



Minerva Access is the Institutional Repository of The University of Melbourne

Author/s:

Scheffer, IE;Berkovic, S;Capovilla, G;Connolly, MB;French, J;Guilhoto, L;Hirsch, E;Jain, S;Mathern, GW;Moshé, SL;Nordli, DR;Perucca, E;Tomson, T;Wiebe, S;Zhang, YH;Zuberi, SM

Title:

ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology

Date:

2018-11-01

Citation:

Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y. H. & Zuberi, S. M. (2018). ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Zeitschrift Fur Epileptologie*, 31 (4), pp.296-306. <https://doi.org/10.1007/s10309-018-0218-6>.

Persistent Link:

<https://hdl.handle.net/11343/282985>

§§§Zepi; Heft 4/2018 = EILIG!; Rubrik: Standards und Leitlinien; CE2; 0 Tab. + 1 Abb. enthalten; (PDF engl. Originalpublikation im Manuskriptordner hinterlegt) HINWEIS: es handelt sich um eine Übersetzung (s. Fußnote); CE: ACHTUNG: dies ist eine Leitlinie/Empfehlung. Bitte alle üblichen Anforderungen von CE2-Level anwenden, aber keine inhaltlichen Eingriffe in den Text/keine Titeländerung! Sollten unverständliche Formulierungen auffallen, dann bitte Autorenfragen stellen. Proof an Redaktion§§§

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

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

Fußnote 1. Seite

Dies ist die autorisierte deutschsprachige Übersetzung der Publikation

*ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017, 58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709.*

1 Department of Medicine, The University of Melbourne, Austin Health, Melbourne, Victoria, Australien;

2 Department of Paediatrics, Royal Children's Hospital, The University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australien;

3 Florey Institute, Melbourne, Victoria, Australien;

4 Child Neuropsychiatry Department, Epilepsy Center, C. Poma Hospital, Mantova, Italien;

5 Department of Pediatrics, British Columbia's Children's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Kanada;

6 Department of Neurology, NYU School of Medicine, New York, New York, USA;

- 7 Department of Neurology, Federal University of Sao Paulo; University Hospital, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brasilien;
- 8 University Hospital INSERM U 964, Strasbourg, Frankreich;
- 9 IDEE, Lyon, Frankreich;
- 10 Indian Epilepsy Centre, New Delhi, Indien;
- 11 Departments of Neurosurgery, Psychiatry and Biobehavioral Medicine, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, California, USA;
- 12 Saul R. Korey Department of Neurology, Dominick P. Purpura Department of Neuroscience and Department of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, New York, USA;
- 13 Division of Neurology, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California, USA;
- 14 C. Mondino National Neurological Institute and Clinical Pharmacology Unit, University of Pavia, Pavia, Italien;
- 15 Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm, Schweden;
- 16 Departments of Clinical Neurosciences and Community Health Sciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, Kanada;
- 17 Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing, China;
- 18 Paediatric Neurosciences Research Group, Fraser of Allander Neurosciences Unit, Royal Hospital for Children, Glasgow, Großbritannien und
- 19 School of Medicine, University of Glasgow, Glasgow, Großbritannien

Korrespondierender Übersetzer

Prof. Dr. Hajo Hamer, MHBA
Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Erlangen
Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
hajo.hamer@uk-erlangen.de

Korrespondenzadresse

Ingrid E. Scheffer, Epilepsy Research Centre, 245 Burgundy St, Heidelberg, Vic. 3084, Australien.
hajo.hamer@uk-erlangen.de

§§§(Info-)Box auf der ersten Seite (ohne Nummerierung) platzieren§§§

Ad hoc Task Force der DGfE, ÖGfE und der Schweizerischen Epilepsie-Liga (alphabetisch):

- **Prof. Dr. Hajo Hamer, MHBA, Erlangen, Deutschland**
- **Dr. med. Günter Krämer, Zürich, Schweiz**
- **Prof. Dr. med. Stephan Rüegg, Basel, Schweiz**
- **Prof. Dr. med. Andreas Schulze-Bonhage, Freiburg, Deutschland**
- **Univ. Prof. Dr. Mag. Eugen Trinka, FRCP, Salzburg, Österreich**

Zusammenfassung

Seit der letzten ratifizierten Epilepsie-Klassifikation von 1989 führten weitreichende wissenschaftliche Fortschritte zu einem erheblichen Erkenntnisgewinn im Hinblick auf Epilepsien und deren grundlegenden Mechanismen, sodass nun die 'Internationale Liga gegen Epilepsie' (ILAE) die Epilepsie-Klassifikation aktualisiert hat. Als ein grundlegendes Werkzeug für den behandelnden Arzt muss eine Epilepsie-Klassifikation dynamisch und relevant auf veränderte Konzepte reagieren können aber gleichzeitig auch verlässlich überall auf der Welt anwendbar bleiben. Die Klassifikation dient vor allem der klinischen Diagnose, ist aber auch für die Forschung, die Entwicklung antiepileptischer Therapien und für die globale Kommunikation wichtig. Die neue Klassifikation basiert auf einem ersten Dokument, das 2013 zur öffentlichen Diskussion gestellt wurde und nach vielen Rückmeldungen der internationalen Epilepsie-Gemeinschaft dann in mehreren Beratungsrunden angepasst wurde. Sie besteht aus drei Stufen. Zunächst wird die Anfallsform bestimmt. Dabei wird vorausgesetzt, dass die epileptischen Anfälle des Patienten nach der neuen 2017er ILAE Anfallsklassifikation eingeordnet wurden. Nach Feststellung der Anfallsform folgt als nächster Schritt die Diagnose der Art der Epilepsie, einschließlich fokaler Epilepsien, generalisierter Epilepsien, „kombinierter generalisierter und fokaler Epilepsien“, sowie einer Gruppe unklassifizierter Epilepsien. Auf der dritten Stufe wird die Erkrankung einem spezifischen Epilepsie-Syndrom zugeordnet. In der neuen Klassifikation wird auf jeder Stufe die Ätiologie mit einbezogen. Dies ist notwendig, da die Ätiologie bei jedem Schritt Konsequenzen für die weitere Behandlung haben kann. Die verschiedenen Ätiologien können in sechs Gruppen eingeordnet werden, die in Bezug auf eine mögliche therapeutische Relevanz definiert wurden. Neue Begriffe werden eingeführt, wie z.B. „entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathie“. Der Ausdruck 'benigne' wird durch die Begriffe 'selbst-limitiert' und 'pharmako-responsiv' ersetzt. Es besteht die Hoffnung, dass dieses neue Grundgerüst dabei hilft, die klinische Versorgung der Patienten und die Erforschung der Epilepsien im 21. Jahrhundert zu verbessern.

