilepsies: 11 cases of frontal partial epilepsy with favorable prognosis. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*. 1983; 13:207–211. [PubMed: 6424189]
35. Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA, et al. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol*. 1996; 40:227–235. [PubMed: 8773604]
36. Sveinbjornsdottir S, Duncan JS. Parietal and occipital lobe epilepsy: a review. *Epilepsia*. 1993; 34:493–521. [PubMed: 8504783]
37. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50:2147–2153. [PubMed: 19389145]
38. Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol*. 2014; 13:710–726. [PubMed: 24932993]
39. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia*. 2015; 56:1071–1080. [PubMed: 25982755]
40. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*. 2016; 86:1834–1842. [PubMed: 27164717]
41. Lennox WG. The genetics of epilepsy. *American Journal of Psychiatry*. 1947; 103:457–462. [PubMed: 20287556]
42. Lennox WG. The heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *Journal of the American Medical Association*. 1951; 146:529–536. [PubMed: 14832012]
43. Brunklaus A, Dorris L, Ellis R, et al. The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2013; 55:154–161. [PubMed: 23163885]
44. Mullen SA, Scheffer IE. Translational research in epilepsy genetics: sodium channels in man to interneuronopathy in mouse. *Arch Neurol*. 2009; 66:21–26. [PubMed: 19139296]
45. Helbig I, Mefford H, Sharp A, et al. 15q13. 3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet*. 2009; 41:160–162. [PubMed: 19136953]
46. Dibbens LM, Mullen S, Helbig I, et al. Familial and sporadic 15q13. 3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet*. 2009; 18:3626–3631. [PubMed: 19592580]
47. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet*. 2001; 68:1327–1332. [PubMed: 11359211]

48. Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, et al. KCNQ2 encephalopathy: Emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol*. 2012; 71:15–25. [PubMed: 22275249]
49. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet*. 2009; 5:e1000381. [PubMed: 19214208]
50. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol*. 2012; 72:807–815. [PubMed: 23280796]
51. Scheffer IE, Grinton BE, Heron SE, et al. PRRT2 phenotypic spectrum includes sporadic and fever-related infantile seizures. *Neurology*. 2012; 79:2104–2108. [PubMed: 23077018]
52. Carvill GL, Heavin SB, Yendle SC, et al. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. *Nature Genetics*. 2013; 45:825–830. [PubMed: 23708187]
53. Depienne C, Trouillard O, Gourfinkel-An I, et al. Mechanisms for variable expressivity of inherited SCN1A mutations causing Dravet syndrome. *J Med Genet*. 2010; 47:404–410. [PubMed: 20522430]
54. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol*. 2016; 131:211–234. [PubMed: 26423537]
55. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012; 8:380–390. [PubMed: 22710628]
56. Staden UE, Isaacs E, Boyd SG, et al. Language dysfunction in children with rolandic epilepsy. *Neuropediatrics*. 1998; 29:242–248. [PubMed: 9810559]
57. Lillywhite LM, Saling MM, Harvey AS, et al. Neuropsychological and functional MRI studies provide converging evidence of anterior language dysfunction in BECTS. *Epilepsia*. 2009; 50:2276–2284. [PubMed: 19292755]
58. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, et al. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheeps' clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997; 151:152–158. [PubMed: 9041870]

Übersetzung im Auftrag der DGfE