

Neubauer
Hahn



Dooses Epilepsien im Kindes- und Jugendalter

13. Auflage

 Springer

Dooses Epilepsien im Kindes- und Jugendalter

Bernd A. Neubauer
Andreas Hahn

Dooses Epilepsien im Kindes- und Jugendalter

13., bearbeitete und aktualisierte Auflage 2014

Mit 210 Abbildungen und 33 Tabellen

 Springer

Prof. Dr. Bernd A. Neubauer
Universitätsklinikum Gießen und Marburg

PD Dr. Andreas Hahn
Universitätsklinikum Gießen und Marburg

1. bis 11. Auflage erschienen bei Desitin Arzneimittel GmbH

ISBN 978-3-642-41953-9

ISBN 978-3-642-41954-6 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-642-41954-6

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer Medizin

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012, 2014

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Planung: Dr. Christine Lerche, Heidelberg
Projektmanagement: Claudia Bauer, Heidelberg
Lektorat: Ursula Illig, Gauting
Projektkoordination: Cécile Schütze-Gaukel, Heidelberg
Umschlaggestaltung: deblik Berlin
Fotonachweis Umschlag: © A. Hahn, Gießen
Herstellung: Fotosatz-Service Köhler GmbH – Reinhold Schöberl, Würzburg

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer Medizin ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media
www.springer.com

Vorwort

Die Anfänge dieses Buches reichen mittlerweile über 35 Jahre zurück. Hermann Doose begründete damals ein Buch, das sich an »Studenten und junge Ärzte« wandte, um ihnen die Möglichkeit zu geben, ein fundiertes Basiswissen über zerebrale Anfälle und Epilepsien im Kindesalter zu erwerben. Das Buch sollte zudem preiswert und handlich sein, um eine möglichst hohe Verbreitung und Anwendung zu garantieren. Damals noch am Anfang seiner Karriere stehend, wurde Hermann Doose in den folgenden vielen Jahren zu einem der herausragenden Köpfe der pädiatrischen Epileptologie und erreichte hohes internationales Ansehen. Viele Autoren benutzen bis heute die Bezeichnung »Doose-Syndrom« für die myoklonisch-astatische Epilepsie. Sein Gesamtwerk geht aber weit über die Erstbeschreibung dieses Epilepsiesyndroms hinaus. Zu seiner Zeit war solch ein Buch – national wie auch international – praktisch konkurrenzlos und wurde daher ein großer Erfolg. Es war nach jeder neuen Auflage oft schnell vergriffen. Die 11. Auflage aus der Hand von Hermann Doose stammt von 1998.

Der Aufbau des Textes benutzt traditionell eine besondere Struktur, die sich an Leser wendet, die versuchen, sich systematisch mit der Materie zu befassen. Querverweise und kurze Redundanzen sind Stilelemente, die den didaktischen Aufbau unterstützen sollen. Diese Struktur wurde unverändert beibehalten. Allerdings hat die Fülle neuer Erkenntnisse auf dem Gebiet der pädiatrischen Epileptologie in den letzten 10–15 Jahren eine komplette Überarbeitung und Aktualisierung von »Dooses Epilepsien im Kindes und Jugendalter« durch neue Autoren notwendig gemacht.

Bereits bei der neu bearbeiteten 12. Auflage wurden mit ausdrücklicher Genehmigung von Hermann Doose viele Kapitel weitgehend übernommen, andere mit größeren Veränderungen versehen (z. B. Genetik der Epilepsien, medikamentöse Therapie, Diagnostik, EEG, Labor, Bildgebung) und einige neu hinzugefügt (z. B. Epilepsie bei strukturellen Anomalien des Gehirns, bei Stoffwechselerkrankungen, bei entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems, Epilepsiechirurgie, Differenzialdiagnostik). Die jetzt auf den Weg gebrachte überarbeitete und erweiterte 13. Auflage hat zusätzliche Aktualisierungen vor allem im Bereich der Therapie erfahren.

Die Klinik für Neuropädiatrie in Kiel und das Norddeutsche Epilepsiezentrum in Raisdorf haben über die Jahrzehnte eine große Zahl von Epileptologen hervorgebracht, die Hermann Dooses Mission einer besseren Versorgung von Kindern mit Epilepsie erfolgreich weitergetragen haben. Wir, die Autoren, sind überzeugt, dass dies nur auf der theoretischen Grundlage möglich war, die er dort entwickelt hat, und deren Exzerpt seit über 35 Jahren in diesem Buch niedergelegt ist. Wir hoffen, dass diese Neuauflage des Buches den hohen Ansprüchen der vorausgehenden Ausgaben gerecht wird.

Gießen, im Dezember 2013

Bernd Neubauer und Andreas Hahn

Inhaltsverzeichnis

I Grundlagen und Einteilung

1	Epidemiologie	3
	<i>B. Neubauer, A. Hahn</i>	
	Literatur	5
2	Basismechanismen, allgemeine Ätiologie und Pathogenese	7
	<i>B. Neubauer, A. Hahn</i>	
	Literatur	15
3	Klassifikation epileptischer Anfälle und epileptischer Krankheitsbilder ..	17
	<i>B. Neubauer, A. Hahn</i>	
3.1	Klassifikation epileptischer Anfälle	18
3.2	Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome	19
3.3	Neueste Entwicklungen in der Klassifikation der International League against Epilepsy (ILAE)	22
	Literatur	31

II Klinisches Bild

4	Symptomatische und Gelegenheitskrämpfe	35
	<i>B. Neubauer, A. Hahn</i>	
4.1	Neugeborenenkrämpfe	36
4.2	Posttraumatische Anfälle	46
4.3	Fieberkrämpfe	47
	Literatur	54
5	Epilepsien	57
	<i>B. Neubauer, A. Hahn</i>	
6	Symptomatologie primär generalisierter Anfälle	59
	<i>B. Neubauer, A. Hahn</i>	
6.1	Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle (Grand mal ohne fokale Symptomatik)	60
6.2	Primär generalisierte tonische Anfälle	62
6.3	Primär generalisierte kleine Anfälle	65
	Literatur	73

7	Verlaufsformen von Epilepsien mit primär generalisierten Anfällen (idiopathische generalisierte Epilepsien)	75
	<i>B. Neubauer, A. Hahn</i>	
7.1	Frühkindliche Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und alternierendem Hemi-Grand-mal	76
7.2	Frühkindliche myoklonische Epilepsien	81
7.3	Myoklonisch-astatische Epilepsie (Dooose-Syndrom)	85
7.4	Epilepsien mit Absenzen	91
7.5	Juvenile myoklonische Epilepsie (Impulsiv-Petit-mal oder Janz-Syndrom)	101
7.6	Juvenile Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (Aufwach-Grand-mal-Epilepsie)	105
	Literatur	107
8	Symptomatologie fokaler Anfälle	109
	<i>B. Neubauer, A. Hahn</i>	
8.1	Fokale Anfälle mit elementarer Symptomatik	113
8.2	EEG-Befunde bei fokalen Anfällen mit elementarer Symptomatik	117
8.3	Fokale Anfälle mit komplexer Symptomatik (komplexe Partialanfälle)	118
8.4	Generalisierte Anfälle fokaler und multifokaler Genese	123
8.5	Nichtkonvulsiver Status bei Epilepsien fokaler oder multifokaler Genese (früher Petit-mal-Status)	132
	Literatur	133
9	Verlaufsformen von Epilepsien fokaler Genese	135
	<i>B. Neubauer, A. Hahn</i>	
9.1	Symptomatische oder kryptogene Epilepsien mit Anfällen fokaler und multifokaler Genese	137
9.2	Idiopathische Partialepilepsien und verwandte Syndrome bei sog. hereditärer zerebraler Maturationsstörung (HIBM)	150
9.3	Altersabhängige epileptische Enzephalopathien	181
9.4	Unklassifizierbare Epilepsien	205
	Literatur	205
10	Reflexepilepsien	209
	<i>B. Neubauer, A. Hahn</i>	
10.1	Fotogene Epilepsie	210
10.2	Anoxisch-epileptische Anfälle (anoxische Reflexanfälle)	212
	Literatur	213
11	Epilepsien bei strukturellen Anomalien des Gehirns	215
	<i>B. Neubauer, A. Hahn</i>	
11.1	Malformationen durch Störungen der kortikalen Entwicklung	216
11.2	Malformationen durch gestörte neuronale Migration	228
11.3	Malformationen durch gestörte kortikale Organisation	233
11.4	Sonstige zerebrale Fehlbildungen	238
	Literatur	241

12	Epilepsien bei entzündlichen und immunologischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems	243
	<i>B. Neubauer, A. Hahn</i>	
12.1	Meningitis	244
12.2	Enzephalitis	245
12.3	Steroidresponsive Enzephalopathie mit assoziierter Autoimmunthyroiditis (SREAT)	252
12.4	Fieberhaftes infektionsassoziiertes Epilepsiesyndrom (febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES)	256
	Literatur	256
13	Epilepsien bei Stoffwechselerkrankungen	259
	<i>B. Neubauer, A. Hahn</i>	
13.1	Erkrankungen mit Manifestation im Neugeborenenalter	261
13.2	Erkrankungen mit Manifestation im Säuglings- und Kleinkindalter	269
13.3	Erkrankungen mit Manifestation im Schulkind- und Jugendalter	277
	Literatur	284
14	Störungen der Intelligenz, des Wesens und Verhaltens sowie der Konzentration und Aufmerksamkeit bei Epilepsien	287
	<i>B. Neubauer, A. Hahn</i>	
14.1	Störungen der Intelligenz	288
14.2	Störungen des Wesens und des Verhaltens	290
14.3	Aufmerksamkeits-, Konzentrations- und Teilleistungsstörungen	290
	Literatur	291
III	Diagnostik	
15	Genetik	295
	<i>B. Neubauer, A. Hahn</i>	
15.1	Fieberkrämpfe	296
15.2	Idiopathische fokale Epilepsien	297
15.3	Idiopathisch generalisierte Epilepsien (IGE)	299
15.4	Epileptische Enzephalopathien	301
15.5	Chromosomale Aberrationen	304
15.6	Neue genetische Befunde bei Epilepsien	304
	Literatur	304
16	EEG, Labor und Bildgebung	307
	<i>B. Neubauer, A. Hahn</i>	
16.1	Elektroenzephalographie (EEG)	308
16.2	Bildgebende Diagnostik	310
16.3	Labordiagnostik	312
	Literatur	314

