

Revidierte Terminologie und Konzepte zur Einteilung von epileptischen Anfällen und Epilepsien: Bericht der Klassifikations- und Terminologiekommision der Internationalen Liga gegen Epilepsie, 2005-2009

Anne T. Berg¹, Samuel F. Berkovic², Martin Brodie³, Jeffrey Buchhalter⁴, J. Helen Cross⁵, Walter van Emde Boas⁶, Jerome Engel Jr⁷, Jacqueline French⁸, Tracy A. Glauser⁹, Gary W Mathern¹⁰, Solomon L. Moshé¹¹, Douglas Nordli¹², Perrine Plouin¹³, Ingrid E. Scheffer²

¹Dept. of Biology, Northern Illinois University, DeKalb, IL, USA, ²Epilepsy Research Centre, University of Melbourne (Austin Health), West Heidelberg, Victoria, Australien, ³Epilepsy Unit, Western Infirmary, Glasgow, Schottland, ⁴Dept. of Neurology, Phoenix Children's Hospital, Phoenix, AZ, USA, ⁵Neurosciences Unit, University College London - Institute of Child Health, Great Ormond Street Hospital, London, & National Centre for Young People with Epilepsy, Lingfield, England, ⁶Dept. of EEG/EMU, Epilepsy Clinic „Meer & Bosch“, Heemstede Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Hoofddorp, Holland, ⁷Dept. of Neurology, University of California in Los Angeles, Los Angeles, CA, USA, ⁸Dept. of Neurology, New York University, New York, NY, USA, ⁹Department of Neurology, Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, OH, USA, ¹⁰Dept. of Neurosurgery, University of California in Los Angeles, Los Angeles, CA, USA, ¹¹Dept. of Neurology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA, ¹²Dept. of Neurology, Northwestern Children's Memorial Hospital, Chicago, IL, USA, ¹³Dept. of Clinical Neurophysiology, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, Frankreich

Autorisierte Übersetzung von Dr. med. Günter Krämer, Medizinischer Direktor, Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Bleulerstr. 60, 8008 Zürich, Schweiz, Tel. 0041 387 63 02, E-Mail: g.kraemer@swissepil.ch

Original erschienen in *Epilepsia* 2010; early view publication: 26.2.2010; doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x

Zusammenfassung

Die Klassifikations- und Terminologiekommision der Internationalen Liga gegen Epilepsie (engl.: International League Against Epilepsy; ILAE) hat die Konzepte und Terminologie sowie die Vorgehensweise zur Klassifikation von epileptischen Anfällen und Epilepsieformen revidiert. „Generalisiert“ und „fokal“ werden neu definiert für Anfälle, die entweder in einem bilateral verteilten Netzwerk auftreten und sich dort rasch aus-

breiten (generalisiert) oder aber in einem auf eine Grosshemisphäre beschränkten Netzwerk auftreten und dabei eng umschrieben oder weiter ausgebreitet sein können (fokal). Die Klassifikation generalisierter Anfälle wird vereinfacht. Aufgrund des Fehlens einer natürlichen Klassifikation fokaler Anfälle sollten diese entsprechend ihrer Manifestationen beschrieben werden (zum Beispiel diskognitiv oder fokal-motorisch). Die Konzepte „generalisiert“ und „fokal“ beziehen sich nicht auf elektroklinische Syndrome. „Genetisch“, „strukturell-metabolisch“, und „unbekannt“ stellen modifizierte ätiologische Konzepte dar und ersetzen „idiopathisch“, „symptomatisch“ und „kryptogen“. Nicht alle Epilepsieformen sind als elektroklinische Syndrome erkennlich. Die Einteilung der Epilepsieformen erfolgt zunächst aufgrund der Spezifität: elektroklinische Syndrome, nicht-syndromatische Epilepsien mit strukturell-metabolischen Ursachen und Epilepsien unbekannter Ursache. Je nach Verwendungszweck kann innerhalb dieser Gruppen eine flexible weitere Unterteilung

erfolgen. Natürliche Klassen (zum Beispiel spezifische zugrundeliegende Ursache, Manifestationsalter, assoziierte Anfallsform) oder pragmatische Gruppenbildungen (zum Beispiel epileptische Enzephalopathien, selbstlimitierende [früher: benigne] elektroklinische Syndrome) können als Grundlage für die Organisation unseres Wissens bezüglich anerkannter Epilepsieformen dienen und die Erkennung neuer Formen erleichtern.

Schlüsselwörter: Epilepsie, Klassifikation, Syndrom, Anfall, Einteilung

Epileptologie 2010; 27: 101 – 114

Revised Terminology and Concepts for Organization of Seizures and Epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009

The International League Against Epilepsy (ILAE) Commission on Classification and Terminology has revised concepts, terminology, and approaches for classifying seizures and forms of epilepsy. Generalized and focal are redefined for seizures as occurring in and rapidly engaging bilaterally distributed networks (generalized) and within networks limited to one hemisphere and either discretely localized or more widely distributed (focal). Classification of generalized seizures is simplified. No natural classification for focal seizures exists; focal seizures should be described according to their manifestations (e.g., dyscognitive, focal motor). The concepts of generalized and focal do not apply to electroclinical syndromes. Genetic, structural-metabolic, and unknown represent modified concepts to replace idiopathic, symptomatic, and cryptogenic. Not all epilepsies are recognized as electroclinical syndromes. Organization of forms of epilepsy is first by specificity: electroclinical syndromes, nonsyndromic epilepsies with structural-metabolic causes, and epilepsies of unknown cause. Further organization within these divisions can be accomplished in a flexible manner depending on purpose. Natural classes (e.g., specific underlying cause, age at onset, associated seizure type), or pragmatic groupings (e.g., epileptic encephalopathies, self-limited electroclinical syndromes) may serve as the basis for organizing knowledge about recognized forms of epilepsy and facilitate identification of new forms.

Key words: Epilepsy, classification, syndrome, seizure, organization

Terminologie et concepts de classification des crises épileptiques et épilepsies révisés: Rapport de la Commission de Classification et de Terminologie de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie, 2005-2009

La Commission de Classification et de Terminologie de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie (angl.: International League Against Epilepsy; ILAE) a révisé la méthodologie de classification des crises épileptiques et formes d'épilepsie. Les notions « généralisé » et « focal » ont été redéfinies et désignent désormais les crises qui soit s'expriment dans un réseau à répartition bilatérale ou s'y propagent rapidement (généralisé), soit intéressent un réseau dans un seul grand hémisphère et peuvent être étroitement cernées ou plus étendues (focal). La classification des crises généralisées a été simplifiée. A défaut d'une classification naturelle des crises focales, leur description devrait s'inspirer de leur mode d'expression (par exemple dyscognitif ou focal moteur). Les concepts « généralisé » et « focal » ne se rapportent pas à des syndromes électrocliniques. « Génétique », « structurel métabolique » et « inconnu » représentent des concepts étiologiques modifiés qui se substituent à « idiopathique », « symptomatique » et « cryptogène ». Toutes les formes d'épilepsie ne sont pas perceptibles sous forme de syndromes électrocliniques. La répartition des formes d'épilepsie se fait d'abord sur la base de la spécificité : syndromes électrocliniques, épilepsies non-syndromatiques à étiologies structuro-métaboliques et épilepsies d'étiologie inconnue. Selon l'utilisation prévue, une subdivision souple de ces groupes est encore possible. Des catégories naturelles (par exemple des étiologies spécifiques, l'âge de manifestation, une forme de crise associée) ou des regroupements pragmatiques (par exemple les encéphalopathies épileptiques, les syndromes électrocliniques autolimitatifs [anciennement : bénins]) peuvent servir de base pour l'organisation de nos connaissances des formes reconnues d'épilepsies et faciliter le dépistage de formes nouvelles.

Mots clés : épilepsie, classification, syndrome, crise, répartition

Einleitung

Die bisherigen Klassifikationen von Anfällen und Epilepsien beruhten hauptsächlich auf akribischen klinischen Beobachtungen und Expertenmeinungen. Von der ersten Veröffentlichung 1960 bis zu den letzten offiziellen Fassungen für epileptische Anfälle 1981 [1] bzw. für Epilepsien und Epilepsie-Syndrome 1989 [2] basieren die Klassifikationen der Internationalen Liga gegen Epilepsie (engl.: International League Against Epilepsy; ILAE) auf Konzepten, die überwiegend aus der Zeit vor der Einführung moderner Bildgebungsmethoden sowie

der Gentechnologie und molekularbiologischen Konzepten stammen. Die seinerzeitigen Autoren sahen allerdings voraus, dass neue Informationen und die Entwicklung neuer Untersuchungsmethoden Änderungen der Klassifikationen erforderlich machen würden. Dies ist keine leichte Aufgabe. Obwohl seit 1989 verschiedene Versuche unternommen wurden, die Dokumente von 1981 und 1989 zu aktualisieren [3, 4], ist bislang kein neuer Klassifikationsvorschlag gemacht worden.