Schlagwörter

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

Abstract

The International League Against Epilepsy (ILAE) Classification of the Epilepsies has been updated to reflect our gain in understanding of the epilepsies and their underlying mechanisms following the major scientific advances that have taken place since the last ratified classification in 1989. As a critical tool for the practicing clinician, epilepsy classification must be relevant and dynamic to changes in thinking, yet robust and translatable to all areas of the globe. Its primary purpose is for diagnosis of patients, but it is also critical for epilepsy research, development of antiepileptic therapies, and communication around the world. The new classification originates from a draft document submitted for public comments in 2013, which was revised to incorporate extensive feedback from the international epilepsy community over several rounds of consultation. It presents three levels, starting with seizure type, where it assumes that the patient is having epileptic seizures as defined by the new 2017 ILAE Seizure Classification. After diagnosis of the seizure type, the next step is diagnosis of epilepsy type, including focal epilepsy, generalized epilepsy, combined generalized, and focal epilepsy, and also an unknown epilepsy group. The third level is that of epilepsy syndrome, where a specific syndromic diagnosis can be made. The new classification incorporates etiology along each stage, emphasizing the need to consider etiology at each step of diagnosis, as it often carries significant treatment implications. Etiology is broken into six subgroups, selected because of their potential therapeutic consequences. New terminology is introduced such as developmental and epileptic encephalopathy. The term benign is replaced by the terms self-limited and pharmacoresponsive, to be used where appropriate. It is hoped that this new framework will assist in improving epilepsy care and research in the 21st century.

KEYWORDS:

Classification; Epilepsy syndromes; Etiology; Terminology

§§§Bitte **Kernpunkte** in eine Box ohne Nummerierung§§§

Kernpunkte

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

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

Obwohl viele der in der 1989er ILAE Klassifikation ausgearbeiteten Konzepte heute noch gültig sind, wurde zuletzt doch immer deutlicher, dass eine Überarbeitung notwendig ist, um dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn der letzten Jahrzehnte, der unser

Verständnis von Epilepsien sowie unsere Art der Diagnostik und Behandlung von Menschen mit Epilepsie grundlegend verändert hat, Rechnung zu tragen,.

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

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

Klassifizierung führt häufig zu leidenschaftlichen Debatten. Einerseits weil sie auf komplexen, klinischen Konstrukten beruht, die den Epilepsie-Diagnosen zugrunde liegen, andererseits weil sie in der alltägliche Praxis eine so zentrale Rolle einnimmt. Die Klassifikation basiert auf dem Fachwissen von Epileptologen und anderen Experten aus der ganzen Welt. Obwohl zweifelsohne das angestrebte Ziel eine wissenschaftlich fundierte Klassifikation ist, reicht unser derzeitiges Verständnis für eine Klassifikation nach streng wissenschaftlichen Maßstäben nicht aus (9). Dementsprechend basieren die

aktuellen Vorschläge auf der Kombination aus neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen und hochkarätigen Experten-Meinungen, sowie auf intensiven Beratungen mit Epilepsie-Fachkräften und der weltweiten Epilepsie-Gemeinschaft.

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

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

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

Methoden

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

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

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

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

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

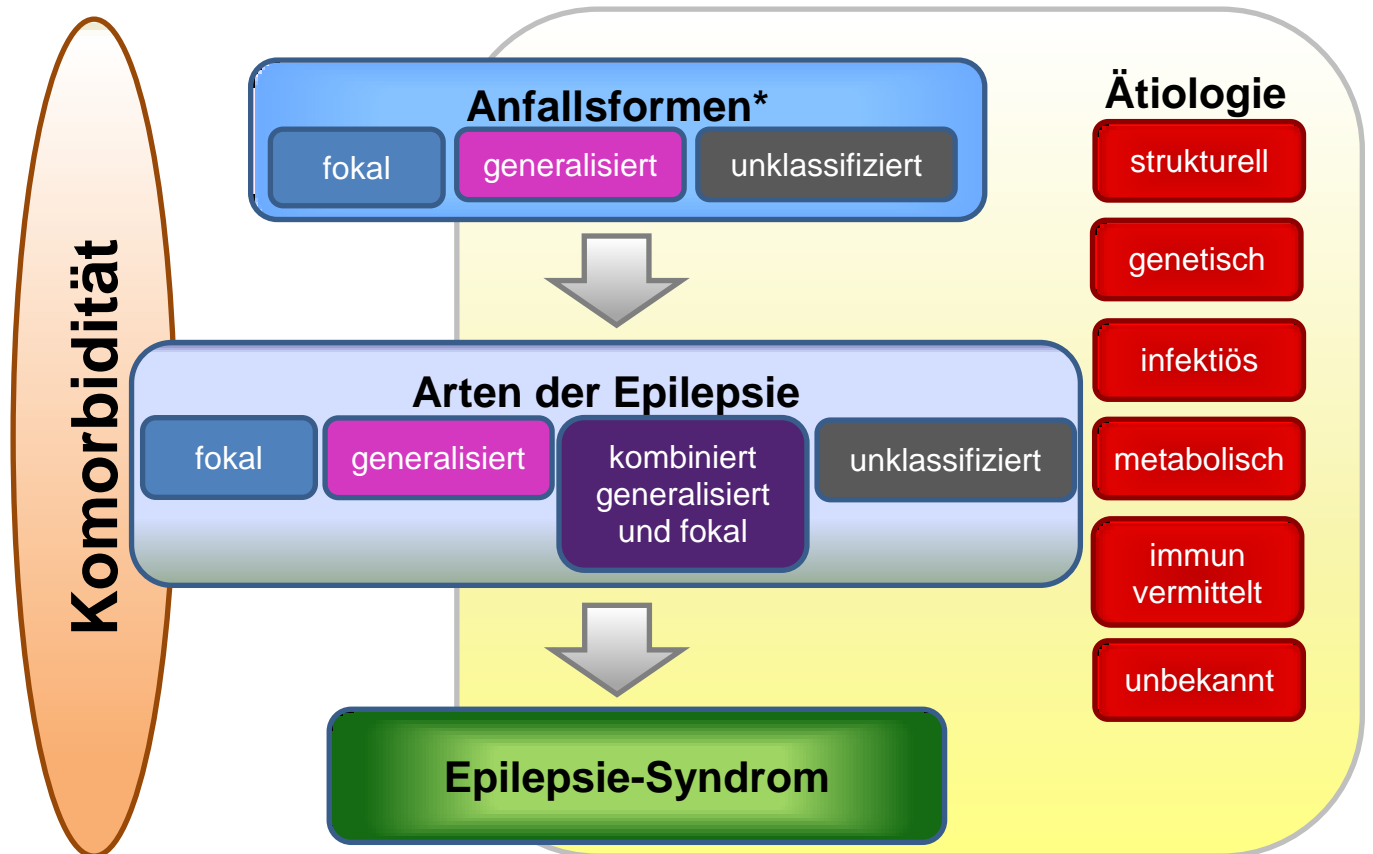


Abb. 1: Gerüst der Epilepsieklassifikation; *kennzeichnet Anfallsbeginn. Epilepsia © ILAE.