17	Differenzialdiagnostik	317
	<i>B. Neubauer, A. Hahn</i>	
17.1	Synkopen und Affektkrämpfe	318
17.2	Myoklonien und myoklonische Phänomene	319
17.3	Paroxysmale Bewegungsstörungen	321
17.4	Migräne und verwandte Krankheitsbilder	322
17.5	Schlafgebundene Störungen	323
17.6	Psychogene oder partiell psychogen bedingte Störungen	324
	Literatur	325
IV	Therapie	
18	Therapie des Status epilepticus und des prolongierten Einzelanfalls	329
	<i>B. Neubauer, A. Hahn</i>	
	Literatur	332
19	Medikamentöse Langzeittherapie von Epilepsien	333
	<i>B. Neubauer, A. Hahn</i>	
19.1	Beginn der Therapie	334
19.2	Besonderheiten der Antikonvulsivatherapie	335
19.3	Regelung der Lebensführung	343
19.4	Therapiekontrolle	344
19.5	Therapieversagen und Therapieresistenz	345
19.6	Beendigung der medikamentösen Therapie	347
	Literatur	348
20	Epilepsiechirurgie	349
	<i>B. Neubauer, A. Hahn</i>	
20.1	Spezielle Indikationen für eine operative Therapie	350
20.2	Aufgaben des zuweisenden Arztes	355
	Literatur	355
21	Chronische Elektrostimulation des N. vagus (Vagusnervstimulatortherapie)	357
	<i>B. Neubauer, A. Hahn</i>	
	Literatur	359
22	Ketogene Diät	361
	<i>B. Neubauer, A. Hahn</i>	
22.1	Allgemeines	362
22.2	Indikationen und Einleitung der Diät	362
22.3	Durchführung und Beendigung der Diät	365
22.4	Wirksamkeit und alternative Diätformen	367
	Literatur	367
23	Selbstkontrolle als Teil der Epilepsitherapie	369
	<i>B. Neubauer, A. Hahn</i>	
	Literatur	370

24	Antiepileptika für die Langzeittherapie	371
	<i>B. Neubauer, A. Hahn</i>	
24.1	Bromide/Kaliumbromid (CBR)	373
24.2	Clobazam (CLB)/Benzodiazepine	373
24.3	Carbamazepin (CBZ)	374
24.4	Oxcarbazepin (OXC)	374
24.5	Eslicarbazepinacetat (ESL)	375
24.6	Carisbamate	375
24.7	Ethosuximid (ESM)	376
24.8	Felbamat (FBM)	376
24.9	Gabapentin (GBP)	377
24.10	Lacosamid (LCM)	377
24.11	Lamotrigin (LTG)	377
24.12	Levetiracetam (LEV)	378
24.13	Brivaracetam (Levetiracetam Derivat)	379
24.14	Mesuximid (MSM)	379
24.15	Perampanel (PER)	379
24.16	Phenobarbital (PB)	380
24.17	Pregabalin (PGB)	380
24.18	Primidon (PRM)	381
24.19	Phenytoin (PHT)	381
24.20	Retigabin (RTG)	382
24.21	Rufinamid (RUF)	382
24.22	Stiripentol (STP)	383
24.23	Sultiam (STM)	384
24.24	Topiramat (TPM)	384
24.25	Valproat (VPA)	385
24.26	Vigabatrin (VGB)	385
24.27	Zonisamid (ZNS)	386
	Literatur	386
	Serviceteil	389
	Stichwortverzeichnis	390

Grundlagen und Einteilung

Kapitel 1	Epidemiologie – 3
Kapitel 2	Basismechanismen, allgemeine Ätiologie und Pathogenese – 7
Kapitel 3	Klassifikation epileptischer Anfälle und epileptischer Krankheitsbilder – 17

Epidemiologie

B. Neubauer, A. Hahn

Literatur – 5

Der zerebrale Anfall ist im Kindesalter ein häufiges Ereignis. Etwa 5% aller Kinder erleiden im Laufe der Kindheit mindestens einen Anfall. Überwiegend handelt es sich um symptomatische und sog. Gelegenheitskrämpfe, d.h. Anfälle, die als krisenhafte Reaktion bei sehr heterogenen Erkrankungen des Zentralnervensystems oder des Gesamtorganismus auftreten (► Übersicht). Sie sind also unmittelbares Symptom einer Affektion des Gehirns oder Begleitreaktion bei einer nichtzerebralen Erkrankung (z. B. Fieberkrampf).

Übersicht über mögliche Ursachen zerebraler Krampfanfälle

- Genetische Disposition zu zerebralen Krampfanfällen
- Chromosomenabberationen
 - z. B. Wolf-Hirschhorn-Syndrom, Ringchromosom 14
- Weitere genetisch determinierte Erkrankungen des Gehirns
 - z. B. Angelman-Syndrom, Rett-Syndrom, Aicardi-Syndrom
- Entwicklungs-/Migrationsstörungen des Gehirns
 - z. B. Lissenzephalien, fokale kortikale Dysplasien
- Hirnorganische Defektzustände
 - z. B. Zustand nach perinataler Hypoxie, Zustand nach Hirnblutung bei Frühgeburtlichkeit, Zustand nach konnataler Infektion
- Neurokutane Syndrome
 - z. B. tuberöse Sklerose, Sturge-Weber-Syndrom
- Neurometabolische Erkrankungen
 - z. B. Phenylketonurie, Vitamin-B6-abhängige Anfälle, Glukose-Transporter-Defekt, progressive Myoklonusepilepsien
- Tumoren
- Akute Erkrankungen und Schädigungen des Gehirns
 - z. B. Enzephalitis, Meningitis, Blutung, Trauma
- Akute extrazerebrale fieberhafte Infektionen



- Akute exogene Intoxikationen
 - z. B. Alkohol, Neuroleptika
- Akute metabolische Störungen
 - z. B. Hypoglykämie, Urämie, Hypokalzämie, Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts

Für Fieberkrämpfe beträgt die Inzidenz in Westeuropa 2–4%. Es scheint ethnische Unterschiede zu geben. So wurde für japanische Kinder wiederholt eine Inzidenz von mehr als 8% gefunden.

Die Häufigkeit von Epilepsie, d.h. einer Krankheit mit chronisch rezidivierenden Anfällen, ist wesentlich geringer. Sie lässt sich in verschiedener Weise beschreiben.

Inzidenzrate Diese bezeichnet die Zahl der Neuerkrankungen in einer definierten Bevölkerungsgruppe während eines bestimmten Zeitraumes. Für Epilepsie ist nach Untersuchungen in den USA während eines Jahres mit 47 Neuerkrankungen auf 100.000 Menschen aller Altersstufen zu rechnen (Hauser et al. 1993), im Kindesalter ist die Inzidenzrate höher. In Kiel ergab sich für 0- bis 9-jährige Kinder ein Wert von 71/100.000. Am höchsten war die Neuerkrankungsrate mit 202/100.000 im ersten Lebensjahr (Doose u. Sitepu 1983). Epilepsie tritt also ausgeprägt altersgebunden auf (■ Abb. 1.1).

Kumulative Inzidenz Hiermit wird die Häufigkeit von Erkrankungen bis zu einem definierten Alter bezeichnet. Die kumulative Inzidenz entspricht also dem kumulierten Erkrankungsrisiko oder der sog. Morbidität. Die Angabe einer Morbidität gewinnt nur Inhalt, wenn der erfasste Altersbereich angegeben ist. Bei Kieler Kindern im Alter von 0–9 Jahren fand sich für Epilepsie ein kumulatives Risiko von 6,2%, d.h. 6 von 1000 Kindern erlitten bis zum Alter von 9 Jahren mindestens einen epileptischen Anfall. Für Jungen ergab sich mit 7,3‰ ein höherer Wert als für Mädchen (5,1‰). Gelegenheitskrämpfe sind in diese Zahlen nicht eingeschlossen.

Insgesamt erkranken über 3% der Menschen im Laufe ihres gesamten Lebens an Epilepsie. Das Hauptmanifestationsalter liegt im ersten Lebensjahrzehnt. Bis zum 6. Lebensjahrzehnt bleibt die

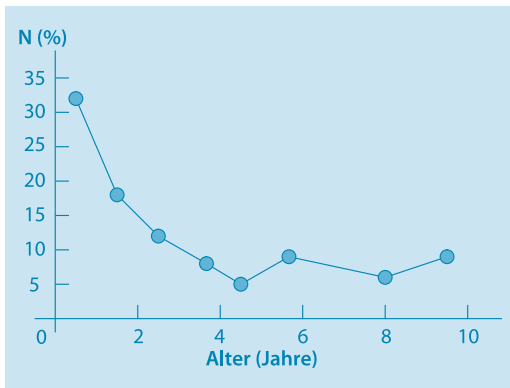


Abb. 1.1 Alter bei Manifestation epileptischer Anfälle bei 235 Kindern

Zahl der Neuerkrankungen dann gleich, um im höheren Alter steil anzusteigen (sog. U-Kurve).

Prävalenz Diese gibt die Häufigkeit einer Krankheit in einer bestimmten Population zu einem bestimmten Zeitpunkt an. Für deutsche Kinder im Alter von 0–9 Jahren ergab sich in weitgehender Übereinstimmung mit ausländischen Studien eine Prävalenz von 4,5‰, d. h. zu einem gegebenen Zeitpunkt fanden sich unter jeweils 1000 Kindern im Alter von 0–9 Jahren 4–5 Epilepsieerkrankte. Für alle Altersgruppen zusammen (Kinder und Erwachsene) geht man davon aus, dass 0,6–0,7% der Bevölkerung zu einem gegebenen Zeitpunkt an einer Epilepsie leiden.