Eine Hauptmotivation für die Revision der Klassifikation während der Amtsdauer der Kommission für die Jahre 2005 bis 2009 und die Fortführung von Anpassungen in der Zukunft besteht darin, Epilepsien aus dem Dunstkreis von Expertenmeinungen und durch Vorgaben dominierten Argumentationen herauszuholen, damit die Klassifikation der Epilepsien vollumfänglich die Fortschritte in den Grundlagenwissenschaften und klinischen Neurowissenschaften widerspiegelt und von ihnen profitiert, sodass diese Fortschritte Eingang in die klinische Praxis finden können. Im folgenden Bericht legen wir die wichtigsten Ergebnisse und Empfehlungen vor, die sich aus den Beratungen der Kommission während ihrer Amtszeit 2005 bis 2009 ergeben haben und durch begleitende und mit dem Text verzahnte Kommentare ergänzt werden. Die Kommentare liefern die Hintergrundinformation, Erklärungen und Rechtfertigungen für die getroffenen Entscheidungen und erlauben einen Einblick in die verschiedenartigen Betrachtungen und Überlegungen sowie darin, warum bestimmte Entscheidungen getroffen wurden.

Obwohl Änderungen bei der Terminologie und den Konzepten erfolgten, möchten wir betonen, dass bei der Liste der schon anerkannten und in dem Bericht der Task Force von 2006 [4] aktualisierten Epilepsie-Entitäten („Syndrome“) – ausser bei der Nomenklatur – keine Änderungen erfolgten. Darüber hinaus haben die Revisionen der Terminologie und Epilepsiekonzepte keine spürbaren Auswirkungen darauf, wie klinisch tätige Ärzte die international anerkannten und weltweit auf Epilepsiepatienten angewandten elektroklinischen Syndrome benutzen.

Kommentare: Einleitung

Im Kontext von Epilepsien und epileptischen Anfällen wurde das Wort „Klassifikation“ bislang mit Bezug zu mindestens drei Konzepten benutzt:

1. Als Auflistung von als abgrenzbar erkannten Epilepsieformen: An den Elementen dieser Liste für spezifische elektroklinische Syndrome hat sich nichts geändert, wenngleich die Liste der Formen epileptischer Anfälle im Vergleich zu früheren Versionen vereinfacht wurde.

2. Für die Konzepte und die Struktur als Grundlage der Einteilung auf dieser Liste: Die Klassifikation von 1989 [2] war eine Einteilung auf der Grundlage von Konzepten, die unserem zunehmenden Wissen über epileptische Anfälle und Epilepsien nicht mehr entsprechen bzw. dieses nicht mehr genau widerspiegeln. Daher werden die derzeitigen Einteilungen und die ihnen zugrundeliegenden Konzepte verlassen bzw. revidiert. Die Dimensionen, mit denen wir Anfälle und Epilepsien charakterisieren, sollten nützliche, natürliche Klassen repräsentieren. Darüber hinaus sollte die Reihenfolge und die Einteilung der Liste anerkannter Syndrome nicht singulär, erzwungen oder starr, sondern flexibel sein, um unser jeweils bestes Verständnis der Neurobiologie, klinischen Merkmale, prognostischen Implikationen und aller sonstigen für die klinische Praxis oder Forschung wichtigen Parameter zu ermöglichen.

3. Für die Methoden und Prozesse, die bestimmen, wie Krankheitsentitäten abgegrenzt werden können und worin die Merkmale bestehen, anhand derer ihre Einteilung erfolgt: Der bisherige, auf Expertenmeinungen beruhende Begutachtungsprozess zur Entscheidung, ob ein Syndrom auf die Liste „aufgenommen“ wird oder nicht, muss durch ein auf objektiven Analysen beruhendes System mit evidenzbasierter Bewertung ersetzt werden. Dies wird erforderlich sein, um Anhaltspunkte für mögliche neue Syndrome zu finden und eine gewisse Orientierung zu natürlichen Klassen und Dimensionen zu ermöglichen, mit denen eine wissenschaftliche Klassifikation aufgebaut werden könnte [5]. Dies ist ein Prozess, den wir in Zukunft auf den Weg bringen wollen.

Bei der Überprüfung der derzeitigen Klassifikationen, so wie sie sind, und bei der Anpassung der Terminologie und Konzepte wurde die Arbeit der Kommission durch die Proceedings eines Workshops in Monreale (Italien) erleichtert [6]. Obwohl wir eine revidierte und vereinfachte Klassifikation epileptischer Anfälle präsentieren, waren wir nicht der Meinung, dass eine ausreichende Wissensbasis besteht, um eine neue Klassifikation (im Sinne einer Einteilung) der Epilepsien als solche vorzulegen. Eher schlagen wir eine neue Terminologie und neue Konzepte vor, die unserem derzeitigen Verständnis dieser Fragen besser entsprechen. Ein Leitprinzip war dabei das Bemühen um Klarheit und Einfachheit, sodass Begriffe einzelnen Qualitäten entsprechen und keine Mischung aus verschiedenen Konzepten und Dimensionen sind. Ein weiteres Leitprinzip war, soweit wie möglich keine Annahmen und Behauptungen als Grundlage für Einteilungen zu akzeptieren und Bereiche zu benennen, für die uns keine ausreichenden Informationen vorliegen, um Entscheidungen zu treffen. Wir legen zwar neue Konzepte vor, erkennen aber an, dass es sich um Konzepte handelt, die einer weiteren Entwicklung und Absicherung bedürfen (zum Beispiel für generalisierte und fokale Anfälle).

Terminologie und Konzepte zur Klassifikation von Anfällen und Epilepsien

Anfallsbeginn und Klassifikation von Anfällen

Generalisierte epileptische Anfälle werden als von einem bestimmten Punkt eines beide Grosshirnhemisphären beteiligenden neuronalen Netzwerks ausgehend und mit sehr rascher Ausbreitung konzipiert. Solche bilaterale Netzwerke können kortikale und subkortikale Strukturen beinhalten, müssen aber nicht notwendigerweise den gesamten zerebralen Kortex beteiligen. Obwohl der Beginn einzelner Anfälle umschrieben bzw. fokal erscheinen kann, sind der Ausgangspunkt und die Lateralisation von Anfall zu Anfall nicht konstant. Generalisierte Anfälle können asymmetrisch sein.

Fokale epileptische Anfälle werden als von auf eine Grosshirnhemisphäre beschränkten neuronalen Netzwerken ausgehend konzipiert. Sie können sowohl sehr umschrieben als auch weiter ausgedehnt sein. Fokale Anfälle können ihren Ursprung in subkortikalen Strukturen haben. Für jede Anfallsform ist der Beginn einzelner Anfälle von Anfall zu Anfall konstant und mit bevorzugten Propagationsmustern verknüpft, die die kontralaterale Hemisphäre beteiligen können. Manchmal gibt es zwar mehr als ein Netzwerk und mehr als eine Anfallsform, von denen aber jede einen konstanten Anfallsursprung hat. Fokale Anfälle passen in kein anerkanntes, natürliches Klassifikationsschema, das sich auf das derzeitige Verständnis der beteiligten Mechanismen gründet.

Kommentare: Klassifikation und Terminologie in Beziehung zu Anfällen:

Die Kommission akzeptierte die ILAE-Definition des epileptischen Anfalles [7]: „ein vorübergehendes Auftreten von Zeichen und/oder Symptomen aufgrund abnormer exzessiver oder synchroner neuronaler Aktivität im Gehirn.“ Daher beschränken sich die Kommentare auf die Beschreibung epileptischer Anfälle und sind nicht zur Hilfestellung des klinisch tätigen Arztes bei der Unterscheidung epileptischer und nichtepileptischer Anfälle gedacht. Dies wird separat in einem diagnostischen Manual abgehandelt werden.

Die Bezeichnungen „fokal“ und „generalisiert“ wurden bisher für eine dichotome Klassifikation sowohl von Anfällen als auch Epilepsien benutzt. Tatsächlich beschrieb Hughlings-Jackson schon im späten 19. Jahrhundert, dass fokal entladende Läsionen Ursache sowohl fokaler als auch generalisierter Anfälle waren (siehe [8]). Auf der Grundlage des derzeitigen elektroklinischen Wissens ist die Beibehaltung dieser Terminologie nach Ansicht der Kommission für Anfälle nach wie vor von einem gewissen praktischen Nutzen, obwohl allgemein anerkannt wurde, dass diese Begriffe wahrschein-

lich keine klare Dichotomie repräsentieren.

Die Konzeption generalisierter Anfälle als in bilateral verbreiteten Netzwerken entstehend und sich in diesen rasch ausbreitend war zu einem gewissen Teil ein Versuch, die scheinbar generalisierte Beschaffenheit von Spasmen im Kontext einer fokalen Läsion anzusprechen. Dies könnte einen Paradigmenwechsel im Denken bezüglich Manifestationsformen versus zugrundeliegender Pathologie darstellen. Es gab viele lebhaft diskussionen und zeitweise heftige Meinungsverschiedenheiten zur Frage der bestmöglichen Klassifikation von Spasmen als generalisiert, fokal oder beides. Letztlich reichte das durch die verschiedenen Kommissionsmitglieder repräsentierte beträchtliche kollektive Wissen bezüglich Spasmen aufgrund inadäquater Informationen noch nicht aus, um diese Frage zu lösen. Spasmen bleiben daher eine eigene Gruppe.