Klassifikation der Epilepsien

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

Anfallsform

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

Art der Epilepsie

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

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

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

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

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

Die Art der Epilepsie kann die letztmögliche Diagnose-Stufe sein, falls der behandelnde Arzt sich nicht in der Lage sieht, ein spezifisches Epilepsie-Syndrom zu diagnostizieren. Beispiele können sein: Die häufige Situation eines Kindes oder Erwachsenen, welche an einer nicht-läsionellen Temporallappenepilepsie leidet, die dann als fokale Epilepsie mit unbekannter Ätiologie einzustufen ist; ein fünfjähriges Kind erleidet generalisierte tonisch-klonische Anfälle mit generalisierten spike-wave-Komplexen im EEG, wodurch zwar nicht ein bekanntes Epilepsie-Syndrom klassifiziert, jedoch nichtsdestotrotz die eindeutige Diagnose einer generalisierten Epilepsie gestellt werden kann. Vorstellbar ist auch das eher seltene Szenario einer 20-jährigen Frau mit sowohl nicht bewusst erlebten fokalen Anfällen als auch Absencen, deren EEG fokale epilepsietypische Potenziale einerseits und generalisierte spike-wave - Aktivität andererseits aufweist und in deren MRT keine relevanten Auffälligkeiten nachweisbar sind. Hier liegt die Diagnose einer kombinierten generalisierten und fokalen Epilepsie vor.

Der Begriff „unklassifiziert“ sollte denjenigen Fälle vorbehalten bleiben, bei denen klinisch eine Epilepsie besteht, aber nicht bestimmt werden kann, ob diese fokal oder generalisiert ist, weil nicht genügend Informationen zur Verfügung stehen. Dies kann eine Vielzahl von Gründen haben. Es könnte sein, dass es keine Möglichkeit gibt, ein EEG abzuleiten oder dass die EEG-Befunde nicht weiterführend, z.B. normal, sind. Wenn die Anfallsformen unbekannt sind, kann die Art der Epilepsie aus ähnlichen Gründen unklassifiziert bleiben, obwohl diese beiden nicht konkordant sein müssen. Der Patient könnte beispielsweise mehrere symmetrische tonisch-klonische Anfälle ohne fokale Symptome und mit normalem EEG haben. Dementsprechend ist der Beginn der Anfälle unbekannt und die Person hat eine unbekannt Epilepsieart.

Epilepsie-Syndrom

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

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

Idiopathische generalisierte Epilepsien

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

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

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

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

Selbst-limitierte fokale Epilepsien

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

Ätiologie

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

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

Strukturelle Ätiologie

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

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

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

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

Genetische Ätiologie

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

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

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

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

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

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

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

Infektiöse Ätiologie

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

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

Metabolische Ätiologie

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

Immun vermittelte Ätiologie

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

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

Unbekannte Ätiologie

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

Komorbidität

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

Neue Terminologie und Definitionen

Entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Selbst limitiert und pharmako-responsiv

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

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

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

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

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

Interessenkonflikte

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

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

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

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

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

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

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

Satish Jain hat keine Interessenkonflikte.

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

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

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

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

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

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

Yue-Hua Zhang hat keine Interessenkonflikte.

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

Literatur

1. Gastaut H, Caveness WF, Landolt W, et al. A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1964; 5:297–306. [PubMed: 14273591]
2. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1969; 10(Suppl):2–13.
3. Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia*. 1969; 10(Suppl):14–21.
4. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1985; 26:268–278. [PubMed: 3924589]
5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989; 30:389–399. [PubMed: 2502382]
6. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981; 22:489–501. [PubMed: 6790275]
7. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001; 42:796–803. [PubMed: 11422340]
8. Engel J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006; 47:1558–1568. [PubMed: 16981873]
9. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010; 51:676–685. [PubMed: 20196795]
10. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017 Mar 8. [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/epi.13671
11. Epilepsy ILA. [Accessed 2nd July 2015] Guidelines for Publications from League Commissions and Task Forces. 2014. Available at: <http://www.ilae.org/visitors/centre/guidelines.cfm>
12. Avanzini G. A sound conceptual framework for an epilepsy classification is still lacking. *Epilepsia*. 2010; 51:720–722. [PubMed: 20394647]
13. Beghi E. New classification proposals for epilepsy: a real advancement in the nosography of the disease? *Epilepsia*. 2011; 52:1197–1198. discussion 1205–1199. [PubMed: 21671928]
14. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia*. 2011; 52:1058–1062. [PubMed: 21635233]
15. Berg AT, Scheffer IE. What is at stake in a classification? *Epilepsia*. 2011; 52:1205–1208.
16. Camfield P. Issues in epilepsy classification for population studies. *Epilepsia*. 2012; 53(Suppl 2):10–13. [PubMed: 22765498]
17. Duncan JS. The evolving classification of seizures and epilepsies. *Epilepsia*. 2011; 52:1204–1205. discussion 1205–1209. [PubMed: 21671933]
18. Engel J Jr. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52:1195–1197. discussion 1205–1209. [PubMed: 21671927]
19. Ferrie CD. Terminology and organization of seizures and epilepsies: radical changes not justified by new evidence. *Epilepsia*. 2010; 51:713–714. [PubMed: 20394642]
20. Fisher RS. What is a classification essay? *Epilepsia*. 2010; 51:714–715. [PubMed: 20394643]

21. Guerrini R. Classification concepts and terminology: is clinical description assertive and laboratory testing objective? *Epilepsia*. 2010; 51:718–720. [PubMed: 20394646]
22. Jackson G. Classification of the epilepsies 2011. *Epilepsia*. 2011; 52:1203–1204. discussion 1205–1209. [PubMed: 21671932]
23. Moshe SL. In support of the ILAE Commission classification proposal. *Epilepsia*. 2011; 52:1200–1201. discussion 1205–1209. [PubMed: 21671930]
24. Luders HO, Amina S, Baumgartner C, et al. Modern technology calls for a modern approach to classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Epilepsia*. 2012; 53:405–411. [PubMed: 22332669]
25. Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for the organization of epilepsies: critical review and contribution. *Epilepsia*. 2012; 53:399–404. [PubMed: 22242702]
26. Shinnar S. The new ILAE classification. *Epilepsia*. 2010; 51:715–717. [PubMed: 20394644]
27. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52:1052–1057. [PubMed: 21449936]
28. Wolf P. Much ado about nothing? *Epilepsia*. 2010; 51:717–718. [PubMed: 20394645]
29. Wong M. Epilepsy is both a symptom and a disease: a proposal for a two-tiered classification system. *Epilepsia*. 2011; 52:1201–1203. discussion 1205–1209. [PubMed: 21671931]
30. Scheffer I, French J, Hirsch E, et al. Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate - Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open*. 2016; 1:37–44.
31. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55:475–482. [PubMed: 24730690]
32. McTague A, Howell KB, Cross JH, et al. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol*. 2016; 15:304–316. [PubMed: 26597089]
33. Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia*. 2012; 53(Suppl 4):9–18.
34. Beaumanoir A, Nahory A. Benign partial epilepsies: 11 cases of frontal partial epilepsy with favorable prognosis. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*. 1983; 13:207–211. [PubMed: 6424189]
35. Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA, et al. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol*. 1996; 40:227–235. [PubMed: 8773604]
36. Sveinbjornsdottir S, Duncan JS. Parietal and occipital lobe epilepsy: a review. *Epilepsia*. 1993; 34:493–521. [PubMed: 8504783]
37. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50:2147–2153. [PubMed: 19389145]
38. Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol*. 2014; 13:710–726. [PubMed: 24932993]
39. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia*. 2015; 56:1071–1080. [PubMed: 25982755]
40. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*. 2016; 86:1834–1842. [PubMed: 27164717]
41. Lennox WG. The genetics of epilepsy. *American Journal of Psychiatry*. 1947; 103:457–462. [PubMed: 20287556]
42. Lennox WG. The heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *Journal of the American Medical Association*. 1951; 146:529–536. [PubMed: 14832012]