Über die Häufigkeit der verschiedenen Anfalls- bzw. Epilepsieformen liegen keine wirklich exakten Daten vor. Eine Orientierung können Zahlen einer Studie aus den USA geben, bei der Kinder mit Epilepsie im Alter unter 16 Jahren untersucht wurden (Berg et al. 1999). Hierbei fand sich folgende Verteilung:

- Idiopathische benigne Epilepsien (z. B. Rolando-Epilepsie): 10%
- Symptomatische/kryptogene fokale Epilepsien: 50%
- Idiopathische generalisierte Epilepsien: 20%
- Symptomatische/kryptogene generalisierte Epilepsien: 10%
- Unklassifizierbare Epilepsien: 10%

Literatur

- Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM (1999) Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia* 40: 445–452
- Dooze H, Sitepu B (1983) Childhood epilepsy in a German city. *Neuropediatrics* 14: 220–224
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT (1993) Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* 34: 453–468

Basismechanismen, allgemeine Ätiologie und Pathogenese

B. Neubauer, A. Hahn

Literatur – 15

■ Basismechanismen

Der epileptische Anfall ist Ausdruck einer paroxysmalen neuronalen Funktionsstörung. Dabei kommt es zu einer Entladung von Neuronen mit exzessiv gesteigerter Frequenz und abnormer Synchronie. Betrifft die Synchronie größere Neuronenpopulationen und dauert sie längere Zeit an, kommt es zu Anfallserscheinungen. Ausdehnung und Lokalisation der betroffenen Neuronenverbände bestimmen die klinischen Symptome. Eine eng umgrenzte epileptische Störung führt nur zu fokalen Anfallsymptomen, wohingegen aus einer Ausbreitung der Erregung mit Einbeziehung von Hirnstammstrukturen generalisierte Erscheinungen mit Bewusstseinsverlust resultieren.

Die sich mit den pathophysiologischen Basismechanismen epileptischer Phänomene beschäftigende experimentelle Epileptologie ist mit ihren zahlreichen Subspezialitäten zu einem breit gefächerten Forschungsbereich geworden. Es übersteigt die Möglichkeiten dieses Buches bei weitem, den heutigen Kenntnisstand zu referieren. Dafür muss auf die diesbezügliche spezielle Literatur verwiesen werden (z. B. Badawy et al. 2009). Im Folgenden sollen nur zentrale Phänomene der epileptischen Erregungsentstehung und -ausbreitung beschrieben werden. Dies soll dem praxisorientierten Leser aber dennoch ein Denkmodell nahezubringen, welches das Verständnis der Anfalls- und Epilepsieentstehung erleichtert.

Einen Meilenstein in der experimentellen Epilepsieforschung stellte die Möglichkeit dar, mit Mikroelektroden Potenzialänderungen der Nervenzellmembran zu untersuchen. Im Ruhezustand besteht zwischen dem Zellinneren und dem Zelläußeren eine Spannung von -70 mV. Sinkt dieses Potenzial (Depolarisation) unter einen kritischen Wert (Membranschwelle), kommt es zu einem schlagartigen Zusammenbruch des restlichen Membranpotenzials. Es entsteht ein Aktionspotenzial. Solche Aktionspotenziale bewirken im Zentralnervensystem die Vermittlung von Informationen. Dieses typische Reaktionsmuster ändert sich an der epileptischen Nervenzelle in charakteristischer Weise.

➤ Die Depolarisation löst dann nicht nur ein einzelnes, sondern eine Serie von Aktionspotenzialen aus. Hierauf folgen eine Phase der Unerregbarkeit, einige Oszillationen des Membranpotenzials und schließlich die Repolarisation der Nervenzellmembran. Dieses neuronale Entladungsmuster wird als paroxysmale Depolarisation bezeichnet und ist der zentrale Mechanismus der epileptischen Reaktion.

Sie wird in prinzipiell gleicher Form bei allen epileptischen Entladungen unabhängig von der Art der Auslösung oder der Lokalisation im Gehirn beobachtet und findet sich in identischer Weise bei verschiedenen Tierspezies und beim Menschen.

Paroxysmale Depolarisationen werden in der Regel durch postsynaptische exzitatorische Potenziale angestoßen. Wenn zahlreiche, synaptisch verbundene Nervenzellen im Gehirn unter der Einwirkung eines wie auch immer gearteten Reizes in abnormer Synchronie paroxysmale Depolarisationen produzieren, dann können weitere Nervenzellgruppen über exzitatorische Synapsen erregt werden. Auf diese Weise kann sich die epileptische Störung explosionsartig ausbreiten und es entsteht ein generalisierter Anfall. Wird die Ausbreitung der Erregung durch die Aktivierung umgebender inhibitorischer Neurone gehemmt (»Hemmungssaum«), d. h. lokal begrenzt, so resultiert ein fokaler Anfall.

Unterschiedliche Mechanismen können epileptische Reaktionen von Neuronengruppen bedingen. Hierzu gehören Störungen des exzitatorischen oder inhibitorischen Neurotransmitterstoffwechsels, Alterationen von Membranrezeptoren und Ionenkanälen, Elektrolytverschiebungen sowie Störungen des neuronalen Energiestoffwechsels. Seit kurzem wird auch immunologischen Prozessen zunehmend mehr Bedeutung in der Pathogenese der Epilepsien beigemessen (Vincent et al. 2010).

Räumliche und zeitliche Ausdehnung paroxysmaler Depolarisationen in Neuronenpopulationen sind mit dem **Oberflächen-EEG** korreliert. In der Umgebung der abnorm reagierenden Zellgruppen entstehen Potenzialschwankungen, die als Feldpotenziale bezeichnet werden. Die summierten negativen Feldpotenziale stellen sich im Oberflächen-EEG als »Krampfpotenzial« dar, dessen Steilheit

und Amplitude von der Anzahl der gleichzeitig entladenden Neurone abhängt. Die Korrelation zwischen der elektrischen Aktivität der Hirnrinde und entsprechenden Feldpotenzialen einerseits sowie dem Oberflächen-EEG und den sichtbaren Krampferscheinungen andererseits ist allerdings nicht so eng, wie man vermuten könnte. So kann epileptische Aktivität z. B. auf einzelne Hirnrindenschichten begrenzt bleiben. Sie wird also nur dann im EEG erkennbar, wenn die Feldpotenzialschwankungen tatsächlich auch die Hirnoberfläche erreichen. Andererseits führt z. B. epileptische Aktivität des motorischen Kortex nur dann zu klinischen Erscheinungen, wenn auch Pyramidentraktzellen einbezogen werden und die Erregung tatsächlich zu den Vorderhornzellen des Rückenmarks fortgeleitet wird (Elger u. Speckmann 1983).

Solche Befunde erklären zum einen, dass im Oberflächen-EEG nachweisbare Krampfpotenziale oder Anfallsmuster nicht unbedingt mit klinischen Symptomen zu korrelieren brauchen, und zum anderen, dass Anfallssymptome nicht in jedem Fall im Oberflächen-EEG sichtbar werden müssen. Dies macht die begrenzte Aussagekraft des Oberflächen-EEG verständlich.

➤ **Das Oberflächen-EEG vermittelt lediglich ein Bild von den Störungen, die sich in den obersten Rindenschichten abspielen, wobei eine Unterscheidung von autochthon entstandenen und fortgeleiteten Phänomenen oft nicht möglich ist.**

Die Fähigkeit zu epileptischen Reaktionen ist ein ubiquitäres Phänomen. Bei jedem Menschen können epileptische Reaktionen ausgelöst werden. So können Überdosis eines Analeptikums, abrupt einsetzende Hypoglykämie oder ein Elektroschock auch bei sonst völlig Gesunden zu einem zerebralen Anfall führen. Diese physiologische »Krampffähigkeit« kann aber derart gesteigert sein, dass schon geringe Schwankungen des biologischen Gleichgewichtes wie Fieber, Schlafentzug, Menstruation, psychische Belastungen u. a. einen zerebralen Anfall auslösen.

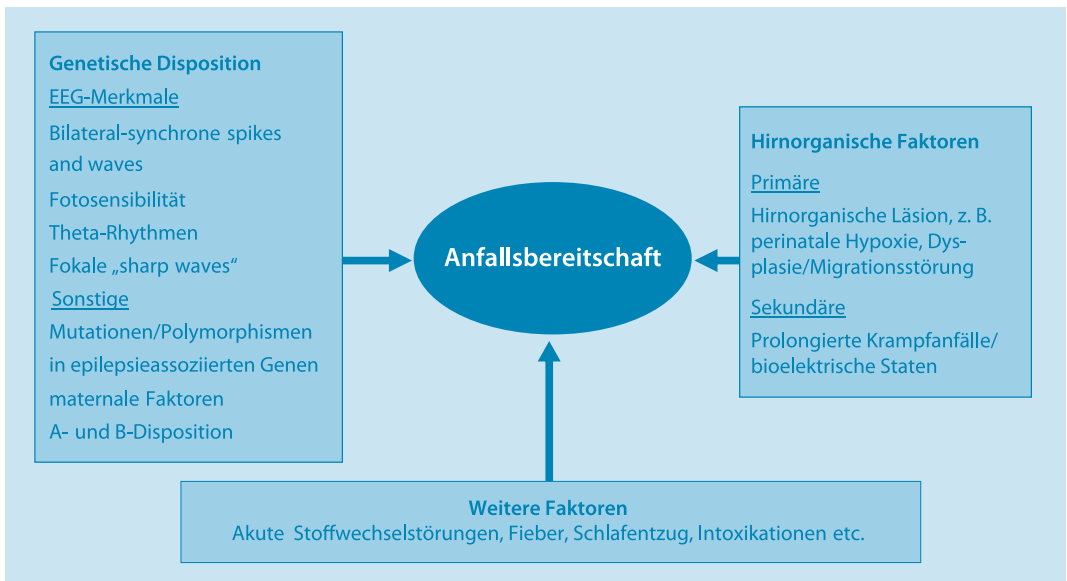
Die Krampfbereitschaft ist in den verschiedenen Stadien der Hirnreifung unterschiedlich ausgeprägt. Sie ist in den ersten vier Lebensjahren am größten. In diesem Alter ist daher die Bereitschaft,

auf Noxen unterschiedlicher Art mit zerebralen Anfällen zu reagieren, besonders ausgeprägt. Allein etwa 2,5% aller Säuglinge und Kleinkinder zeigen sog. Fieberkrämpfe. Darüber hinaus sind in den ersten vier Lebensjahren auch Epilepsieerkrankungen mehrfach häufiger als in späteren Altersstufen. Auch das EEG gibt entsprechende Hinweise. So finden sich beim Kleinkind Veränderungen wie z. B. Theta-Rhythmen, die als Ausdruck einer gesteigerten Erregbarkeit gedeutet werden können (Dooze u. Baier 1988).