Die Einteilung epileptischer Anfälle von 1981 benutzte die Begriffe einfach-fokal, komplex-fokal und fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung [1]. Diese Terminologie war ungenau, weil die Bezeichnungen „einfach“ und „komplex“ oft falsch verwendet oder falsch verstanden wurden. Darüber hinaus war die Unterscheidung aufgrund einer Bewusstseinsstörung zwar von grosser praktischer sozialmedizinischer Bedeutung (zum Beispiel für die Beurteilung der Fahrtauglichkeit), aber wissenschaftlich nicht präzise definierbar [9]. Die Bezeichnung „sekundär“ generalisiert wurde kaum verstanden und widersprüchlich benutzt. Momentan haben wir nicht die erforderlichen Informationen, um eine wissenschaftliche Klassifikation fokaler Anfälle zu erstellen. Stattdessen empfehlen wir, fokale Anfälle entsprechend der Merkmale zu beschreiben, die für einen bestimmten Zweck am nützlichsten sind. Beispielsweise kann es bei der Differenzialdiagnose epileptischer und nichtepileptischer Anfälle oder im Rahmen einer prächirurgischen Diagnostik sinnvoll sein, die spezifischen elementaren Anfallsmerkmale und ihre Abfolge zu beschreiben [10]. Andere können sich Begriffe wünschen, um das Ausmass einer anfallsbedingten Behinderung zu beschreiben. Wir ermutigen Interessierte, bezüglich gut definierter deskriptiver Bezeichnungen das Glossar der ictalen Semiologie zu konsultieren [11].

Die folgenden spezifischen Veränderungen der Anfallsklassifikation von 1981 wurden vorgenommen:

1. Neugeborenenanfälle werden nicht mehr als eigenständige Entität aufgefasst. Anfälle bei Neugeborenen können in dem vorgestellten Schema eingeordnet werden.
2. Die frühere Unterklassifikation von Absencen wurde vereinfacht und verändert. Neu werden myoklonische Absencen und Lidmyoklonien mit Absencen als eigenständige Formen anerkannt.
3. In der Anfallsklassifikation von 1981 wurden Spasmen nicht ausdrücklich genannt. Jetzt werden sie aufgenommen. Die Bezeichnung als „epileptische

Spasmen“, die infantile Spasmen beinhaltet, wurde bereits früher anerkannt [11]. Da Spasmen jenseits der frühen Kindheit persistieren oder sogar neu auftreten können [12, 13], wird die allgemeinere Bezeichnung als epileptische Spasmen benutzt. Es gab keine ausreichende Datenlage für eine sichere Entscheidung, ob Spasmen als fokale, generalisierte oder kombinierte Anfallsform klassifiziert werden sollten; entsprechend erhielten sie eine eigene Gruppe als „unbekannt“.

4. Bei fokalen Anfällen wird die Unterscheidung in verschiedene Formen in Abhängigkeit vom Fehlen oder Vorliegen einer Bewusstseinsstörung (also in einfache und komplexe fokale Anfälle) aufgehoben. Es ist jedoch wichtig, dass eine Bewusstseinsstörung ebenso wie andere kognitive Störungen und die Lokalisation sowie Ausbreitung ichtaler Symptome sowohl für die Beurteilung einzelner Patienten als auch für besondere Zwecke (zum Beispiel Differenzialdiagnose nichtepileptischer und epileptischer Anfälle, randomisierte Therapiestudien oder Epilepsiechirurgie) von grosser Bedeutung sein kann. Die hier vorgelegten Empfehlungen schliessen eine Beschreibung fokaler Anfälle mit Bezugnahme auf diese Merkmale in keiner Weise aus.
5. Myoklonisch-atonische Anfälle (früher als myoklonisch-astatische Anfälle bezeichnet) werden jetzt als Anfallsform anerkannt.

In **Tabelle 1** sind die derzeit anerkannten Formen epileptischer Anfälle zusammengestellt.

Kommentare: Terminologie und Konzepte zugrunde liegender Ursachen:

Die Begriffe idiopathisch, symptomatisch und kryptogen haben eine Vielzahl von Bedeutungen und Nebenbedeutungen erhalten, die mit Vermutungen behaftet sind, die manchmal mehrere Konzepte in einem Wort verschmelzen. Dies hat zu einer beträchtlichen Widersprüchlichkeit und Verwirrung geführt. Der Begriff idiopathisch wurde in dem Dokument von 1989 wie folgt definiert [2]: „*Abgesehen von einer möglichen hereditären Disposition findet sich keine zugrundeliegende Ursache. Idiopathische Epilepsien werden durch das Manifestationsalter, klinische und elektrographische Merkmale sowie eine vermutete genetische Ätiologie definiert.*“ Wir legen nun einen Schwellenwert für die Vermutung fest, dass eine bestimmte Epilepsieform tatsächlich eine genetische Basis hat. Unbelegte Behauptungen werden nicht akzeptiert. Beispiele von als genetisch zu klassifizierenden Epilepsiesyndromen sind die kindliche Absencenepilepsie, die autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie und das Dravet-Syndrom. Man beachte, dass das Dravet-Syndrom in der Klassifikation von 1989 nicht als idiopathische Epilepsie galt. Jetzt wird sie als genetische Epilepsie be-

Tabelle 1: Klassifikation von epileptischen Anfällen*

Generalisierte Anfälle

Tonisch-klonisch (in jeder Kombination)

Absence

- typisch
- atypisch
- mit speziellen Merkmalen:
myoklonische Absence
Lidmyoklonien mit Absence

myoklonisch

- myoklonisch
- myoklonisch-atonisch
- myoklonisch-tonisch

klonisch

tonisch

atonisch

Fokale Anfälle

Unbekannt

epileptische Spasmen

*Ein Anfall, der nicht ohne weiteres in eine der vorgestellten Kategorien eingeordnet werden kann, sollte als „nicht klassifiziert“ betrachtet werden, bis weitere Informationen seine genaue Diagnose erlauben. Dies wird jedoch nicht als eine Klassifikationskategorie aufgefasst.

trachtet.

Der Begriff „idiopathisch“ wurde auch dazu benutzt, um die Idee einer in hohem Masse auf eine pharmakologische Behandlung ansprechenden Epilepsie zu vermitteln. Viele, wenn auch nicht alle der traditionellen „idiopathischen“ Epilepsien weisen in einem bestimmten Altersabschnitt auch eine Spontanremission auf (eine separate Qualität oder Dimension) und im Allgemeinen wurde davon ausgegangen, dass sie nicht von anderen Konsequenzen oder Behinderungen begleitet werden, wenngleich dies mit Sicherheit nicht der Fall ist, weil eine Vielzahl subtiler kognitiver und Verhaltensstörungen in Verbindung mit diesen Syndromen beobachtet wird.

Die neue Terminologie und die neuen Konzepte verlangen vom Konzept der Ursache nur noch eine Dimen-

sion und lassen keine Vermischung mit anderen Faktoren mehr zu. Ursache wird nicht mehr länger mit der Prognose gleichgesetzt; und die stillschweigende Folgerung, dass „idiopathisch“ mit „benigne“ gleichzusetzen ist, wird bewusst verworfen. Es ist möglich, dass der genetische Defekt neben den Anfällen auch andere Auswirkungen hat, aber diese anderen Effekte sind nach derzeitigem Wissensstand nicht zwischen dem genetischen Effekt und dem Auftreten der Anfälle zwischengeschaltet.

Der Begriff „symptomatisch“ ist eine Binsenweisheit, weil jede Epilepsie in irgendeiner Weise symptomatisch ist. Er wird oft ersatzweise für das Konzept einer schlechten Prognose benutzt. Der Begriff „strukturell und metabolisch“ soll darauf hinweisen, dass es eine separate Störung gibt, deren Beziehung zur Epilepsie nicht so unmittelbar ist. Die Zusammenfassung struktureller und metabolischer Störungen erfolgt nur zur Abgrenzung dieses Konzeptes von dem genetischen (das heißt genetisch versus alles andere). Abhängig vom Zweck wird es erforderlich sein, diese heterogenen Ursachen mit separaten Gruppen für strukturell und metabolisch weiter aufzugliedern. Innerhalb dieser Untergruppen werden weitere Klassen herausgearbeitet werden (zum Beispiel für Fehlbildungen, Gliome und mitochondriale Erkrankungen). Andere ILAE-Kommissionen und Gruppen widmen sich weltweit der Lösung dieser Fragen.

„Kryptogen“ wurde 1989 als „vermutlich symptomatisch“ offensichtlich im Sinn von „läsionell“ definiert. Aus dieser Gruppe „kryptogener“ Epilepsien heraus wurden jedoch Syndrome wie die autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE) und die autosomal-dominante fokale Epilepsie mit akustischen Merkmalen (ADFEAM) entdeckt [14, 15]. Mit dem Ersetzen des Begriffs „kryptogen“ durch „unbekannter Ursache“ hat die Kommission die Vorstellung verworfen, dass ein klinischer Verdacht Grundlage einer wissenschaftlichen Klassifikation sein sollte.