43. Brunklaus A, Dorris L, Ellis R, et al. The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2013; 55:154–161. [PubMed: 23163885]
44. Mullen SA, Scheffer IE. Translational research in epilepsy genetics: sodium channels in man to interneuronopathy in mouse. *Arch Neurol*. 2009; 66:21–26. [PubMed: 19139296]
45. Helbig I, Mefford H, Sharp A, et al. 15q13. 3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet*. 2009; 41:160–162. [PubMed: 19136953]
46. Dibbens LM, Mullen S, Helbig I, et al. Familial and sporadic 15q13. 3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet*. 2009; 18:3626–3631. [PubMed: 19592580]
47. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet*. 2001; 68:1327–1332. [PubMed: 11359211]
48. Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, et al. KCNQ2 encephalopathy: Emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol*. 2012; 71:15–25. [PubMed: 22275249]
49. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet*. 2009; 5:e1000381. [PubMed: 19214208]
50. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol*. 2012; 72:807–815. [PubMed: 23280796]
51. Scheffer IE, Grinton BE, Heron SE, et al. PRRT2 phenotypic spectrum includes sporadic and fever-related infantile seizures. *Neurology*. 2012; 79:2104–2108. [PubMed: 23077018]
52. Carvill GL, Heavin SB, Yendle SC, et al. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. *Nature Genetics*. 2013; 45:825–830. [PubMed: 23708187]
53. Depienne C, Trouillard O, Gourfinkel-An I, et al. Mechanisms for variable expressivity of inherited SCN1A mutations causing Dravet syndrome. *J Med Genet*. 2010; 47:404–410. [PubMed: 20522430]
54. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol*. 2016; 131:211–234. [PubMed: 26423537]
55. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012; 8:380–390. [PubMed: 22710628]
56. Staden UE, Isaacs E, Boyd SG, et al. Language dysfunction in children with rolandic epilepsy. *Neuropediatrics*. 1998; 29:242–248. [PubMed: 9810559]
57. Lillywhite LM, Saling MM, Harvey AS, et al. Neuropsychological and functional MRI studies provide converging evidence of anterior language dysfunction in BECTS. *Epilepsia*. 2009; 50:2276–2284. [PubMed: 19292755]
58. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, et al. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheeps' clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997; 151:152–158. [PubMed: 9041870]

ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology

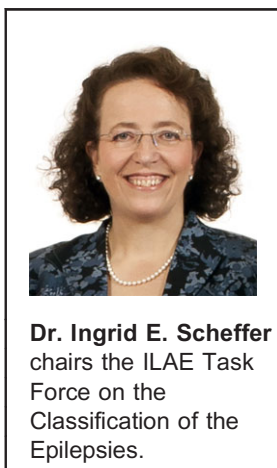
^{1,2,3}Ingrid E. Scheffer, ¹Samuel Berkovic, ⁴Giuseppe Capovilla, ⁵Mary B. Connolly, ⁶Jacqueline French, ⁷Laura Guilhoto, ^{8,9}Edouard Hirsch, ¹⁰Satish Jain, ¹¹Gary W. Mathern, ¹²Solomon L. Moshé, ¹³Douglas R. Nordli, ¹⁴Emilio Perucca, ¹⁵Torbjörn Tomson, ¹⁶Samuel Wiebe, ¹⁷Yue-Hua Zhang, and ^{18,19}Sameer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

Epilepsia, 58(4):512–521, 2017

doi: 10.1111/epi.13709

SUMMARY

The International League Against Epilepsy (ILAE) Classification of the Epilepsies has been updated to reflect our gain in understanding of the epilepsies and their underlying mechanisms following the major scientific advances that have taken place since the last ratified classification in 1989. As a critical tool for the practicing clinician, epilepsy classification must be relevant and dynamic to changes in thinking, yet robust and translatable to all areas of the globe. Its primary purpose is for diagnosis of patients, but it is also critical for epilepsy research, development of antiepileptic therapies, and communication around the world. The new classification originates from a draft document submitted for public comments in 2013, which was revised to incorporate extensive feedback from the international epilepsy community over several rounds of consultation. It presents three levels, starting with *seizure type*, where it assumes that the patient is having epileptic seizures as defined by the new 2017 ILAE Seizure Classification. After diagnosis of the *seizure type*, the next step is diagnosis of *epilepsy type*, including focal epilepsy, generalized epilepsy, combined generalized, and focal epilepsy, and also an unknown epilepsy group. The third level is that of *epilepsy syndrome*, where a specific syndromic diagnosis can be made. The new classification incorporates *etiology* along each stage, emphasizing the need to consider etiology at each step of diagnosis, as it often carries significant treatment implications. Etiology is broken into six subgroups, selected because of their potential therapeutic consequences. New terminology is introduced such as developmental and epileptic encephalopathy. The term *benign* is replaced by the terms *self-limited* and



Dr. Ingrid E. Scheffer chairs the ILAE Task Force on the Classification of the Epilepsies.

Accepted January 21, 2017; Early View publication March 8, 2017.