■ Ätiologie und Pathogenese

Ätiologie und Pathogenese der gesteigerten Krampfbereitschaft und der aus ihr resultierenden zerebralen Anfälle sind in aller Regel multifaktoriell (Berkovic et al. 2006). Die früher übliche und z. B. in der Internationalen Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome auch noch heute benutzte alternative Unterscheidung von symptomatischen und idiopathischen (genetischen) Epilepsien stellt eine Simplifizierung dar. Zwar hat diese Unterscheidung einen gewissen Nutzen in der klinischen Praxis (Commission 1989; Berg et al. 2010), doch führen zumeist nicht nur genetische Faktoren oder eine läsionelle Schädigung allein zur Entstehung einer Epilepsie (Helbig et al. 2008; Kharatishvili et al. 2010). Vielmehr zeigen elektroenzephalographische Familienuntersuchungen, dass auch in der Genese symptomatischer Epilepsien genetische Faktoren eine bedeutende Rolle spielen können. Man findet dann oft nicht nur bei den Patienten selbst, sondern auch bei ihren Geschwistern Merkmale einer genetisch determinierten erhöhten Anfallsbereitschaft. Die Manifestation von epileptischen Anfällen resultiert also in der Regel aus dem Zusammenwirken exogener Schadensmechanismen und endogener Faktoren (■ Abb. 2.1).

Als exogene pathogene Faktoren kommen alle Schädigungen in Betracht, die das Gehirn prä-, peri- und postnatal sowie während des gesamten späteren Lebens treffen können (► Kap. 1; ► Tab. 1.1). Das Spektrum reicht von Anlagestörungen über Fetopathien, Geburtstraumen, entzündliche und traumatische Schädigungen nach der Geburt und Stoffwechselentgleisungen bis hin zu Tumoren des zentralen Nervensystems. Alle diese Noxen können – oft im Zusammenwirken mit endogenen disposi-



■ Abb. 2.1 Multifaktorielle Pathogenese der zerebralen Anfälligkeit

tionellen Momenten – die Manifestation einer Epilepsie verursachen oder mitbestimmen.

Mit Einführung der Kernspintomographie in die Diagnostik ist die große Bedeutung von Hirnentwicklungsstörungen in der Pathogenese von Epilepsien des Kindesalters deutlich geworden. Dabei handelt sich um ein breites Spektrum von Dysgenesen. Hierzu gehören z. B. noduläre Heterotopien, mehr oder weniger umschriebene Pachy- und Polymikrogyrien sowie Lissenzephalien.

Die genetischen Grundlagen der Epilepsie sind kompliziert. Bekannt sind zumeist die genetischen Ursachen bei Epilepsien im Rahmen prozesshafter Erkrankungen des Zentralnervensystems wie z. B. den neuronalen Zeroidlipofuszinosen oder anderen progressiven Myoklonusepilepsien. Klar sind auch die genetischen Grundlagen der Epilepsie-Entstehung bei den häufigsten Formen der Phakomatosen wie der tuberösen Sklerose und dem Morbus Recklinghausen. Ebenfalls bekannt ist die molekulargenetische Basis bei einigen Formen von Hirnfehlbildungen und Migrationsstörungen wie z. B. dem Double-Kortex-Syndrom. Auch bei einigen seltenen Formen idiopathischer Epilepsien, wie z. B. den benignen autosomal-dominanten Anfällen des Neugeborenen, liegen klassische Mendel-Erbgänge zumeist des autosomal-rezessiven oder autosomal-

dominanten Typs vor. An der Gesamtheit aller Epilepsien machen diese Krankheitsformen aber nur einen geringen Anteil aus (Helbig et al. 2008).

Bei den meisten chronisch verlaufenden idiopathischen Epilepsien (z. B. der Rolando-Epilepsie oder der Absence-Epilepsie) sind die genetischen Grundlagen deutlich komplizierter. Hier sind jeweils mehrere genetische Faktoren an der Pathogenese beteiligt und nicht einmal die einzelnen genetischen Teilfaktoren folgen Mendel-Erbgängen. So war die Suche nach einem »Epilepsie-Gen« bisher vergebens. Den derzeit bedeutsamsten Befund stellt eine Mikrodeletion 15q13.2 dar, die mehrere Gene (u. a. das für die $\alpha 7$ -Untereinheit des nikotinergen Azetylcholinrezeptors) umfasst (Helbig et al. 2009). Diese Deletion findet sich heterozygot bei gerade etwa 1% der Patienten mit idiopathischen Epilepsien. Einschränkend kommt noch hinzu, dass diese Mikrodeletion auch bei Patienten mit Schizophrenie, Autismus oder syndromaler Retardierung etwas häufiger als bei Gesunden nachgewiesen werden kann.

Die langsamen Fortschritte bei der Aufklärung der Epilepsie-Genetik werden oft den Schwierigkeiten einer genauen Phänotypisierung der Epilepsien und den relativ kleinen Patientenkollektiven zugeschrieben. Das Beispiel der Mikrodeletion 15q13.2

zeigt allerdings, dass noch weitere Faktoren bedeutsam zu sein scheinen. Dies kann anhand der Genetik der Körperlänge zusätzlich illustriert werden. Hier bereiten weder Probandenzahl noch Phänotypisierung Schwierigkeiten. Da bekannt ist, dass die Körperlänge zu 80–90% genetisch determiniert ist, wurden bei fast 16.000 Individuen jeweils über 2 Millionen genetische Marker (sog. SNP) typisiert. Hierbei fanden sich bisher etwa 15 signifikant mit der Körperlänge assoziierte Marker, die zusammen aber nur 2–3% der genetischen Variabilität erklären (Lettre et al. 2008).

Die Elektroenzephalographie bietet eine zusätzliche Möglichkeit zum Verständnis der formalen Genetik der Epilepsien. Es können mit dieser Methode wichtige übergeordnete Mechanismen sichtbar gemacht werden, die sich einer molekulargenetischen Analyse derzeit noch entziehen. Das EEG ermöglicht es außer den manifest Kranken auch die Träger einer Disposition zu epileptischen Reaktionen in einer Familie zu erkennen. Dies vermittelt ein völlig anderes Bild von der Bedeutung genetischer Faktoren in der Pathogenese der Epilepsie als die Erhebung einer Familienanamnese allein.

Eine genetische Disposition zu zerebralen Anfällen äußert sich im EEG in verschiedenen Mustern. Hierzu gehören »bilateral-synchrone spikes and waves« des Ruhe- und Hyperventilations-EEG, Fotosensibilität (irreguläre »spikes and waves« unter Fotostimulation), monomorphe 4–7/s-Rhythmen sowie bestimmte Formen von Sharp-wave-Foci (■ Abb. 2.2). Die in diesen Merkmalen zum Ausdruck kommenden Anlagen vererben sich mit Einschränkungen voneinander unabhängig (Baier u. Doose 1987). Nur ein sehr kleiner Teil dieser disponierten Individuen erleidet jemals im Leben zerebrale Anfälle. Diese Veranlagungsfaktoren sind also sehr »schwach« und haben jeder für sich keinen Krankheitswert.

Die genetischen EEG-Merkmale sind vielmehr jeweils nur Teilsymptom einer komplexen Konstitution, die sich auch in anderen Symptomen äußern kann. Darüber hinaus sind diese EEG-Merkmale in der Allgemeinbevölkerung mit einer Häufigkeit von 2–10% weit verbreitet (■ Abb. 2.3). So findet sich eine fotoparoxysmale Reaktion im EEG bei etwa 8% aller 5- bis 15-jährigen Kinder, aber nur jedes 40. von ihnen erkrankt tatsächlich an epileptischen Anfällen

(Doose u. Waltz 1993). Dabei manifestiert sich eine Epilepsie erst dann, wenn zusätzliche genetische oder auch andere (läsionelle) pathogene Faktoren wirksam werden. Dann kommt es zu additiven Effekten, die die Krampfschwelle wesentlich senken, d. h. die Manifestation von epileptischen Anfällen begünstigen. Familienuntersuchungen zeigen, dass ein »schwacher Faktor« wie die Fotosensibilität von mütterlicher Seite und eine Theta-Rhythmisierung vom Vater vererbt werden können. Während beide Eltern gesund sind, führt aber die Kombination beider Eigenschaften bei den Nachkommen zu einer relevanten Senkung der Krampfschwelle und zur Manifestation von Anfällen. So erklärt es sich, dass sicher genetisch determinierte Epilepsien wie z. B. die Absence-Epilepsien in 70% der Fälle in bis dahin ganz gesunden Familien auftreten.