Beispiele für als „unbekannter Ursache“ zu klassifizierende Syndrome sind u.a. die Epilepsie der frühen Kindheit mit migratorischen fokalen Anfällen oder die frühkindliche myoklonische Epilepsie (früher benigne frühkindliche myoklonische Epilepsie; [4]). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt könnte es angemessen sein, einige der traditionellen „idiopathischen“ entwicklungsbezogenen Syndrome ebenfalls in diese Kategorie aufzunehmen. Dazu gehören die benigne Rolando-Epilepsie [16], das Panayiotopoulos-Syndrom und die benigne okzipitale Epilepsie der Kindheit vom Gastaut-Typ [17]. Es ist wahrscheinlich, dass genetische Faktoren bei diesen Syndromen beteiligt sind. Nach der derzeitigen Befundlage (zum Beispiel niedrige oder fehlende Konkordanzraten bei Geschwisterpaaren) ist aber nicht davon auszugehen, dass sie von herausragender Bedeutung sind. Diese Fragen werden überprüft, sobald qualitativ hochwertige Befunde zum Nachweis eines genetischen Einflusses vorliegen.

Bei neu erkannten genetischen Beiträgen zu Epilepsien wird es oft schwierig sein zu wissen, wie sie im Hinblick auf die im letzten Absatz gemachten Unterscheidungen einzuordnen sind. Beispielsweise ist ARX, ein Homeobox-Gen, mit dem West-Syndrom assoziiert [18]. STXBP1 enkodiert ein Protein, das an der Freisetzung des Inhalts synaptischer Vesikel beteiligt und mit dem Ohtahara-Syndrom assoziiert ist [19]. Beide Syndrome beinhalten schwere enzephalopathische Epilepsieformen. Im ersten Fall könnte man unter Umständen daran denken, die ARX-Mutation in die strukturelle/metabolische Kategorie einzuordnen. Im Fall von STXBP1 könnte man möglicherweise wegen der Funktion des Proteinprodukts eine Beziehung zum Konzept der genetischen Epilepsie herstellen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist für keinen der beiden Fälle eine Festlegung erfolgt. Stattdessen sollte die Rolle des spezifischen genetischen Defektes anerkannt werden, und es ist nicht notwendig, die Ursache der Erkrankung weiter einzugrenzen, so lange es dafür keine adäquate Grundlage gibt. Wir raten zu einem Fokussieren auf Mechanismen. Dieser Schwerpunkt wird letztlich die natürlichen Klassen aufdecken. Die allzu stark vereinfachende Gegenüberstellung von „genetisch“ versus „strukturell-metabolisch“ wird dann durch eine genauere Charakterisierung der zugrundeliegenden Ursachen ersetzt werden.

Beschreibungsmerkmale fokaler Anfälle

Aus pragmatischen Gründen und zur Wahrung der Kontinuität mit der Anfallsklassifikation von 1981 können in Abhängigkeit vom Verwendungszweck Beschreibungsmerkmale für fokale Anfälle alleine oder in Kombination mit anderen Merkmalen benutzt werden. Anhand des Glossars der ictalen Semiologie [11] haben wir Beispiele aufgelistet, um die Kontinuität mit der Einteilung von 1981 zu erleichtern (**Tabelle 2**). Die Klassifikation des Status epilepticus wird Thema einer gesonderten Arbeit in der Zukunft sein.

Zugrundeliegende Art der Ursache (Ätiologie)

Anstelle der Begriffe idiopathisch, symptomatisch und kryptogen werden die folgenden drei Ausdrücke und die damit verbundenen Konzepte empfohlen:

1. Genetisch. Das Konzept einer genetischen Epilepsie besteht darin, *dass die Anfälle nach unserem besten derzeitigen Wissen das direkte Ergebnis eines (oder auch mehrerer) bekannten oder vermuteten genetischen Defekts sind, bei dem die epileptischen Anfälle das führende Symptom der Erkrankung sind. Das Wissen bezüglich des genetischen Einflusses kann aus spezifischen, replizierten molekulargenetischen Studien stammen und sogar zur Grundlage diagnostischer Tests werden (zum Beispiel SCN1A und Dravet-Syn-*

Tabelle 2: Beschreibungsmerkmale fokaler Anfälle in Abhängigkeit von der Beeinträchtigung während des Anfalls*

ohne Einschränkung des Bewusstseins oder der Aufmerksamkeit

- mit beobachtbaren motorischen oder autonomen Komponenten. Dies entspricht in etwa dem Konzept des „einfachen fokalen Anfalls“.
- mit nur subjektiven sensiblen / sensorischen oder psychischen Phänomenen. Dies entspricht dem Konzept einer Aura, einem von dem Glossar von 2001 unterstützten Begriff.

mit Einschränkung des Bewusstseins oder der Aufmerksamkeit. Dies entspricht in etwa dem Konzept des „komplexen fokalen Anfalls“. Für dieses Konzept wurde der Ausdruck „dyskognitiv“ vorgeschlagen (Blume et al. 2001 [11]).

mit Entwicklung zu einem bilateralen, konvulsiven** Anfall (mit tonischen, klonischen oder tonischen und klonischen Komponenten. Dieser Ausdruck ersetzt den Begriff „sekundär generalisierter Anfall“.

* Zu weiteren, klar definierten und zur Benutzung empfohlenen Beschreibungsmerkmalen siehe Blume et al. 2001 [11]

** Die Bezeichnung „konvulsiv“ wurde in dem Glossar als Laienausdruck betrachtet. Wir stellen jedoch fest, dass sie in der gesamten Medizin in verschiedenen Formen gebräuchlich ist und sich leicht in verschiedene Sprachen übersetzen lässt. Daher unterstützen wir ihre Verwendung.

drom), oder die zentrale Rolle einer genetischen Komponente kann anhand angemessen designter Familienstudien nachgewiesen worden sein. Die Festlegung der grundlegenden Art einer Störung als genetisch schließt nicht aus, dass Umgebungsfaktoren (ausserhalb des Individuums) zur Ausdrucksform der Erkrankung beitragen. Gegenwärtig fehlt es praktisch vollständig an einem Wissen zu speziellen Umgebungseinflüssen als Ursachen oder mitwirkende Faktoren bei diesen Epilepsieformen.

2. „Strukturell/metabolisch“. Das Konzept der Zusammenfassung struktureller und metabolischer Epilepsieursachen besteht darin, dass es sich dabei um einen völlig anderen Zustand oder eine andere Krankheit handelt, von denen in angemessen designten Studien nachgewiesen wurde, dass sie mit einem deutlich erhöhten Risiko einhergehen, eine Epilepsie zu ent-

wickeln. Strukturelle Läsionen beinhalten natürlich erworbene Erkrankungen wie Schlaganfälle, Traumen und Infektionen. Sie können jedoch auch genetischer Natur sein (zum Beispiel Tuberoöse-Sklerose-Komplex oder viele Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung); dann liegt jedoch, nach unserem derzeitigen Verständnis, eine separate Erkrankung gewissermassen zwischen Gendefekt und Epilepsie vor.

3. „Unbekannte Ursache“. Unbekannt ist als neutrale Bezeichnung dafür gemeint, dass die Art der zugrundeliegenden Ursache bislang nicht aufgeklärt werden konnte, sei es, dass im Kern ein grundlegender genetischer Defekt vorliegt oder sei es, dass es sich um die Folge einer anderen, bislang nicht erkannten Erkrankung oder Störung handelt.

Erkrankungen, Syndrome und Epilepsien

Krankheit versus Syndrom

Obwohl es Gründe zur Unterscheidung von Krankheits- und Syndromkonzepten gibt, werden diese Bezeichnungen in der Medizin nicht einheitlich angewandt. Letztendlich haben wir uns entschieden, bei den Epilepsien derzeit nicht auf der Unterscheidung von Krankheiten und Syndromen zu bestehen, obwohl einer oder auch beide Begriffe in Abhängigkeit von Kontext und Gewohnheiten benutzt wurden und auch in Zukunft benutzt werden können. Stattdessen gibt es mindestens drei oder vier Gruppierungen, die in diesem Zusammenhang zur Anwendung kommen können und nachfolgend beschrieben werden:

Elektroklinische Syndrome: In Zukunft wird der Begriff „Syndrom“ auf eine Gruppe klinischer Entitäten beschränkt, die durch ein Cluster elektroklinischer Merkmale verlässlich identifiziert werden können. Patienten, deren Epilepsie den Kriterien eines spezifischen elektroklinischen Syndroms nicht entsprechen, können unter Bezug auf eine Vielzahl klinisch relevanter Faktoren beschrieben werden (zum Beispiel bekannte Ätiologie und Anfallsformen). Dies stellt jedoch keine präzise (syndromatische) Diagnose ihrer Epilepsie dar.