¹Department of Medicine, The University of Melbourne, Austin Health, Melbourne, Victoria, Australia; ²Department of Paediatrics, Royal Children's Hospital, The University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia; ³Florey Institute, Melbourne, Victoria, Australia; ⁴Child Neuropsychiatry Department, Epilepsy Center, C. Poma Hospital, Mantova, Italy; ⁵Department of Pediatrics, British Columbia's Children's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; ⁶Department of Neurology, NYU School of Medicine, New York, New York, U.S.A.; ⁷Department of Neurology, Federal University of São Paulo; University Hospital, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; ⁸University Hospital INSERM U 964, Strasbourg, France; ⁹IDÉE, Lyon, France; ¹⁰Indian Epilepsy Centre, New Delhi, India; ¹¹Departments of Neurosurgery, Psychiatry and Biobehavioral Medicine, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, California, U.S.A.; ¹²Saul R. Korey Department of Neurology, Dominick P. Purpura Department of Neuroscience and Department of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, New York, U.S.A.; ¹³Division of Neurology, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California, U.S.A.; ¹⁴C. Mondino National Neurological Institute and Clinical Pharmacology Unit, University of Pavia, Pavia, Italy; ¹⁵Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; ¹⁶Departments of Clinical Neurosciences and Community Health Sciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; ¹⁷Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing, China; ¹⁸Paediatric Neurosciences Research Group, Fraser of Allander Neurosciences Unit, Royal Hospital for Children, Glasgow, United Kingdom; and ¹⁹School of Medicine, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom

Address correspondence to Ingrid E. Scheffer, Epilepsy Research Centre, 245 Burgundy St, Heidelberg, Vic. 3084, Australia. E-mail: scheffer@unimelb.edu.au

Wiley Periodicals, Inc.

© 2017 International League Against Epilepsy

pharmacoresponsive, to be used where appropriate. It is hoped that this new framework will assist in improving epilepsy care and research in the 21st century.

KEY WORDS: Classification, Epilepsy syndromes, Terminology, Etiology.

KEY POINTS

- The ILAE presents a revised framework for the Classification of the Epilepsies, designed to work with the classification of seizure types
- Levels of diagnosis: seizure type, epilepsy type (focal, generalized, combined generalized and focal, unknown) and epilepsy syndrome
- An etiologic diagnosis should be considered from when the patient first presents, and at each step along the diagnostic pathway; a patient's epilepsy may be classified into more than one etiological category
- The term "benign" is replaced by the terms self-limited and pharmacoresponsive to be used where appropriate
- The term "developmental and epileptic encephalopathy" can be applied in whole or in part where appropriate

Ongoing efforts to refine the classification of the epilepsies have been made by the International League Against Epilepsy (ILAE) almost since its inception in 1909 and gained special momentum in the early 1960s when new concepts of classification were proposed by Henri Gastaut.¹⁻³ Intense debate and acquisition of new knowledge in the next two decades led to the landmark 1985 ILAE "Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes,"⁴ which was soon followed by a revised version ratified by the ILAE General Assembly in 1989.⁵ The 1989 Classification has been highly influential worldwide and has had a major impact on epilepsy care and research. The work presented herein builds on the efforts of many over more than a century; we acknowledge their seminal contributions in the development of the classification of the epilepsies.

Although many concepts outlined in the 1989 ILAE classification remain valid to this day, it has become increasingly clear that a revision is needed to account for subsequent scientific discoveries that over the last few decades have fundamentally changed our understanding of the epilepsies as well as our approach to the diagnosis and management of individuals with epilepsy.

Epilepsy classification is the key clinical tool in evaluating an individual who is presenting with seizures. It influences every clinical consultation yet its impact stretches far

beyond the clinical domain to clinical and basic epilepsy research and to the development of novel therapies. Classification serves many purposes: providing a framework for understanding the type of seizures that the patient has, the other seizure types that are more likely to occur in that individual, the potential triggers for their seizures, and often their prognosis. Classification also informs the risks of comorbidities including learning difficulties, intellectual disability, psychiatric features such as autism spectrum disorder, and mortality risk such as sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). It is notable that classification often guides the selection of antiepileptic therapies.

Classification of the epilepsies has evolved dramatically since its inception in the 1960s.⁶⁻⁹ The many iterations in classification reflect advances in understanding phenotypic patterns and underlying mechanisms, based on major contributions from clinical and basic research from around the world. These insights are incorporated into the many facets of clinical care for patients and lead to progress in the development of innovative treatments, be they pharmacologic or dietary therapies, surgical approaches or device development. Classification will always be a dynamic process, iterative to the new insights gained through research and improved understanding of this heterogeneous group of diseases. Its continued evolution into the future promises to lead to further advances in patient care.

Classification engenders passionate debate. This is partly because it is built on the complex clinical constructs underpinning epilepsy diagnosis and partly because it is so critical to our daily practice. Classification has been based on expert opinion drawing together epileptologists and related experts from around the world. Although there is no doubt that the desired endpoint is a scientifically based classification, our understanding is not sufficiently advanced to construct a classification on a scientifically rigorous basis.⁹ Thus current proposals are based on a combination of the latest scientific understanding coupled with high-level expert opinion, including an extensive consultation with epilepsy professionals and the wider epilepsy community worldwide.

When a patient presents with seizures, the clinician works through several critical steps in making a diagnosis. Before attempting to classify a seizure, the physician must determine whether the paroxysmal event is indeed an epileptic seizure with a myriad of differential diagnoses being possible. These include convulsive syncope, parasomnias, movement disorders, and other nonepileptic events (<https://>

www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy-imitators.html). This diagnostic step is taken as already established at the point of beginning to classify the patient's epilepsy.

In terms of epilepsy classification, the clinician starts by classifying the type of seizure. This is the subject of the companion paper on the new classification of seizure types.¹⁰ Then, the patient's type of epilepsy needs to be classified and, in many cases, a specific epilepsy syndrome diagnosis can be made. Just as importantly, strenuous attempts to identify the etiology of the patient's epilepsy should be made at each step in the diagnostic pathway. Classification of seizure type and epilepsy type both take into account the results of investigations such as electroencephalography (EEG) and neuroimaging studies together with other studies exploring the underlying etiology of the epilepsy. Herein, we present the first major Classification of the Epilepsies since the last ratified ILAE Classification in 1989.

METHODS

In the past, ILAE position papers on fundamental matters such terminology, definition, and classification of seizures and epilepsy required ratification by the General Assembly through a vote by the representatives of the ILAE Chapters from around the world.⁵ This approach is no longer optimal, since it does not permit adequate engagement of the greatly expanded constituency of epilepsy experts around the world and fails to exploit opportunities offered by impressive advances in communication tools.

Consequently, in 2013, the League set in place a new process for the finalization and approval of position documents, that is, documents that reflect the ILAE position on topics that involve adoption of a common language or set of definitions (e.g., defining epilepsy, classification).¹¹ This process is highly iterative and involves initial production of the document by a group of experts selected by the League, posting the document on the ILAE website, soliciting comments and criticism by all stakeholders, and appointing a separate expert panel to review and incorporate the public comments. This process takes place in parallel with the peer review conducted by the journal to which the document is submitted for publication (<http://www.ilae.org/Visitors/Documents/Guideline-PublPolicy-2013Aug.pdf>).