Weitere, die Anfallsbereitschaft beeinflussende und wahrscheinlich genetisch bedingte Variablen sind die Vererbung der Anfallsbereitschaft vorwiegend über die mütterliche Linie bei einzelnen Epilepsieformen (maternale Faktoren; Doose u. Neubauer 2001) sowie die Disposition zu Epilepsien mit Manifestation im frühen Kindesalter (A-Disposition) oder zu solchen mit späterem Krankheitsbeginn (B-Disposition).

Bei der Betrachtung des pathogenetischen Bedingungsgefüges der Epilepsie (■ Abb. 2.1) muss man sich vor Augen halten, dass die einzelnen Faktoren ihre Effekte nicht unabhängig voneinander entfalten, sondern sich auch gegenseitig im Sinne von Bahnung oder wohl seltener auch Hemmung beeinflussen können (Baier u. Doose 1987). Somit kann das pathogenetische Bedingungsgefüge der Epilepsie als Prototyp eines komplexen vernetzten offenen Systems verstanden werden.

Darüber hinaus können während des Krankheitsverlaufs erworbene hirnorganische Schäden wesentlich Krankheitsbild und -verlauf beeinflussen. Iktogene Hirnschäden können den Verlauf einer Epilepsie sogar entscheidend prägen. So können besonders bei Säuglingen prolongierte und statenhaft auftretende große Anfälle, v. a. länger als eine Stunde dauernde febrile Anfälle, zu Atrophien der Großhirnrinde, lobulären Kleinhirnatrophien und Ammonshornsklerosen führen (■ Abb. 2.4). Die pathogenetischen Mechanismen, die solchen Schädigungen zugrunde liegen, sind sicherlich komplex.

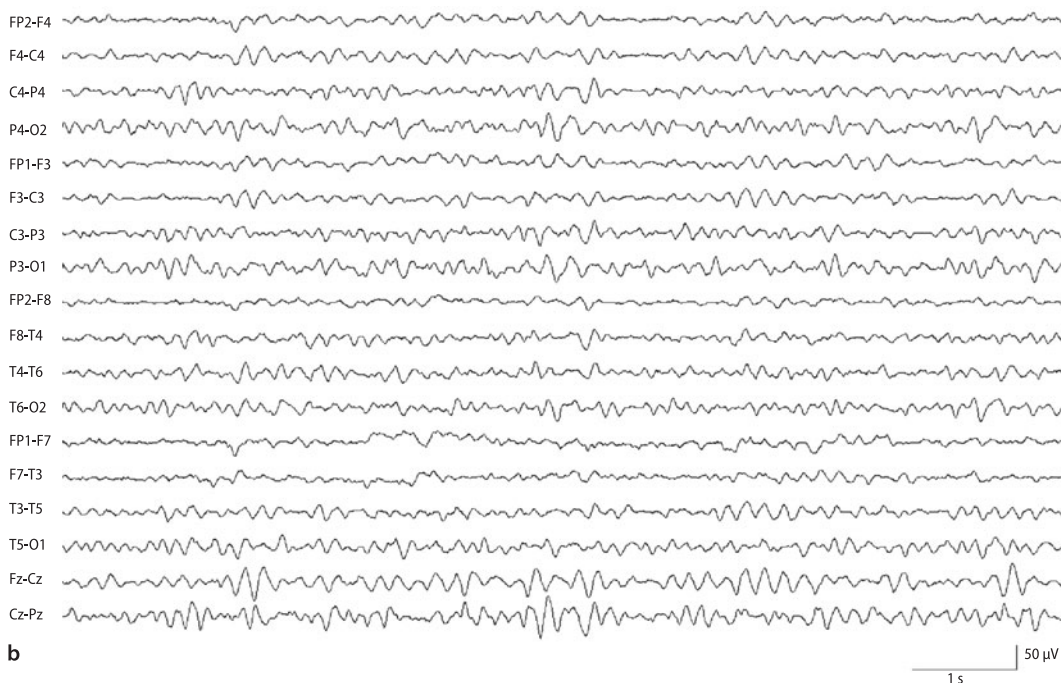
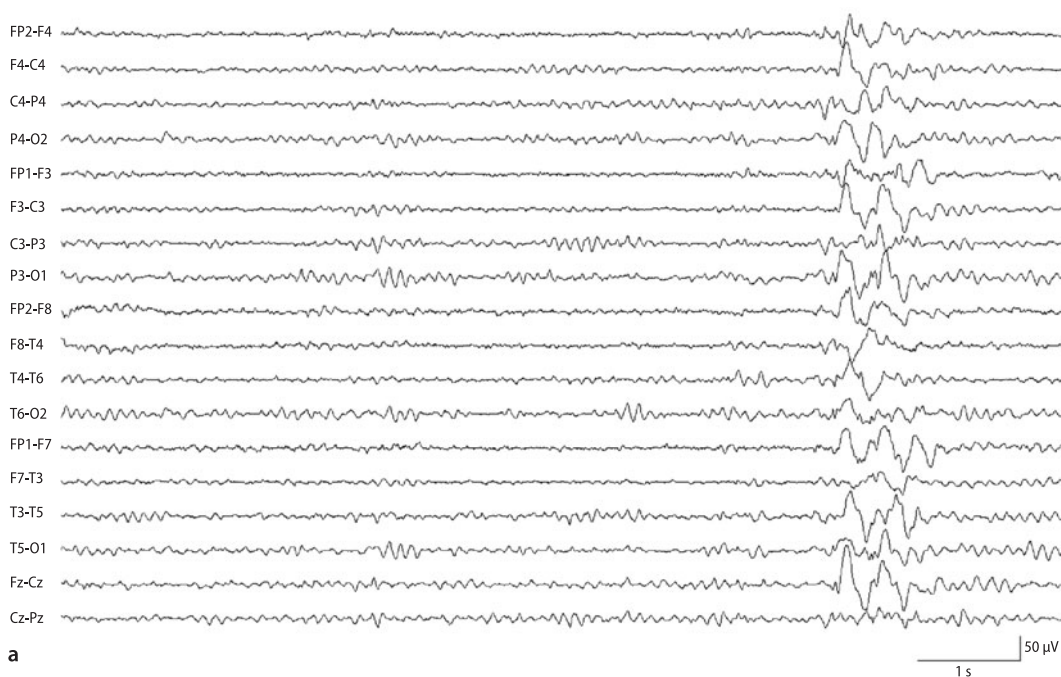
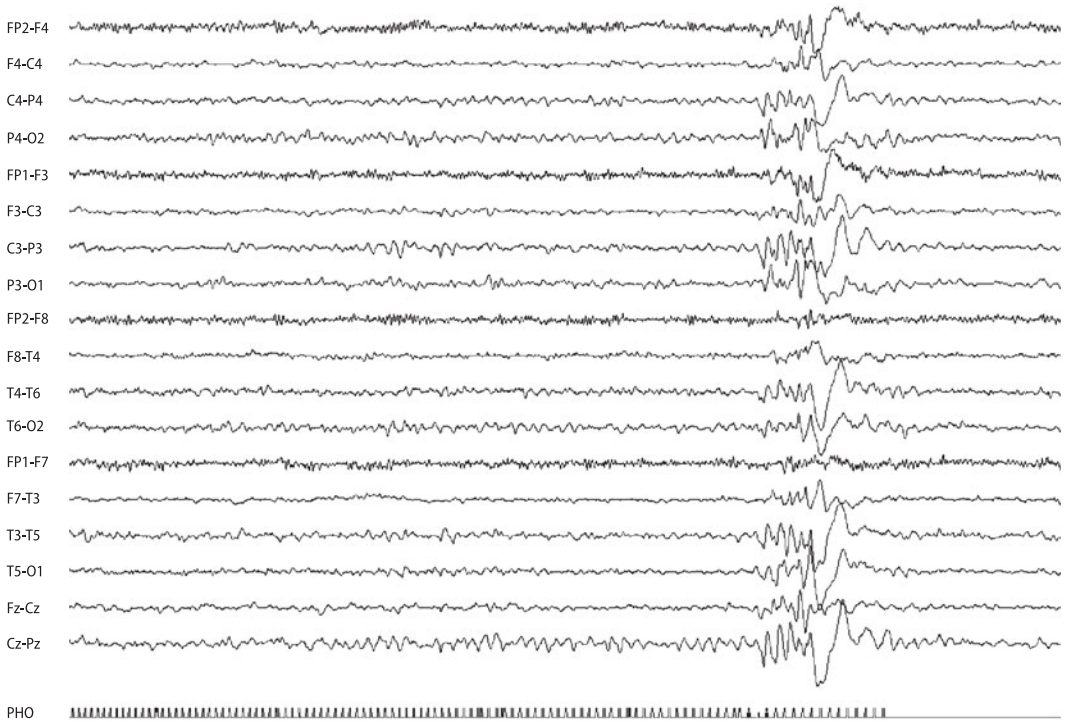
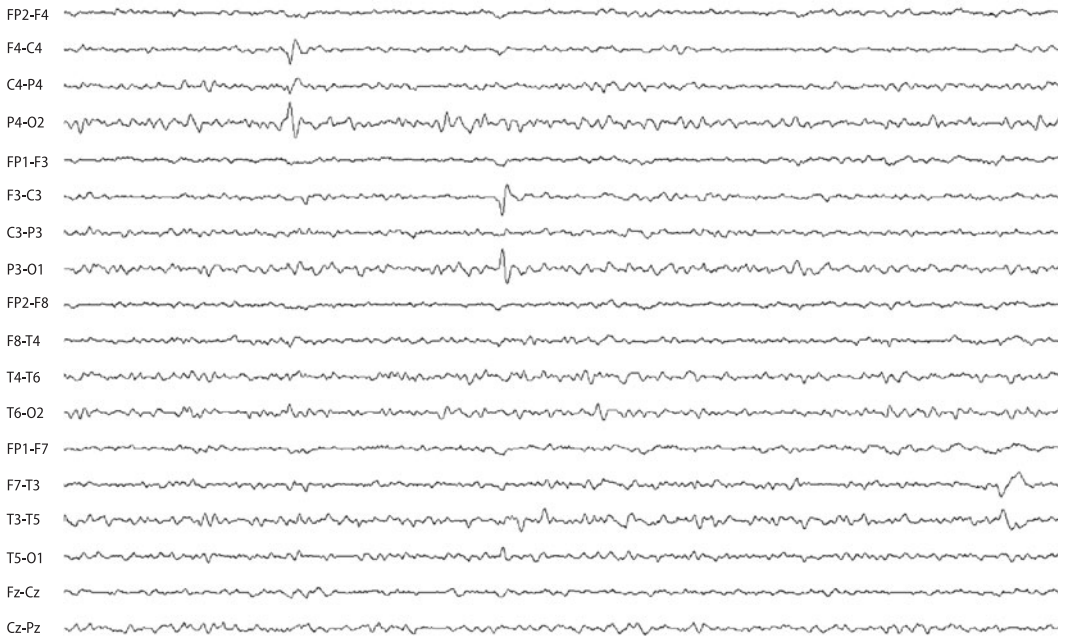