Konstellationen: Zusätzlich zu den elektroklinischen Syndromen mit ausgeprägten entwicklungsbezogenen oder genetischen Komponenten gibt es Krankheitsentitäten, die zwar nicht als elektroklinische Syndrome im gleichen Sinne abgrenzbar sind, aber auf der Basis spezifischer Läsionen oder anderer Ursachen klinisch unterscheidbare Konstellationen darstellen. Dabei handelt es sich um diagnostisch bedeutungsvolle Epilepsieformen mit Auswirkungen auf die Behandlung, speziell epilepsiechirurgische Eingriffe. Dies beinhaltet die mesiale Temporallappenepilepsie (mit Hippokampussklerose), hypothalamische Hamartome mit gelastischen Anfällen, die Epilepsie mit Halbseitenanfällen und Hemiple-

gie und das Rasmussen-„Syndrom“. Das Manifestationsalter spielt bei diesen Erkrankungen nach unserem Verständnis keine für die Definition entscheidende Rolle; sie sind jedoch ausreichend charakteristisch um als relativ spezifische diagnostische Einheiten erkannt zu werden. Ob sie heute oder in Zukunft als elektroklinische Syndrome angesehen werden oder nicht, ist weniger wichtig als dass sie von klinisch tätigen Ärzten erkannt werden, die Patienten behandeln.

Strukturelle/metabolische Epilepsien: Die nächste Gruppe beinhaltet Epilepsien aufgrund spezifischer *struktureller oder metabolischer Läsionen* oder Zustände, die jedoch nach derzeitigem Verständnis kein spezifisches elektroklinisches Muster darstellen, obwohl sich dies in Zukunft ändern kann. Deswegen stellen diese Entitäten eine niedrigere Spezifitätsstufe als die beiden vorangegangenen Gruppen dar.

Epilepsien unbekannter Ursache: Diejenigen Epilepsien, die in der Vergangenheit als „kryptogen“ bezeichnet wurden, werden nun als Epilepsien *unbekannter Ursache* bezeichnet.

Kommentare: Wiedereinführung des Konzepts des „elektroklinischen Syndroms“ und Anerkennung der Genauigkeit oder Ungenauigkeit einer Diagnose

Elektroklinische Syndrome: Der Bericht von 1989 benutzte die Bezeichnungen „Syndrome“ und „Epilepsien“ nahezu austauschbar. Dies führte dazu, dass der Ausdruck „Syndrom“ eine weite und sehr ungenaue Bedeutung bekam und eine Neigung bestand, sehr spezifische und leicht erkennbare Entitäten (wie zum Beispiel die kindliche Absencenepilepsie) sowie schlecht differenzierte und nicht gut beschriebene Epilepsien (wie zum Beispiel die kryptogene Parietallappenepilepsie) so zu behandeln, als ob sie dieselbe Ebene einer diagnostischen Genauigkeit darstellten. Das Ergebnis war eine Art „Gleichheits-Etikett“ für alle in diesem Dokument genannten Epilepsie-Entitäten.

Ein elektroklinisches Syndrom ist jedoch ein Komplex klinischer Merkmale, Befunde und Symptome, die zusammen eine unverwechselbare, erkennbare klinische Störung darstellen. Diese dienen oft als Fokus sowohl von Therapiestudien als auch von genetischen, neuropsychologischen und Bildgebungs-Untersuchungen (zum Beispiel [20-23]). Es handelt sich um unverwechselbare Störungen, die auf der Grundlage eines typischen Erkrankungsalters, spezifischer EEG-Merkmale, Anfallsformen und oft noch weiterer Merkmale identifizierbar sind, die zusammengenommen eine spezifische Diagnose erlauben. Umgekehrt hat die Diagnose oft Auswirkungen auf die Behandlung, Betreuung und Prognose. Es wäre beispielsweise nicht angemessen, von einer allein durch einen frontalen EEG-Herd ohne sonstige typische Merkmale gekennzeichneten Epilepsie als einem „Syndrom“ zu sprechen. Die derzeit aner-

kannten elektroklinischen Syndrome sind in der ersten Hälfte von **Tabelle 3** zusammengestellt, geordnet nach dem typischen Erkrankungsalter, weil dies eine der charakteristischsten und klinisch wichtigsten Dimensionen für die Organisation dieser Entitäten ist, es ist aber nur ein Beispiel für ihre Einteilung

Konstellationen: Ob diese Entitäten als Syndrome oder nichtsyndromatische Epilepsien betrachtet werden sollten, war Gegenstand erheblicher Meinungsverschiedenheiten. Letztendlich können und sollten diese Zustände auf der Grundlage ihrer klinischen Symptome erkannt werden. Ihre zusammenfassende Bezeichnung als Gruppe beeinträchtigt in keiner Weise ihre klinische Bedeutung.

Mit strukturellen oder metabolischen Störungen assoziierte Epilepsien: Bislang wurden viele dieser Epilepsieformen als „symptomatische fokale Epilepsien“ zusammengefasst und in erster Linie aufgrund der Lokalisation differenziert. Wir empfehlen, weniger Gewicht auf die Lokalisation als die zugrunde liegenden strukturellen und metabolischen Ursachen zu legen. Bezeichnungen wie „symptomatische Temporallappenepilepsie“ werden durch zwar längere aber genauere Bezeichnungen wie „Epilepsie mit fokalen Anfällen aufgrund einer kortikalen Dysplasie im Temporallappen“ ersetzt. Die Lokalisation kann berücksichtigt werden, ist aber nach unserem derzeitigen Verständnis nicht der primäre und wichtigste Faktor zum Verständnis der Ursache und Prognose einer Epilepsie. Zukünftige Einteilungen könnten die Art von Läsionen, den Erkrankungsbeginn, die Lokalisation, Anfallsform(en), spezifische iktale und interiktale EEG-Muster sowie andere Faktoren berücksichtigen.

Epilepsien unbekannter Ursache: Diese Epilepsien machen mindestens ein Drittel aller Formen aus, sind die am schlechtesten verstandenen und stellen möglicherweise für zukünftige Forschungsprojekte in Gebieten wie der Bildgebung und Genetik die fruchtbarsten Bereiche dar. Damit solche Forschungen jedoch überhaupt möglich werden, wird es erforderlich sein, die einfache Charakterisierung durch Lokalisierung anhand interiktaler Spikes (zum Beispiel kryptogene Parietallappenepilepsie) durch eine detaillierte Charakterisierung aller relevanter Merkmale (siehe nächster Abschnitt) zu ersetzen. In dieser Gruppe schlecht differenzierter Epilepsien befinden sich wahrscheinlich auch weitere genetische Epilepsien, die jedoch erst dann erkannt werden können, wenn sie adäquat charakterisiert worden sind (wie die autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie [ADNFLE] und die autosomal-dominante fokale Epilepsie mit akustischen Merkmalen [ADFEAM]). Dieses Vorgehen wird auch die Erkennung nicht-genetischer Epilepsiedeterminanten erleichtern.

Tabelle 3: Elektroklinische Syndrome und andere Epilepsien

Elektroklinische Syndrome, nach Manifestationsalter geordnet*

Neugeborenenzeit

- Benigne familiäre neonatale Epilepsie (BFNE)
- Frühe myoklonische Enzephalopathie (FME)
- Ohtahara-Syndrom (OS)

Kleinkindalter

- Epilepsie der frühen Kindheit mit migratorischen fokalen Anfällen
- West-Syndrom (WS)
- Myoklonische Epilepsie der frühen Kindheit (MEI)
- Benigne frühkindliche Epilepsie (BFE)
- Benigne familiäre frühkindliche Epilepsie (BFFE)
- Dravet-Syndrom (DS)
- Myoklonische Enzephalopathie bei nicht-progressiven Störungen

Kindheit

- Fiebergebundene Anfälle plus (FA+; „Fieberkrämpfe“ plus; können in der frühen Kindheit bzw. im Kleinkindalter beginnen)
- Panayiotopoulos-Syndrom
- Epilepsie mit myoklonisch-atonischen (früher-astatischen) Anfällen
- Benigne Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes (BEZTS; Rolando-Epilepsie)
- Autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE)
- Spät beginnende kindliche Okzipitallappenepilepsie (Gastaut-Typ)

Epilepsie mit myoklonischen Absencen

Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)

Epileptische Enzephalopathie mit kontinuierlichen Spike-und-wave-Entladungen im Schlaf (CSWS)**

Landau-Kleffner-Syndrom (LKS)

Kindliche Absencenepilepsie (KAE)

Adoleszenz – Erwachsenenalter

Juvenile Absencenepilepsie (JAE)

Juvenile myoklonische Epilepsie (JME)

Epilepsie mit nur generalisierten tonisch-klonischen Anfällen

Progressive Myklonusepilepsien (PME)

Autosomal-dominante fokale Epilepsie mit akustischen Merkmalen (ADFEAM)

Andere familiäre Temporallappenepilepsien

Weniger spezifische Altersbeziehung

Familiäre fokale Epilepsie mit variablen Herden (Kindheit bis Erwachsenenalter)

Reflexepilepsien

Unverwechselbare Konstellationen

Mesiale Temporallappenepilepsie mit Hippokampussklerose (MTLE mit HS)

Rasmussen-Syndrom

Gelastische Anfälle bei hypothalamischen Hamartomen

Hemikonvulsions-Hemiplegie-Epilepsie(-Syndrom)

Epilepsien, die *nicht* in diese diagnostischen Kategorien passen, können zunächst auf der Basis des Vorhandenseins oder Fehlens einer bekannten strukturellen oder metabolischen Störung (vermutliche Ursache) und dann auf der Basis des primären Anfallsbeginns (generalisiert versus fokal) unterschieden werden.