In the case of the revised Classification, a first proposal that preceded implementation of the procedure outlined above was published by the ILAE Commission on Classification and Terminology in 2010.⁹ The emphasis was on employing transparent terminology, where words mean what they say. The 2010 publication triggered extensive discussion and commentaries.^{12–29} A new Commission on Classification and Terminology was subsequently appointed by the ILAE Executive and tasked to produce a revised Classification through the procedure outlined for ILAE position documents. The Commission submitted the initial document in 2013, and the document was posted

online inviting discussion (Supporting Information for Scheffer et al.³⁰). Avid community engagement and debate occurred, with 128 comments received from 43 countries. The response was so extensive and the feedback on important concepts so conflicting that the panel in charge of reviewing the public comments determined that further public engagement was necessary to ensure the highest possible level of agreement. The roadmap followed by the panel to solicit further engagement and to respond to feedback from stakeholders is described in an article published in *Epilepsia Open* in 2016, which again invited feedback from the global community.³⁰ Further comments and opinions were then deliberated and considered in finalizing the present position document which defines the Classification of the Epilepsies in 2017.

CLASSIFICATION OF THE EPILEPSIES

The new Classification of the Epilepsies is a multilevel classification, designed to cater to classifying epilepsy in different clinical environments (Fig. 1). This is in acknowledgement of the wide variation in resources around the world, meaning that different levels of classification will be possible depending on the resources available to the clinician making the diagnosis. Where possible, a diagnosis at all three levels should be sought as well as the etiology of the individual's epilepsy.

Seizure type

The starting point of the Epilepsy classification framework is the Seizure Type; it assumes that the clinician has already made a definite diagnosis of an epileptic seizure and is not meant to be a diagnostic algorithm to distinguish epileptic from nonepileptic events. The Seizure Type Classification is determined according to the new nomenclature in the accompanying paper.¹⁰ Seizures are classified into focal onset, generalized onset, and unknown onset.

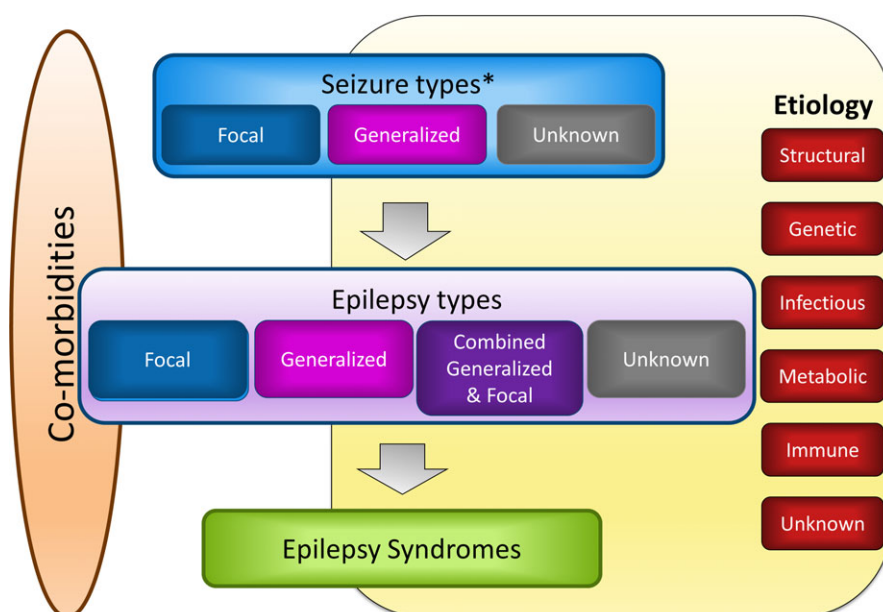
In some settings, classification according to Seizure Type may be the maximum level possible for diagnosis as there may be no access to EEG, video, and imaging studies. In other cases, there may simply be too little information available to be able to make a higher level diagnosis, such as when a patient has only had a single seizure.

Epilepsy type

The second level is that of Epilepsy Type and assumes that the patient has a diagnosis of epilepsy based on the 2014 definition.³¹ The Epilepsy Type level includes a new category of “Combined Generalized and Focal Epilepsy” in addition to the well-established Generalized Epilepsy and Focal Epilepsies. It also includes an Unknown category. Many epilepsies will include multiple types of seizures.

For a diagnosis of Generalized Epilepsy, the patient would typically show generalized spike-wave activity on

Figure 1.
Framework for classification of the epilepsies. *Denotes onset of seizure.
Epilepsia © ILAE



EEG. Individuals with generalized epilepsies may have a range of seizure types including absence, myoclonic, atonic, tonic, and tonic–clonic seizures. The diagnosis of generalized epilepsy is made on clinical grounds, supported by the finding of typical interictal EEG discharges. Caution needs to be exercised for a patient with generalized tonic–clonic seizures and a normal EEG. In this case, supportive evidence would need to be present to make a diagnosis of generalized epilepsy, such as myoclonic jerks or a relevant family history.

Focal Epilepsies include unifocal and multifocal disorders as well as seizures involving one hemisphere. A range of seizure types can be seen including focal aware seizures, focal impaired awareness seizures, focal motor seizures, focal non-motor seizures, and focal to bilateral tonic–clonic seizures. The interictal EEG typically shows focal epileptiform discharges, but the diagnosis is made on clinical grounds, supported by EEG findings.

The new group of Combined Generalized and Focal Epilepsies exists, as there are patients who have both generalized and focal seizures. The diagnosis is made on clinical grounds, supported by EEG findings. Ictal recordings are helpful but not essential. The interictal EEG may show both generalized spike-wave and focal epileptiform discharges, but epileptiform activity is not required for the diagnosis. Common examples in which both types of seizures occur are Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome.

The Epilepsy type may also be the final level of diagnosis achievable where the clinician is unable to make an Epilepsy Syndrome diagnosis. Examples include the following: the common situation of a child or adult with nonlesional temporal lobe epilepsy who has Focal Epilepsy with no known etiology; a 5-year-old child presenting with generalized tonic–clonic seizures and generalized spike-wave

activity on EEG who cannot be classified into a known epilepsy syndrome but has a clear-cut diagnosis of Generalized Epilepsy; or the less common scenario of a 20-year-old woman with both focal impaired awareness seizures and absence seizures with both focal discharges and generalized spike wave on EEG recordings and normal MRI, who would therefore have a diagnosis of Combined Generalized and Focal Epilepsy.

The term “Unknown” is used to denote where it is understood that the patient has Epilepsy but the clinician is unable to determine if the Epilepsy Type is focal or generalized because there is insufficient information available. This may be for a variety of reasons. There may be no access to EEG, or the EEG studies may have been uninformative, for example, normal. If the Seizure Type(s) are unknown, then the Epilepsy Type may be unknown for similar reasons, although the two may not always be concordant. For example, the patient may have had several symmetrical tonic–clonic seizures without focal features and normal EEG recordings. Thus the onset of the seizures is unknown and the person has an unknown epilepsy type.