Abb. 2.2a–d Genetisch determinierte EEG-Merkmale einer zerebralen Anfallsbereitschaft bei vier Geschwisterkindern von Patienten mit Epilepsie. **a** »Bilateral synchrone spikes and waves« bei Müdigkeit. **b** Zentro-parietale Theta-Rhythmen beim Anschauen eines Comics. **c** Fotoparoxysmale Reaktion bei 14 Hz. **d** Multifokale »sharp waves«

**c**50 μ V
1 s**d**50 μ V
1 s**Abb. 2.2c–d (Fortsetzung)**

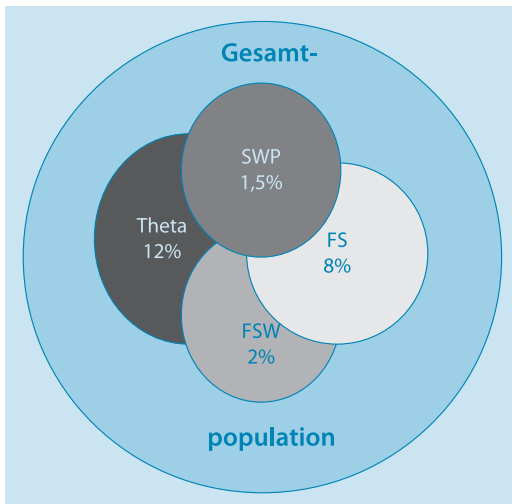


Abb. 2.3 Schematische Darstellung der Häufigkeit genetisch determinierter EEG-Merkmale als Marker einer konstitutionellen Anfallsbereitschaft. SWP bilaterale synchrone Spike-wave-Paroxysmen, FS Fotosensibilität, FSW fokale »sharp waves«, Theta Theta-Rhythmen

Veränderungen systemischer Parameter können eine Rolle spielen. Hierzu gehört z. B. die Erhöhung der Körpertemperatur mit Veränderung von zerebralem Metabolismus, Blutzuckerspiegel, Blutdruck, Sauerstoffpartialdruck und zerebraler Durchblutung. Bei Kindern, die insbesondere bei fieberhaften Infekten prolongierte große Anfälle und Statnen entwickeln, kann das Geschehen kompliziert werden durch infektbedingte Behinderung der Atemwege mit Einschränkung der Blutoxygenierung, durch infekttoxische Blut-Hirn-Schrankenstörung mit Ödembildung und daraus resultierender Einschränkung der zerebralen Durchblutung sowie schließlich durch infekttoxische Kreislaufstörung mit Blutdruckabfall (Dubé et al. 2010).

Daneben können aber auch Anfälle ohne Veränderung systemischer Parameter, v. a. statnenhaft auftretende kleine Anfälle und klinisch inapparente bioelektrische Statnen, zumindest im Säuglings- und frühen Kindesalter zu irreparablen Schäden führen. Besonders gilt dies für mitunter Tage und Wochen anhaltende Statnen bei der myoklonisch-astatischen Epilepsie und dem Lennox-Gastaut-Syndrom sowie für die Hypsarrhythmie beim West-Syndrom und die kontinuierliche bioelektrische epileptische Aktivität während des NonREM-Schlafs beim ESES.

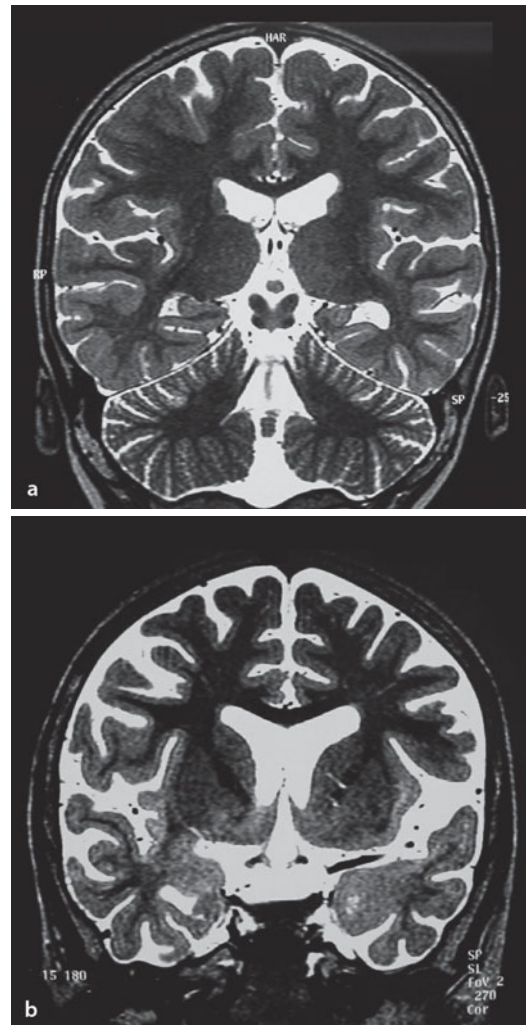


Abb. 2.4 Koronare T2-gewichtete MRT-Aufnahmen im Alter von 3 und 5 Jahren eines Jungen mit Dravet-Syndrom mit nachgewiesener Mutation des SCN1A-Gens und zunehmend auch fokal ausgetragten Anfällen. Ausbildung einer deutlichen generalisierten Hirnatrophie und beidseitigen Ammonshornsklerose nach multiplen zwischenzeitlichen prolongierten Halbseitenanfällen und Statnen generalisierter tonisch-klonischer Krampfanfälle. (Mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. Kluger, Epilepsiezentrum Vogtareuth)

Auch eine mesiale temporale Sklerose als Ursache einer sich wesentlich später manifestierenden komplex-partiellen Epilepsie kann durch prolongierte Fieberkrämpfe im Säuglings- oder Kleinkindalter hervorgerufen werden (Dubé et al. 2010).

➤ **Bei allen diesen Schädigungen ist es die epileptische Aktivität, die per se zu Zellschäden führt.**

Die Basismechanismen dieser Vorgänge sind zu mindest in einigen Punkten aufgeklärt. So führt die Freisetzung größerer Mengen von exzitatorischen Transmittern wie Glutamat zu einem überschießen den Kalziumeinstrom in die Zelle. Die erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentration kann toxische Wirkungen entfalten und zu Formänderungen der Zelle, ungeordneter Dendritenproliferation und zum Zelltod führen (Coulter 1999).

Literatur

- Badawy RA, Harvey AS, Macdonell RA (2009) Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy – part 1. *J Clin Neurosci* 16: 355–365
- Badawy RA, Harvey AS, Macdonell RA (2009) Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy – part 2. *J Clin Neurosci* 16: 485–500
- Baier WK, Doose H (1987) Interdependence of different genetic EEG patterns in siblings of epileptic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 66: 483–488
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 51: 676–685
- Berkovic SF, Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S (2006) Human epilepsies: interaction of genetic and acquired factors. *Trends Neurosci* 29: 391–397
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1989) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30: 389–399
- Coulter DA (1999) Chronic epileptogenic cellular alterations in the limbic system after status epilepticus. *Epilepsia* 40, Suppl 1: S23–33
- Dubé CM, Ravizza T, Hamamura M et al. (2010) Epileptogenesis provoked by prolonged experimental febrile seizures: mechanisms and biomarkers. *J Neurosci* 30: 7484–7494
- Doose H, Baier WK (1988) Theta rhythms in the EEG: a genetic trait in childhood epilepsy. *Brain Dev* 10: 347–354
- Doose H, Waltz S (1993) Photosensitivity: genetics and clinical significance. *Neuropediatrics* 24: 249–255
- Doose H, Neubauer BA (2001) Preponderance of female sex in the transmission of seizure liability in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res* 43: 103–114
- Elger CE, Speckmann EJ (1983) Penicillin-induced epileptic foci in the motor cortex: vertical inhibition. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 56: 604–622
- Helbig I, Scheffer IE, Mulley JC, Berkovic SF (2008) Navigating the channels and beyond: unravelling the genetics of the epilepsies. *Lancet Neurol* 7: 231–245
- Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ et al. (2009) 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet* 41: 160–162
- Kharatishvili I, Pitkänen A (2010) Posttraumatic epilepsy. *Curr Opin Neurol* 23: 183–188
- Lettre G, Jackson AU, Gieger C et al. (2008) Identification of ten loci associated with height highlights new biological pathways in human growth. *Nat Genet* 40: 584–591
- Vincent A, Irani SR, Lang B (2010) The growing recognition of immunotherapy-responsive seizure disorders with autoantibodies to specific neuronal proteins. *Curr Opin Neurol* 23: 144–150

Klassifikation epileptischer Anfälle und epileptischer Krankheitsbilder

B. Neubauer, A. Hahn

3.1 Klassifikation epileptischer Anfälle – 18

3.2 Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome – 19

3.3 Neueste Entwicklungen in der Klassifikation der International League against Epilepsy (ILAE) – 22

Literatur – 31

Eine Klassifikation epileptischer Phänomene kann sowohl anhand der Anfallssymptomatik als auch der Ätiologie erfolgen. Die Grenzen zwischen diesen beiden Ordnungsmodalitäten sind aber nicht immer scharf zu ziehen.

Kommissionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) haben 1981 und 1989 versucht, die Vielzahl epileptischer Anfälle und epileptischer Krankheitsbilder bzw. Epilepsiesyndrome in zwei getrennten Klassifikationen sinnvoll zu ordnen (Commission 1981 und 1989). Zweifellos bedeuten diese Klassifikationen einen großen Fortschritt, da hierdurch eine Verständigung über epileptologische Probleme in Klinik, Praxis und Forschung erleichtert wurde. Heute, viele Jahre nach ihrer Entstehung, sind aber verschiedene Schwächen der ILAE-Klassifikationen nicht zu übersehen. Inzwischen sind daher auch mehrere Revisionen erfolgt, die aber alle auf den beiden 1981 und 1989 erschienenen Klassifikationen basieren und ohne deren Kenntnis nicht verständlich sind.

In diesem Buch sollen möglichst gut überschaubare und praktikable, d. h. im Alltag leicht zu handhabende Klassifikationen benutzt werden (■ Tab. 3.1 und ■ Tab. 3.2). Diese folgen in allen wesentlichen Punkten den ILAE-Klassifikationen von 1981 und 1989, doch enthalten sie auch von Dooze vorgenommene, für didaktische Zwecke günstigere Modifikationen. Zudem berücksichtigten sie alle sinnvoll erscheinenden und unbedingt notwendigen Änderungen und Ergänzungen der neueren ILAE-Klassifikationen.

Den Autoren ist bewusst, dass gerade für den mit der Materie noch nicht vertrauten Leser eine einfache, unmissverständliche und umfassende Klassifikation sehr wünschenswert wäre. Leider muss festgehalten werden, dass eine solche derzeit nicht existiert. Allgemeine klassifikatorische Grundlagen werden in ► Abschn. 3.1 und ► Abschn. 3.2 dargestellt. Der neueste Klassifikationsvorschlag von 2010, der auf teilweise heftige Kritik gestoßen ist, wird als Ergänzung in ► Abschn. 3.3 referiert.

3.1 Klassifikation epileptischer Anfälle

Die Symptomatik epileptischer Anfälle zeigt eine schwer überschaubare Variabilität. Der epileptische Anfall ist ein komplex bedingtes Geschehen. Ätiologie und Pathogenese (organische und/oder genetische Faktoren sowie unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen), Topographie (betroffene Funktionseinheiten des Gehirns), Mechanismen der Ausbreitung (fokal, primär und sekundär generalisiert) bestimmen Entstehung und Ablauf. Da diese Faktoren voneinander nicht unabhängig sind, muss jede Klassifikation, die sich vorrangig an einem Kriterium orientiert, unvollkommen bleiben.

Zudem sind die Reaktionsmöglichkeiten gerade des kindlichen Gehirns begrenzt. So ist der generalisierte tonisch-klonische Anfall nur ein Symptom, eine unspezifische krisenhafte Reaktion des Gehirns, die bei pathogenetisch ganz unterschiedlichen epileptischen Störungen auftreten und auf pathophysiologisch völlig unterschiedlichen Wegen entstehen kann. Der große Anfall kann das Symptom einer primär generalisierten, d. h. von Beginn an das ganze Gehirn ergreifenden epileptischen Erregung sein. Er kann aber auch durch die sekundäre Generalisation einer primär fokalen epileptischen Entladung entstehen. Zwar ist die »Endstrecke« des Geschehens in Form tonisch-klonischer Phänomene gleich, nicht aber die »Randsymptomatik«. Diese kann z. B. eine für den sekundär generalisierten großen Anfall charakteristische fokale Initialsymptomatik oder Aura zeigen.

Gleiches gilt auch für myoklonische und astatische Anfallsformen. Der myoklonische Anfall findet sich bei idiopathischen generalisierten myoklonischen Epilepsien. Er tritt in klinisch-phänomenologisch ähnlicher Form aber auch bei multifokalen, sekundär generalisierten Epilepsien wie dem Lennox-Gastaut-Syndrom oder dem Pseudo-Lennox-Syndrom auf. Eine genaue Analyse der klinischen und der EEG-Symptomatik erlaubt meistens eine Unterscheidung solcher oft nur scheinbar gleichen Anfallsphänomene. Dies ist von größter Bedeutung, und ihre Nichtbeachtung war in der Vergangenheit die Ursache vieler, sich hartnäckig haltender Irrtümer, die die Entwicklung gerade der pädiatrischen

Epileptologie über viele Jahre erheblich behindert haben. Die Einführung der Video-Doppelbild-Aufzeichnung, d. h. der synchronen Aufzeichnung von Anfallsbild, EEG und ggf. EMG, sowie die Ergebnisse der präoperativen Diagnostik haben hier zu wichtigen neuen Erkenntnissen und Korrekturen falscher Klassifikationen geführt.

➤ **Die Unterscheidung von phänomenologisch scheinbar gleichen, pathophysiologisch aber unterschiedlichen Anfallstypen hat auch unmittelbar praktisches Interesse im Hinblick auf Therapie, Prognose und genetische Beratung.**

Konsequenterweise müssen in der hier benutzten Klassifikation (■ Tab. 3.1) Anfallsformen gleichen Namens unter den primär und sekundär generalisierten Anfällen auftreten (z. B. atonische Anfälle primär und sekundär generalisierten Typs).

Die in dieser Weise definierte Anfallssymptomatik darf begrifflich nicht mit einer bestimmten Krankheitsform (Epilepsiesyndrom) gleichgesetzt werden. Es darf z. B. ausgehend von der Feststellung eines generalisierten tonisch-klonischen Anfalls nicht global von einer Grand-mal-Epilepsie gesprochen werden. Der nosographisch zu definierende Krankheitstyp ergibt sich erst unter gemeinsamer Berücksichtigung von klinischen und bioelektrischen Anfallssymptomen, Ätiologie, Pathogenese, Alter und Geschlecht des Betroffenen sowie v. a. der klinischen und elektroenzephalographischen Verlaufsscharakteristika.

Die ILAE-Klassifikation von 1981 unterscheidet fokale Anfälle mit einfacher und komplexer Symptomatik, fokale Anfälle mit sekundärer Generalisation, generalisierte Anfälle und schließlich unklassifizierbare Anfälle. Es erscheint in heutiger Zeit aber nicht sinnvoll, bei diagnostischen und klassifikatorischen Überlegungen ein selbstverständliches, in entwickelten Ländern überall verfügbares Werkzeug wie das EEG hintanzustellen.

■ **Tab. 3.1** Klassifikation epileptischer Anfälle

1	1.1		Primär generalisierte Anfälle
			Primär generalisierte kleine Anfälle
		1.1.1	Aton-astatische Anfälle
		1.1.2	Myoklonische Anfälle
		1.1.3	Myoklonisch-atone Anfälle
		1.1.4	Absencen
	1.2		Primär generalisierte große Anfälle
		1.2.1	Tonisch-klonische Anfälle
		1.2.2	Tonische Anfälle
		1.2.3	Klonische Anfälle
2	2.1		Fokale Anfälle (Partialanfälle)
			Fokale Anfälle mit elementarer Symptomatik (einfach-fokale Anfälle)
		2.1.1	Motorische Herdanfälle
		2.1.2	Versive und posturale Anfälle
		2.1.3	Inhibitorische Anfälle
		2.1.4	Somatosensorische Herdanfälle
		2.1.5	Sensorische Herdanfälle
	2.2		Fokale Anfälle mit komplexer Symptomatik (komplex-fokale Anfälle)
3			Generalisierte Anfälle fokaler Genese
		3.1	Myoklonische Anfälle
		3.2	Aton-astatische Anfälle
		3.3	Atypische Absencen
		3.4	Tonisch-klonische Anfälle
		3.5	Tonische Anfälle
4			Unklassifizierbare Anfälle

3.2 Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome

Überblickt man unter nosographischen Aspekten die Gesamtheit der mit Anfällen einhergehenden

Krankheitsbilder, so kann man zunächst zwei große Gruppen unterscheiden:

- akut symptomatische und okkasionelle oder Gelegenheitskrämpfe und
- chronisch rezidivierende Anfälle, Epilepsien.

Unter okkasionellen oder **Gelegenheitskrämpfen** und akut symptomatischen Krämpfen werden Anfälle verstanden, die anlässlich oder als unmittelbares Symptom einer Erkrankung des Gesamtorganismus oder des Gehirns auftreten (■ Tab. 3.2). Als Symptom einer Epilepsie gelten zerebrale Anfälle allgemein nur dann, wenn sie rezidivierend und zumindest weitgehend unabhängig von akuten Erkrankungen auftreten.

Diese allgemein übliche nosographische Klassifikation ist einerseits praktikabel, stellt aber andererseits eine starke Vereinfachung dar. Bei Berücksichtigung pathogenetischer und pathophysiologischer Gesichtspunkte sind die Grenzen zwischen okkasionellen Krämpfen und Epilepsie weniger deutlich. Okkasionelle Krämpfe, z. B. Fieberkrämpfe, können auch das Initialsymptom einer Epilepsie sein (z. B. Generalisierte-Epilepsie-Fieberkrampf-Plus-Syndrom, GEFS+). Darüber hinaus findet man bei vielen Kindern mit Fieberkrämpfen während mehrjähriger Beobachtung im EEG generalisierte »spikes and waves« oder auch fokale »sharp waves«, d. h. Veränderungen, wie sie für generalisierte oder fokale Epilepsien charakteristisch sind. Die EEG-Veränderungen sind hier das Symptom der gleichen genetischen Dispositionen, die auch in der Pathogenese der Epilepsien eine wesentliche Rolle spielen. Man könnte in diesen Fällen die Fieberkrämpfe als »benigne Epilepsie« oder »nichtchronische Epilepsie« bezeichnen oder auch von »epileptischen Fieberkrämpfen« sprechen.