Epilepsien aufgrund von und eingeteilt nach strukturell-metabolischen Ursachen

Malformationen der kortikalen Entwicklung (Hemimegalenzephalie, Heterotopien etc.)

Neurokutane Syndrome (Tuberöse-Sklerose-Komplex, Sturge-Weber-Syndrom etc.)

Tumoren

Infektionen

Traumen

Angiome

Perinatale Insulte

Schlaganfälle

etc.

Epilepsien unbekannter Ursache

Zustände mit epileptischen Anfällen, die traditionell nicht als eine Epilepsieform per se betrachtet werden:

Benigne neonatale Anfälle (BNA)

Fiebergebundene Anfälle (FA, „Fieberkrämpfe“)

* Diese Einordnung erfolgt ohne Bezug zur Ätiologie.

** Diese Epilepsieform wird manchmal auch als Epilepsie mit Status Epileptici im Schlaf (ESES) bezeichnet

Dimensionen zur Klassifikation von Epilepsien und Informationsorganisation

In Bezug auf Syndrome wird die Dichotomie fokal versus generalisiert, also diejenige in „die fokalen und generalisierten Epilepsien“ fallengelassen. Dies erfolgt mit der Absicht, die Manifestationen von der zugrunde liegenden Pathologie abzugrenzen.

Jedes Syndrom und jeder Patient kann anhand einer grossen Zahl anderer Merkmale beschrieben werden, die oft routinemässiger Bestandteil der Untersuchung und wesentliche Merkmale für die Unterscheidung zwischen etablierten Syndromen sind. Diese beinhalten die

kognitive und entwicklungsbezogene Vorgeschichte und die entsprechenden Folgen, die motorische und sensorische Untersuchung, EEG-Merkmale, provozierende oder Trigger-Faktoren sowie zeitliche Muster des Auftretens von Anfällen in Bezug auf den Schlaf.

Natürlicher Verlauf der Erkrankung

Von den vielen Dimensionen, die zur Einteilung von Epilepsieformen benutzt werden können, wird die „natürliche“ Entwicklung hier besonders herausgestellt, weil sie eine besondere Bedeutung für unser wachsendes Verständnis der Epilepsien im Ganzen hat.

Epileptische Enzephalopathie

Das Konzept der epileptischen Enzephalopathie wird zunehmend akzeptiert und verwendet. Es wurde in dem Kommissionsbericht von 2006 formell anerkannt [4] und wird in dem hier vorliegenden Dokument definiert. Epileptische Enzephalopathie beinhaltet die Vorstellung, dass bestimmte Formen epileptischer Aktivität zu schweren kognitiven und Verhaltensstörungen führen, und zwar unabhängig davon bzw. zusätzlich zu dem, was man schon alleine wegen der zugrundeliegenden Pathologie (zum Beispiel kortikale Malformation) erwarten würde, und dass sich diese Störungen mit der Zeit verschlechtern können. Diese Störungen können global oder mehr selektiv sein und entlang eines kontinuierlichen Schweregradspektrums auftreten. Obwohl bestimmte Syndrome oft als epileptische Enzephalopathien bezeichnet werden, können sich die enzephalopathischen Auswirkungen von Anfällen und Epilepsien potenziell bei jeder Epilepsieform zeigen.

Andere Konzepte und Begriffe

Die Bezeichnungen katastrophal und benigne werden nicht mehr empfohlen. Der erste Ausdruck hat starke emotionale Untertöne und wird deshalb nicht als angemessene Bezeichnung für einen diagnostischen Begriff oder eine diagnostische Kategorie angesehen. Der zweite Ausdruck täuscht über das wachsende Verständnis der Beziehungen zwischen Epilepsien und einer Vielzahl von zerebralen Störungen einschliesslich kognitiver, verhaltensmässiger, psychiatrischer Erkrankungen sowie plötzlicher Todesfälle und Suizide hinweg. „Benigne“ kann irreführend sein und dazu führen, dass sich Ärzte, Patienten sowie deren Familien nicht über diese assoziierten Störungen im Klaren und nicht darauf vorbereitet sind. Unter Beachtung dieser Voraussetzungen wurden die Namen der Syndrome zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht verändert.

Eine vorläufige Einteilung („Klassifikation“) der Epilepsien

In Abkehr von der Klassifikation der Epilepsien von 1989 wird für die revidierte Klassifikation keine einzelne, spezifische Einteilungsstruktur vorgeschlagen. Stattdessen werden die verschiedenen Epilepsieformen (auf allen Ebenen der Spezifität) nach den für einen speziellen Zweck jeweils relevantesten Dimensionen eingeteilt. Diese können sowohl mit denjenigen der Klassifikation von 1989 vergleichbar sein (Anfallsbeginn, „Ätiologie“ und Manifestationsalter) als auch eine davon unterschiedliche hierarchische Anordnung derselben Dimensionen, eine detailliertere Version dieser Dimensionen oder auch eine Einteilung nach einer völlig andersartigen Zusammenstellung von Dimensionen sein, die für die jeweiligen Zwecke angemessen ist. In **Tabelle 3** ist zum Beispiel eine Liste von Epilepsien der Klassifikations- und Terminologie-Task Force [2] zusammengestellt, die nach dem Grad der Spezifität und innerhalb der jeweiligen Gruppen – sofern dies bedeutsam ist – nach dem Lebensalter angeordnet sind.

Kommentar: Andere Dimensionen zur Klassifikation von Epilepsien und Informationsorganisation:

Die Kommission hat sich entschieden, die Begriffe „generalisiert“ und „fokal“ zur Kennzeichnung von Epilepsien zu verwerfen. Dass „generalisierte“ Spasmen von einer fokalen Läsion wie beim West-Syndrom ausgehen und fokale Anfälle bei einer diffusen genetischen Störung wie dem Dravet-Syndrom auftreten können waren einige der Paradebeispiele dafür, warum und wie diese Begriffe die den Epilepsien zugrundeliegenden Prozesse nicht adäquat widerspiegeln.

Zusätzlich zu den bekannten Dimensionen und Merkmalen können jedes Syndrom und jeder Patient in Abhängigkeit von vielen anderen Merkmalen beschrieben werden, die oft Routinebestandteil jeder Patientenuntersuchung und wesentliche Unterscheidungsmerkmale verschiedener anerkannter Syndrome sind. Diese umfassen die kognitive und entwicklungsgeschichtliche Anamnese, die motorische und sensorische Untersuchung, EEG-Merkmale, provozierende oder Trigger-Faktoren und Muster des Auftretens von Anfällen in Abhängigkeit vom Schlaf. Darüber hinaus gibt es ein wichtiges herkömmliches Muster von Syndromen, das zweckmäßigerweise beibehalten werden könnte, die „idiopathischen generalisierten Epilepsien“; wir empfehlen jedoch, sie als „genetische generalisierte Epilepsien“ zu bezeichnen.

Natürlicher Verlauf: Epileptische Enzephalopathie. Der Begriff „epileptische Enzephalopathie“ kann sowohl zur Kennzeichnung von Syndromen als auch einzelner Patienten benutzt werden. Als eine Domäne für das Gruppieren und Beschreiben von Syndromen ist eine

epileptische Enzephalopathie ein elektroklinisches Syndrom, das mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit einhergeht, dass Betroffene enzephalopathische Merkmale entwickeln, die sich nach dem Beginn der Epilepsie erstmals zeigen oder verschlechtern. Unabhängig davon und wichtig zu wissen neigen sie als Gruppe dazu, pharmakotherapieresistent zu sein, aber dabei handelt es sich um eine andere Qualität oder Dimension. Der Einschluss eines spezifischen Syndroms in die Domäne der „epileptischen Enzephalopathie“ bedeutet nicht, dass alle an diesen Epilepsieformen Erkrankten enzephalopathisch erscheinen müssen, wenngleich das Risiko dafür üblicherweise recht hoch ist. Die Diagnose eines Betroffenen als an einem enzephalopathischen Verlauf leidend setzt den Nachweis einer im Vergleich zu Gleichaltrigen ausbleibenden Entwicklung oder einer Rückbildung bereits vorhandener Fähigkeiten voraus. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es für einen Betroffenen nicht erforderlich ist, an einem zu den „epileptischen Enzephalopathien“ (zum Beispiel West- oder Dravet-) gehörenden Syndrom zu leiden, um einen enzephalopathischen Verlauf aufzuweisen. Epileptische Enzephalopathien können entlang eines Schweregradkontinuums und in jedem Lebensalter auftreten. Das Phänomen zeigt sich am häufigsten in der frühen Kindheit, wo es zu globalen und schwerwiegenden kognitiven Beeinträchtigungen kommen kann. Auch bei Erwachsenen kann es jedoch durch schwere, unkontrollierte Anfälle mit der Zeit zu einem kognitiven Abbau kommen [24].