Epilepsy syndrome

The third level is an Epilepsy Syndrome diagnosis. An epilepsy syndrome refers to a cluster of features incorporating seizure types, EEG, and imaging features that tend to occur together. It often has age-dependent features such as age at onset and remission (where applicable), seizure triggers, diurnal variation, and sometimes prognosis.^{4,5} It may also have distinctive comorbidities such as intellectual and psychiatric dysfunction, together with specific findings on EEG and imaging studies. It may have associated etiologic, prognostic, and treatment implications. It is important to

note that an epilepsy syndrome does not have a one-to-one correlation with an etiologic diagnosis and serves a different purpose such as guiding management. There are many well-recognized syndromes, such as childhood absence epilepsy, West syndrome, and Dravet syndrome, although it should be noted that there has never been a formal classification of syndromes by the ILAE.⁹ The recently developed educational ILAE website, epilepsydiagnosis.org, provides an excellent resource to understand the parameters for diagnosis, review videos of seizure types and the EEG features of many established syndromes, and has been devised as a teaching tool.

Idiopathic Generalized Epilepsies

Within the Generalized Epilepsies is the well-recognized and common subgroup of the Idiopathic Generalized Epilepsies (IGEs). The IGEs encompass four well-established epilepsy syndromes: Childhood Absence Epilepsy, Juvenile Absence Epilepsy, Juvenile Myoclonic Epilepsy and Generalized Tonic–Clonic Seizures Alone (formerly known as Generalized Tonic–Clonic Seizures on Awakening but modified in recognition that seizures can occur at any time of day). The intention to remove the term “idiopathic” from the nomenclature of Epilepsy Classification was suggested, as its definition was “no known or suspected etiology other than possible hereditary predisposition.”⁴ The Greek term “idios” refers to self, own, and personal, and is thus meant to reflect the genetic etiology without explicitly saying so. Idiopathic may therefore be regarded as an imprecise term given our increasing recognition and discovery of the genes involved in many epilepsies, including those with monogenic (with inherited or de novo pathogenic variants) or complex (polygenic with or without environmental factors) inheritance. In addition, the word “genetic” may sometimes be wrongly interpreted as synonymous with “inherited.”

It is therefore more meaningful to refer to this group of syndromes as Genetic Generalized Epilepsies (GGEs), where the clinician feels there is sufficient evidence for this classification. Such evidence is drawn from meticulous clinical research of the inheritance of these syndromes in twin and family studies and does *not* mean that specific genetic mutations have been identified. Indeed, it is currently rarely the case that the genetic mutation(s) causing a patient’s epilepsy has been determined, perhaps with the exception of the infantile onset developmental and epileptic encephalopathies, where many patients have been shown to have a de novo pathogenic variant.³²

There has been, however, considerable desire to retain the term IGE. The Task Force has therefore decided that the term IGE will be acceptable specifically for the group of four epilepsy syndromes: Childhood Absence Epilepsy, Juvenile Absence Epilepsy, Juvenile Myoclonic Epilepsy, and Generalized Tonic–Clonic Seizures Alone. In individual cases, the term Genetic Generalized Epilepsy may be

used where the clinician is comfortable with invoking a genetic etiology.

Self-limited focal epilepsies

There are several self-limited focal epilepsies, typically beginning in childhood. The most common is self-limited epilepsy with centrotemporal spikes, formerly called “benign epilepsy with centrotemporal spikes.” Others included in this broad group are the self-limited occipital epilepsies of childhood, with the early-onset form described by Panayiotopoulos and the late-onset form by Gastaut.³³ Other self-limited frontal lobe,³⁴ temporal³⁵, and parietal lobe epilepsies³⁶ have been described with some beginning in adolescence and even adult life.

Etiology

From the moment that the patient presents with a first epileptic seizure, the clinician should be aiming to determine the etiology of the patient’s epilepsy. A range of etiologic groups has been recognized, with emphasis on those that have implications for treatment. Often the first investigation carried out involves neuroimaging, ideally MRI where available. This enables the clinician to decide if there is a structural etiology for the patient’s epilepsy. The five additional etiologic groups are genetic, infectious, metabolic, and immune, as well as an unknown group (Fig. 1). A patient’s epilepsy may be classified into more than one etiologic category; the etiologies are not hierarchical, and the importance given to the patient’s etiological group may depend on the circumstance. For instance, a patient with tuberous sclerosis has both a structural and a genetic etiology; the structural etiology is critical for epilepsy surgery, whereas the genetic etiology is key for genetic counseling and consideration of novel therapies such as mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors.

Structural etiology

The concept behind a structural etiology is that a structural abnormality has a substantially increased risk of being associated with epilepsy based on appropriately designed studies.⁹ A structural etiology refers to abnormalities visible on structural neuroimaging where the electroclinical assessment together with the imaging findings lead to a reasonable inference that the imaging abnormality is the likely cause of the patient’s seizures. Structural etiologies may be acquired such as stroke, trauma, and infection, or genetic such as many malformations of cortical development. Despite there being a genetic basis with such malformations, the structural correlate underpins the person’s epilepsy. Identification of a subtle structural lesion requires appropriate MRI studies using specific epilepsy protocols.³⁷

There are well-recognized associations within the epilepsies with a structural etiology. These include the relatively frequent finding of mesial temporal lobe seizures with hippocampal sclerosis. Other key associations include gelastic

seizures with hypothalamic hamartoma, Rasmussen syndrome, and hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy. Recognition of these associations is important to ensure that the patient's imaging is carefully examined for a specific structural abnormality. This in turn highlights the need for consideration for epilepsy surgery should the patient fail medical therapy.

The underlying basis for a structural abnormality may be genetic or acquired, or both. For example, polymicrogyria may be secondary to mutations in genes such as *GPR56*, or acquired, secondary to intrauterine cytomegalovirus infection.³⁸ Acquired structural causes include hypoxic-ischemic encephalopathy, trauma, infection, and stroke. Where a structural etiology has a well-defined genetic basis such as tuberous sclerosis complex, which is caused by mutations in the genes *TSC1* and *TSC2* encoding hamartin and tuberin, respectively, both etiologic terms, structural and genetic can be used.

Genetic etiology

The concept of a genetic epilepsy is that it results directly from a known or presumed genetic mutation in which seizures are a core symptom of the disorder. The epilepsies in which a genetic etiology has been implicated are quite diverse and, in most cases, the underlying genes are *not* yet known.