Analoges gilt für manche Epilepsien bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Hier gibt es Anfälle, die sich nach klinischem Bild und EEG nicht von Anfällen im Rahmen einer Epilepsie unterscheiden, aber dennoch nicht chronisch rezidivierend auftreten. Ein Beispiel sind benigne Verlaufsformen der Aufwach-Epilepsie, bei denen sich generalisierte tonisch-klonische Anfälle nur selten, z. B. bei Unregelmäßigkeiten der Lebensführung, d. h. okkasionell, zeigen. Ein anderes Beispiel sind Fälle von gutartiger Rolando-Epilepsie. Hier können sensomotorische Herdanfälle trotz manchmal beträchtlicher fokaler EEG-Veränderungen nur ganz vereinzelt auftreten, sodass die Bezeichnung dieser Krankheitsbilder als »Epilepsie«, d. h. als Krankheit mit chronisch-rezidivierenden Anfällen, kaum gerechtfertigt erscheint.

Eine Grenzziehung zwischen den Begriffen »okkasioneller Krampf« und »Epilepsie« nach starren Kriterien kann also durchaus sinnwidrig sein. Man kann sich diesem Dilemma nur entziehen durch adjektivische Ergänzungen der Begriffe. Einen nicht sehr glücklichen, aber praktikablen Ausweg hat man z. B. bei einzelnen generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im Rahmen einer Aufwach-Epilepsie mit der Bezeichnung »Oligo-Epilepsie« (gering ausgeprägte Epilepsie) gewählt, die dem seltenen Auftreten der Anfälle Rechnung trägt. Den Terminus »Epilepsie« ganz zu vermeiden, erscheint nicht sinnvoll, da es sich in der Tat um epileptische Störungen handelt, und die Betroffenen diese Bezeichnung u. U. eines Tages von anderer Seite hören, wenn das Krankheitsbild z. B. unter unregelmäßiger Lebensführung einen ungünstigen Verlauf genommen hat.

Die ILAE-Klassifikation orientiert sich an unterschiedlichen Dichotomien, nämlich an der Anfallssymptomatik und der wahrscheinlichen Ätiopathogenese. So werden lokalisationsbezogene, d. h. fokale Epilepsien von Epilepsien mit generalisierten Anfällen unterschieden. Innerhalb dieser Gruppen wird mit den Kategorien »idiopathisch«, »symptomatisch« und »kryptogen« versucht, der wahrscheinlichen Ätiopathogenese Rechnung zu tragen.

Wir folgen in unserer Darstellung in gewisser Abweichung von der internationalen Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome einer etwas anderen Ordnung (■ Tab. 3.2). Sie orientiert sich v. a. an dem im vorangegangenen Kapitel dargestellten multifaktoriellen pathogenetischen Konzept. In Abweichung von der ILAE-Klassifikationsempfehlung enthält die hier verwendete Ordnung schließlich einige Syndrome oder »syndromähnliche« Krankheitsbilder, die bisher in der Klassifikation nicht berücksichtigt wurden, obwohl sie bereits zum Allgemeingut der Epileptologie gehören (z. B. das Pseudo-Lennox-Syndrom bzw. die atypische benigne Partialepilepsie und die frühkindliche schwere idiopathische Grand-mal-Epilepsie).

Tab. 3.2 Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome

1			Symptomatische und Gelegenheitskrämpfe sowie spezielle Syndrome
	1.1		Neugeborenenkrämpfe
		1.1.1	Symptomatische Neugeborenenkrämpfe
		1.1.2	Idiopathische Neugeborenenkrämpfe
	1.2		Posttraumatische Krampfanfälle
	1.3		Fieberkrämpfe
2			Epilepsien mit primär generalisierten Anfällen (idiopathische Epilepsien mit generalisierten Anfällen)
	2.1		Frühkindliche Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (und alternierendem Hemi-Grand-mal)
	2.2		Frühkindliche myoklonische Epilepsien
		2.2.1	Benigne myoklonische Epilepsie
		2.2.2	Schwere myoklonische Epilepsie (Dravet-Syndrom)
	2.3		Frühkindliche myoklonisch-astatische Epilepsie (Dooose-Syndrom)
	2.4		Frühkindliche Absence-Epilepsie
	2.5		Epilepsie mit myoklonischen Absencen
	2.6		Absence-Epilepsie des Schulalters (Pyknolepsie)
	2.7		Juvenile Absence-Epilepsie
	2.8		Juvenile myoklonische Epilepsie (Janz-Syndrom)
	2.9		Juvenile Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (Aufwach-Epilepsie)
3			Epilepsien mit Anfällen fokaler und multifokaler Genese
	3.1	3.1.1	Epilepsien mit einfach-fokalen Anfällen (überwiegend symptomatisch)
		3.1.2	Epilepsia partialis continua
	3.2		Epilepsien mit komplexen Partialanfällen
	3.3		Lokalisationsbezogene Verlaufsformen
		3.3.1	Epilepsien des Temporallappens
		3.3.2	Epilepsien des Frontallappens
		3.3.3	Epilepsien des Okzipitallappens
		3.3.4	Epilepsien des Parietallappens
4			Altersabhängige epileptische Enzephalopathien
	4.1		Infantile myoklonische Enzephalopathie
	4.2		Infantile epileptische Enzephalopathie mit Suppression-burst-Muster im EEG
	4.3		Infantile Epilepsie mit migratorischen fokalen Anfällen
	4.4		West-Syndrom
	4.5		Lennox-Gastaut-Syndrom
	4.6		Spät-Lennox-Syndrom

■ Tab. 3.2 (Fortsetzung)

5			Besondere Verlaufsformen von Partialepilepsien im Säuglingsalter
6			Benigne idiopathische Partialepilepsien und verwandte Krankheitsbilder
	6.1		Benigne Epilepsie mit zentrot temporalen »sharp waves« (Rolando-Epilepsie)
	6.2		Atypische benigne Partialepilepsie (Pseudo-Lennox-Syndrom)
	6.3		Bioelektrischer Status im Schlaf (ESES)
	6.4		Landau-Kleffner-Syndrom
	6.5		Benigne Partialepilepsie mit affektiver Symptomatik
	6.6		Benigne Partialepilepsie mit okzipitalen Foci
	6.7		Nichtepileptische zerebrale Entwicklungsstörungen mit fokalen »sharp waves«/benignen Epilepsie-typischen Potenzialen im EEG
7			Besondere Verlaufsformen
	7.1		Reflexepilepsien
	7.2		Unklassifizierbare Epilepsien

3.3 Neueste Entwicklungen in der Klassifikation der International League against Epilepsy (ILAE)

Die ursprünglichen Klassifikationsansätze von 1981 und 1989 wurden 2001, 2006 und 2010 von einer durch die Internationale Liga berufenen Kommission überarbeitet (Engel 2001, Engel 2006, Berg et al. 2010). Inwieweit sich diese Vorschläge in der Praxis durchsetzen werden, bleibt noch abzuwarten. Die Experten kamen jeweils zu dem Schluss, dass es nicht möglich ist, die »alten« Versionen von 1981 und 1989 völlig zu ersetzen. Auch die neueste Version basiert somit weitgehend auf den Konzepten der vorhergehenden Klassifikationen, obwohl sie diese oft stark kritisiert. Um die Grundlagen dieser neuen Klassifikation zu verstehen, muss man sich mit folgenden zentralen Instrumenten vertraut machen:

- Der Klassifikation von epileptischen Anfällen von 2010 (■ Tab. 3.3).
- Den »Beschreibungsmerkmalen fokaler Anfälle in Abhängigkeit von der Bewusstseinslage« von 2010 (► Übersicht).

- Der Liste »Elektroklinische Syndrome und andere Epilepsien« von 2010 (► Übersicht). Hier findet eine Unterteilung der verschiedenen Epilepsien in elektroklinische Syndrome (höchster »Evidenzgrad«), sog. unverwechselbare Konstellationen, strukturell/metabolische Epilepsien und Epilepsien unbekannter Ursache statt.
- Dem »Glossar einer deskriptiven Terminologie für die iktale Semiologie« (■ Tab. 3.4). Das Glossar wurde in der Revision von 2001 (Blume et al. 2001) erstmals eingeführt. Leichter handhabbar ist die autorisierte deutsche Übersetzung von G. Krämer (Blume et al. 2001).

Beschreibungsmerkmale fokaler Anfälle

(in Abhängigkeit von der Beeinträchtigung während des Anfalls gemäß ILAE (Berg et al. 2010) und der autorisierten deutschen Übersetzung von G. Krämer 2010)

- 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.
- 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).
- 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 ► Blume et al. 2001 bzw. ■ Tab. 3.4.

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.

■ **Tab. 3.3** Klassifikation von epileptischen Anfällen gemäß der neuesten ILAE-Klassifikation von 2010 (Berg et al. 2010)

1			Generalisierte Anfälle
	1.1		Tonisch-klonisch (in jeder Kombination)
	1.2		Absence
		1.2.1	Typisch
		1.2.2	Atypisch
		1.2.3	Mit speziellen Merkmalen
			1.2.3.1 Myoklonische Absence
			1.2.3.2 Lidmyoklonien mit Absence
	1.3		Myoklonisch
		1.3.1	Myoklonisch
		1.3.2	Myoklonisch-atonisch
		1.3.3	Myoklonisch-tonisch
	1.4		Klonisch
	1.5		Tonisch
	1.6		Atonisch
2			Fokale Anfälle
3			Unbekannt
4			Epileptische Spasmen

Ein Anfall, der nicht ohne weiteres in eine der vorgegebenen Kategorien eingeordnet werden kann, sollte als »nichtklassifiziert« betrachtet werden, bis weitere Informationen seine genaue Diagnose erlauben. Dies wird jedoch nicht als eine Klassifikationskategorie aufgefasst.