Es ist noch unklar, ob es sich um die gleichen oder unterschiedliche Mechanismen als diejenigen bei der frühkindlichen Entwicklung handelt, aber das Phänomen sollte beachtet werden.

Das Konzept der epileptischen Enzephalopathie beinhaltet die Vorstellung, dass eine Unterbindung der epileptischen Aktivität zu einer Verbesserung der Kognition und des Verhaltens führen kann. Eine frühe und wirksame Intervention kann in einigen Fällen tatsächlich zu einer Verbesserung der Anfallskontrolle und des Entwicklungsverlaufs führen [25-28].

„Epileptische Enzephalopathie“ sollte als ein Konzept für und eine Beschreibung von entsprechenden klinischen Beobachtungen betrachtet werden, unter Berücksichtigung der Tatsache, dass wir uns rasch einem klareren Verständnis der Auswirkungen einer Epilepsie auf die Gehirnfunktion und der Möglichkeit dauerhafter schädlicher Auswirkungen im sich entwickelnden Gehirn annähern. Gleichzeitig müssen wir aber zugeben, dass die Ursache einer offensichtlichen Enzephalopathie üblicherweise unbekannt ist. Sie kann sowohl Auswirkung einer zugrunde liegenden Ursache als auch der epileptischen Aktivität und einer Kombination aus beidem sein.

Argumente gegen den Begriff „benigne“: Eine der neuen Forschungs-Benchmarks der National Institutes of Health für die Epilepsieforschung besteht darin, die verschiedenen Komorbiditäten bei Epilepsie einschliesslich kognitiver, Verhaltens- und psychiatrischer Störungen

gen und auch die Mortalität zu verstehen [29]. Derzeit laufen internationale Anstrengungen, um die Mechanismen plötzlicher Todesfälle besser zu verstehen und Patienten und ihre Angehörigen über die damit verbundenen Risiken sowie Möglichkeiten zu informieren, diese Risiken zu vermindern. Grundlagenwissenschaften und klinische Studien beleuchten zunehmend die gemeinsamen Mechanismen von Epilepsie und diesen verschiedenen anderen Störungen.

Selbst-limitierend: Die Ausdrücke „idiopathisch“ und „benigne“ erfassen wichtige Merkmale von klinischer Relevanz. Anstelle eine Gruppe von Syndromen als „benigne“ zu bezeichnen schlagen wir vor, die unterschiedlichen Qualitäten zu erkennen, die das Konzept von benigne ausmachen und diese gezielt und konsequent auf einzelne Epilepsieformen anzuwenden. Eines dieser Merkmale besteht in der vorhersehbaren Spontanremission. Anstelle von benigne schlagen wird den beschreibenden Ausdruck „selbst-limitierend“ für die hohe Wahrscheinlichkeit einer spontanen Remission in einem bestimmten Alter vor. Sofern ein besserer Ausdruck gefunden wird, kann dieser in Zukunft in Erwägung gezogen werden.

Pharmakoresponsiv: Bei den bisher als idiopathisch bezeichneten Syndromen neigen die meisten Patienten dazu, auf Medikamente anzusprechen. Die Diagnose eines dieser Syndrome erlaubt also mit einer gewissen Sicherheit die Vorhersage, dass die Anfälle mit der richtigen Medikation rasch kontrollierbar sein werden. Weil bislang keine perfekte Vorhersage möglich ist, kann es vorkommen, dass einige Patienten mit einem bestimmten Syndrom nicht auf üblicherweise adäquate Medikamente ansprechen; die entsprechende klinische Prognosestellung war aber nie eine exakte Wissenschaft. Eine Bezeichnung dieser Syndrome als „pharmakoresponsiv“ könnte für klinisch tätig Ärzte und für eine vorausschauende Beratung betroffener Familien sinnvoller sein als die Bezeichnung „idiopathisch“, die einer weiteren Erläuterung bedarf.

Dabei ist zu beachten, dass der Einschluss von Merkmalen, die den natürlichen Verlauf einer Epilepsie beschreiben, genau genommen nicht auf natürlichen Klassen, sondern eher auf wiederholten Beobachtungen und Eindrücken beruht. Sie werden aus pragmatischen Zwecken berücksichtigt.

Manifestationsalter: Für Gruppierungszwecke von Syndromen oder Individuen wird die folgende Einteilung des Manifestationsalters als Standard empfohlen: Neugeborene (<44 Wochen Gestationsalter), Säuglinge (<1 Jahre), Kinder (1-12 Jahre), Adoleszenten (12-18 Jahre) und Erwachsene (>18 Jahre). Die Altersbereiche stellen Näherungswerte dar und sind nur zur Erleichterung bei der Beschreibung schon ansonsten charakterisierter Epilepsieformen gedacht. Für individuelle Patienten sollte das exakte Manifestationsalter oder die bestmögliche Annäherung verwendet werden, und eine grössere Genauigkeit wird – sofern möglich – auch bei Syndromen unterstützt.

Andere Merkmale: Letztendlich werden bei der Beschreibung, Klassifizierung und Gruppierung der verschiedenen Epilepsieformen viele andere Dimensionen und Merkmale benutzt werden, die sich zur Einteilung als nützlicher erweisen könnten als jene, die in der Klassifikation von 1989 benutzt worden waren. Epilepsien könnten letztendlich auch je nach ihrer spezifischen Ursache wie zum Beispiel Ionenkanalkrankheiten und innerhalb dieser Kategorie nach spezifischen Ionenkanalgenen klassifiziert werden, wie es für das lange QT-Syndrom erfolgt ist [30]. Alternativ könnte man eine Subgruppe von Epilepsien in Bezug auf das Manifestationsalter und die Assoziation mit spezifischen Fehlbildungstypen der kortikalen Entwicklung einteilen [31]. Andere Dimensionen würden detaillierte Merkmale des ictalen und interiktalen EEGs, strukturelle Bildgebungsbefunde sowie Ergebnisse der neurologischen, neuropsychologischen und psychiatrischen Untersuchung einschliessen, ohne darauf begrenzt zu sein.

Ein Syndrom wird unter Bezugnahme auf viele Faktoren charakterisiert. Wenn man die Syndromdiagnose eines bestimmten Patienten kennt, weiss man eine ganze Menge über die Epilepsie dieses Patienten, wie zum Beispiel das wahrscheinliche Manifestationsalter, EEG-Muster, die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf Medikamente oder seinen kognitiven und Entwicklungs-Status. Wir können unsere Informationen zu diesen Syndromen entlang den verschiedenen Dimensionen anordnen, durch die sie charakterisiert werden. Die Vorteile dieses Vorgehens zur Entwicklung eines diagnostischen Manuals sind erheblich.

Für diejenigen Epilepsien, die keine eindeutigen elektroklinischen Syndrome sind und die mit strukturell-metabolischen Ursachen assoziiert sind, besteht der natürlichste und rationalste primäre Zugang zu einer Klassifikation oder Einordnung in der zugrunde liegenden spezifischen Ursache oder Läsion. Für diejenigen Epilepsien unbekannter Ursache, die in erster Linie durch die Art ihres Anfallsbeginns charakterisiert werden, gibt es keine natürliche Klasse, die sie zuverlässig in homogenere Gruppen einteilt. Die revidierte empfohlene Vorgehensweise erkennt dies ausdrücklich an. Wenn man diese nur teilweise oder kaum charakterisierten Epilepsien in ein sie noch nicht geeignetes Klassifikationssystem zwingt, suggeriert dies ein grösseres Wissen als wir derzeit haben und behindert den Fortschritt. Es sollten wesentlich mehr Anstrengungen erfolgen, um individuelle Patienten zu beschreiben und die objektive Erforschung und Identifizierung bislang unbekannter Entitäten zu erleichtern. Diese Information kann dann als Grundlage objektiver Analysen zur Identifizierung möglicher neuer „Syndrome“ benutzt werden [5]. Sie werden auch den Gebrauch des geplanten diagnostischen Manuals erheblich erleichtern, das eine Anleitung mit spezifischen Definitionen und Beispielen enthalten und die Kliniker dazu ermutigen wird, die zur Stellung oder zum Ausschluss einer speziellen Diagnose erforderlichen Beobachtungen zu machen.

Kommentare: Zukünftige Klassifikation:

Die früheren „Klassifikationen“ von Anfällen und Epilepsien wurden oft als rigide Doktrin angesehen. Epilepsieklassifikationen wurden von Expertenmeinungen und Vorgaben dominiert. Die Fortschritte auf allen Forschungsgebieten (Epidemiologie, Elektrophysiologie, Bildgebung, Entwicklungsneurobiologie, Genetik, systemische Neurophysiologie und Neurochemie) haben jedoch klar gemacht, dass eine derart vereinfachte Betrachtung der Komplexität der zugrunde liegenden Entwicklungs- und physiologischen Prozesse nicht gerecht wird. Deshalb sollte jede zukünftige Klassifikation dieser Kommission als Anleitung zur Zusammenfassung unseres derzeitigen Verständnisses von Anfällen und Epilepsien in nützlicher Form und in einer Weise angesehen werden, die sich den Bedürfnissen bei ihrer Anwendung anpasst und flexibel genug ist, um zukünftige neue Informationen zu berücksichtigen.

Unglücklicherweise bleibt dies ein Bereich, wo althergebrachte Überzeugungen und Ignoranz sowie Vernunft und gesichertes Wissen aufeinanderprallen. So lautete etwa ein übertrieben melodramatischer Kommentar auf der Website, die Ablehnung des Begriffs „benigne“ durch die Kommission zur Kennzeichnung einer Epilepsie sei ein „Todesstoss für uns alle, die sich über Jahre hinweg dafür eingesetzt haben, dass ein nennenswerter Teil der Patienten und insbesondere der Kinder bestimmte Epilepsieformen haben..., die völlig gutartig (benigne) sind und geringe oder keine nachteiligen Folgen haben, wie in den letzten 50 Jahren durch prospektive Langzeituntersuchungen belegt werden konnte (...). Die wesentlichen Folgen... sind psychosozialer Natur und beruhen auf ihrer Gleichsetzung mit einer (üblichen) Epilepsie.“ Solche emotionale Aussagen ignorieren bewusst die produktiven Forschungsergebnisse der letzten Jahre in den neurologischen Wissenschaften und repräsentieren eine nicht mehr akzeptable Argumentation.

In Zukunft wird die Klassifikation der Epilepsien letztlich eine Datenbank sein. Die hier diskutierten Merkmale und andere wesentliche Informationen werden die Grundlage für die Entwicklung eines diagnostischen Manuals bilden. In der Zwischenzeit ermutigen wir alle dazu, eine zukünftige Klassifikation als flexiblen, multidimensionalen Katalog essenzieller Schlüsselmerkmale zu verstehen, die zur Organisation von Informationen von unterschiedlichen Epilepsieformen (oder Anfallsformen) im Hinblick auf eine Anwendung sowohl bei der Entwicklung von Antiepileptika und in der klinischen sowie Grundlagen-Forschung als selbstverständlich auch in der klinischen Praxis benutzt werden können.

Danksagungen

Während ihrer Amtsdauer (2005-2009) bediente sich die Kommission des Inputs sowohl von Experten aus den Gebieten der Genetik von Epilepsien, Bildgebung, Therapie, pädiatrischen und Erwachsenen-Epileptologie als auch aus den Bereichen Statistik und Forschungsdesign. Die Ergebnisse dieser Beratungen wurden 2009 beim Internationalen Epilepsiekongress in Budapest vorgestellt. Unter Berücksichtigung von dort erhaltenen Kommentaren wurde den nationalen ILAE-Sektionen ein schriftlicher Bericht mit der Bitte um Rückmeldung zugestellt. Darüber hinaus wurde der Bericht auf die ILAE-Website gestellt, wiederum mit der Bitte um Kommentare, und eingehende Kommentare wurden ebenfalls auf die Website gestellt. Den zahlreichen Kollegen weltweit, die sich die Zeit nahmen, unsere Vorschläge zu prüfen und ihre Gedanken, Vorschläge und Kritik während dieses Prozesses mitzuteilen, schulden wir einen besonderen Dank. Wir danken auch unseren Kollegen Pawel Matykiewicz, Ruth Ottman, Philippe Ryvlin und Peter Wolf für ihren Input bei einigen unserer Treffen. Der Fertigstellungsprozess dieses Berichtes folgte demjenigen im Operations Manual für ILAE-Kommissionen von 2009.

Wir bestätigen, dass wir die Richtlinien der Zeitschrift hinsichtlich ethischer Publikationen gelesen haben und bestätigen, dass dieser Bericht diesen Richtlinien entspricht.

Interessenskonflikte

Keiner der Autoren hat einen Interessenskonflikt anzugeben.

Referenzen

1. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electrographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501
2. 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
3. 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; autorisierte deutsche Übersetzung (G. Krämer): Engel J. Vorschlag für ein diagnostisches Schema für Menschen mit epileptischen Anfällen und Epilepsien. Bericht der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) zur Klassifikation und Terminologie. *Akt Neurol* 2001; 28: 305-312
4. Engel J Jr, Andermann F, Avanzini G et al. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia* 2006; 47: 1558-1568; autorisierte deutsche Übersetzung (G. Krämer): Engel J Jr, Andermann F, Avanzini G et al. Bericht der Klassifikations-Kerngruppe der Internationalen Liga gegen Epilepsie. *Akt Neurol* 2006; 33: 442-452
5. Berg AT, Blackstone NW. Concepts in classification and their relevance to

- epilepsy. *Epilepsy Res* 2006; 70: 11-19
6. Capovilla G, Berg AT, Cross JH et al. Conceptual dichotomies in classifying epilepsies: Partial versus generalized and idiopathic versus symptomatic (April 18-20, 2008, Monreale, Italy). *Epilepsia* 2009; 50: 1645-1649
 7. Fisher RS, Emde Boas W von, Blume W et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-472
 8. York GK, Steinberg DA. Hughlings Jackson's suggestion for the treatment of epilepsy. *Neurology* 2009; 73: 1155-1158
 9. Gloor P. Consciousness as a neurological concept in epileptology: a critical review. *Epilepsia* 1986; 27(Suppl 2): S14-S26
 10. Lüders HO, Burgess R, Noachtar S. Expanding the international classification of seizures to provide localization information. *Neurology* 1993; 43: 1650-1655
 11. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 1212-1218; autorisierte deutsche Übersetzung (G. Krämer): Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E et al. Glossar einer deskriptiven Terminologie für die iktale Semiologie. Bericht der Task Force der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) zur Klassifikation und Terminologie. *Akt Neurol* 2001; 28: 448-454
 12. Camfield P, Camfield C, Lortie A, Darwish H. Infantile spasms in remission may reemerge as intractable epileptic spasms. *Epilepsia* 2003; 44: 1592-1595
 13. Goldstein J, Slomski J. Epileptic spasms: a variety of etiologies and associated syndromes. *J Child Neurol* 2008; 23: 407-414
 14. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: a distinctive clinical disorder. *Brain* 1995; 118: 61-73
 15. Ottman R, Barker-Cummings C, Lee JH, Ranta S. Genetics of autosomal dominant partial epilepsy with auditory features. In: Berkovic SF, Genton P, Hirsch E, Picard F (eds): *Genetics of Focal Epilepsies (Current Problems in Epilepsy, Vol 13)*. Montrouge, J. Libbey Eurotext 1999: 95-102
 16. Vadlamudi I, Kjeldsen MJ, Corey LA et al. Analyzing the etiology of benign rolandic epilepsy: a multicenter twin collaboration. *Epilepsia* 2006; 47: 550-555
 17. Taylor I, Berkovic SF, Kivity S, Scheffer IE. Benign occipital epilepsies of childhood: clinical features and genetics. *Brain* 2008; 131: 2287-2294
 18. Stromme P, Mangelsdorf ME, Shaw MA et al. Mutations in the human ortholog of *Aristaless* cause X-linked mental retardation and epilepsy. *Nat Genet* 2002; 30: 441-445
 19. Saitsu H, Kato M, Mizuguchi T et al. De novo mutations in the gene encoding *STXBP1* (*MUNC18-1*) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet* 2008; 40: 782-788
 20. Scheffer IE, Phillips HA, O'Brien CE et al. Familial partial epilepsy with variable foci: A new partial epilepsy syndrome with suggestion of linkage to chromosome 2. *Ann Neurol* 1998; 44: 890-899
 21. Scheffer IE, Turner SJ, Dibbens LM et al. Epilepsy and mental retardation limited to females: an under-recognized disorder. *Brain* 2008 131: 918-927
 22. Guerrini R, Moro F, Kato M et al. Expansion of the first PolyA tract of *ARX* causes infantile spasms and status dystonicus. *Neurology* 2007; 69: 427-433
 23. Ottman R, Rosenberger L, Bagic A et al. Altered language processing in autosomal dominant partial epilepsy with auditory features. *Neurology* 2008; 71: 1973-1980
 24. Hermann BP, Seidenberg M, Dow C et al. Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2006; 60: 80-87
 25. Jonas R, Nguyen S, Hu B et al. Cerebral hemispherectomy: Hospital course, seizure, developmental, language, and motor outcomes. *Neurology* 2004; 62: 1712-1721
 26. Freitag H, Tuxhorn I. Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia* 2005; 46: 561-567
 27. Jonas R, Asarnow RF, LoPresti C et al. Surgery for symptomatic infant-onset epileptic encephalopathy with and without infantile spasms. *Neurology* 2005; 64: 746-750
 28. Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurology* 2005; 4: 712-717
 29. Kelly MS, Jacobs MP, Lowenstein DH. The NINDS epilepsy research benchmarks. *Epilepsia* 2009; 50: 579-582
 30. Johnson JN, Hofman N, Haglund CM et al. Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. *Neurology* 2009; 72: 224-231
 31. Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS et al. Assessment of surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: A critical review and the UCLA experience. *Epilepsia* 2009; 50: 1310-1335

Korrespondenzadresse:
Anne T. Berg, Ph.D.
Department of Biology
Northern Illinois University
DeKalb, IL 60115
USA
phone 001 815 753 1644
fax 001 815 753 0461
atberg@niu.edu