First, the inference of a genetic etiology may be based solely on a family history of an autosomal dominant disorder. For example, in the syndrome of Benign Familial Neonatal Epilepsy, most families have mutations of one of the potassium channel genes, *KCNQ2* or *KCNQ3*.³⁹ Conversely, in the syndrome of Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe epilepsy, the underlying mutation is known in only a small proportion of individuals at this time.⁴⁰

Second, a genetic etiology may be suggested by clinical research in populations with the same syndrome such as Childhood Absence Epilepsy or Juvenile Myoclonic Epilepsy. Evidence for a genetic basis comes from elegant studies such as Lennox's twin studies in the 1950s and familial aggregation studies.^{41,42}

Third, a molecular basis may have been identified and may implicate a single gene or copy number variant of major effect. There is an increasing number of patients with known genetic abnormalities causing both severe and mild epilepsies. Molecular genetics has led to identification of the causative mutation in a large number of epilepsy genes, most frequently arising *de novo*, in 30–50% of infants with severe developmental and epileptic encephalopathies.³²

The best known example is Dravet syndrome in which >80% of patients have a pathogenic variant of *SCN1A*. It is notable that a monogenic etiology may cause a spectrum of mild to severe epilepsies, such as *SCN1A* mutations, which are associated with Dravet syndrome and Genetic Epilepsy with Febrile Seizures Plus (GEFS+), and may have implications for treatment.^{43,44} Understanding the phenotypic

spectrum associated with mutations of a specific gene is critical information, as the finding of a mutation in a specific gene may not, on its own, enable prediction of the outcome. Interpretation of its significance needs to be considered in the context of the electroclinical presentation. Thus, to date, the majority of genes show phenotypic heterogeneity and the majority of syndromes reveal genetic heterogeneity.

Where epilepsy follows complex inheritance, which implies multiple genes with/without an environmental contribution, susceptibility variants may be identified that contribute to causation but are insufficient alone to cause epilepsy.^{45,46} In this setting, there may be no family history of seizures because other family members do not have enough epilepsy genetic variants to be affected.

It is important to note that genetic does *not* equate with inherited. An increasing number of *de novo* mutations are being identified in both severe and mild epilepsies.^{47–52} This means that the patient has a new mutation that has arisen in him or her, and therefore is unlikely to have a family history of seizures and has not inherited the genetic mutation. Nevertheless, this patient may now have a heritable form of epilepsy. For example if the individual has a *de novo* dominant mutation, their offspring will have a 50% risk of inheriting the mutation. This does not necessarily mean that their children will have epilepsy, as its expression will depend on the penetrance of the mutation.

Drilling down further, patients may be mosaic for a mutation. This means they have two populations of cells, with one population having the mutation and the other having the wild-type (normal) allele. Mosaicism may affect the severity of their epilepsy, with lower mosaicism rates resulting in a milder severity of epilepsy, as shown in *SCN1A* studies.⁵³

A genetic etiology does not exclude an environmental contribution. It is well accepted that environmental factors contribute to seizure disorders; for example, many individuals with epilepsy are more likely to have seizures with sleep deprivation, stress, and illness. A genetic etiology refers to a pathogenic variant (mutation) of significant effect in causing the individual's epilepsy.

Infectious etiology

The most common etiology worldwide is where epilepsy occurs as a result of an infection.⁵⁴ The concept of an infectious etiology is that it directly results from a known infection in which seizures are a core symptom of the disorder. An infectious etiology refers to a patient with epilepsy, rather than with seizures occurring in the setting of acute infection such as meningitis or encephalitis. Common examples in specific regions of the world include neurocysticercosis, tuberculosis, HIV, cerebral malaria, subacute sclerosing panencephalitis, cerebral toxoplasmosis, and congenital infections such as Zika virus and cytomegalovirus. These infections sometimes have a structural correlate. An infectious etiology carries specific treatment

implications. An infectious etiology may also refer to the postinfectious development of epilepsy, such as viral encephalitis leading to seizures in the aftermath of the acute infection.

Metabolic etiology

A range of metabolic disorders is associated with epilepsy. This area is expanding and a greater understanding of the phenotypic spectrum emerging. The concept of a metabolic epilepsy is that it results directly from a known or presumed metabolic disorder in which seizures are a core symptom of the disorder. Metabolic causes refer to a well-delineated metabolic defect with manifestations or biochemical changes throughout the body such as porphyria, uremia, aminoacidopathies, or pyridoxine-dependent seizures. In many cases, metabolic disorders will have a genetic defect. It is likely that most metabolic epilepsies will have a genetic basis, but some may be acquired such as cerebral folate deficiency. The identification of specific metabolic causes of epilepsy is extremely important due to implications for specific therapies and potential prevention of intellectual impairment.

Immune etiology

The concept of an immune epilepsy is that it results directly from an immune disorder in which seizures are a core symptom of the disorder. A range of immune epilepsies has been recently recognized with characteristic presentations in both adults and children.⁵⁴ An immune etiology can be conceptualized as where there is evidence of autoimmune-mediated central nervous system inflammation. Diagnosis of these autoimmune encephalitides is rapidly increasing, particularly with greater access to antibody testing. Examples include anti-NMDA (*N*-methyl-D-aspartate) receptor encephalitis and anti-LGI1 encephalitis.⁵⁵ With the emergence of these entities, this etiologic subgroup deserves a specific category, particularly given the treatment implications with targeted immunotherapies.

Unknown etiology

Unknown means that the cause of the epilepsy is not yet known. There remain many patients with epilepsy for whom the cause is not known. In this category it is not possible to make a specific diagnosis apart from the basic electroclinical semiology such as frontal lobe epilepsy. The extent to which a cause can be found depends on the extent of the evaluation available to the patient. This differs across different health care settings and countries and hopefully will improve over time in resource-poor countries.

Comorbidities

There is increasing awareness that many of the epilepsies are associated with comorbidities such as learning, psychological, and behavioral problems (Fig. 1, left hand vertical oval). These range in type and severity, from subtle learning

difficulties to intellectual disability, to psychiatric features such as autism spectrum disorders and depression, to psychosocial concerns. In the more severe epilepsies, a complex range of comorbidities may be seen, including motor deficits such as cerebral palsy or deterioration in gait, movement disorders, scoliosis, sleep, and gastrointestinal disorders. Like etiology, it is important that the presence of comorbidities be considered for every patient with epilepsy at each stage of classification, enabling early identification, diagnosis, and appropriate management.

NEW TERMINOLOGY AND DEFINITIONS

Developmental and epileptic encephalopathies

The term “epileptic encephalopathy” was redefined in the Berg et al.⁹ report as where the epileptic activity itself contributes to severe cognitive and behavioral impairments above and beyond what might be expected from the underlying pathology alone (e.g., cortical malformation). Global or selective impairments can worsen over time. These impairments can be seen along a spectrum of severity and across all epilepsies, and can occur at any age.

The concept of the epileptic encephalopathy may be applicable to epilepsies at all ages and should be utilized more widely than just for the severe epilepsies with onset in infancy and childhood. Many epilepsy syndromes associated with encephalopathy have a genetic etiology, such as West syndrome, where there is marked genetic heterogeneity, and Epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave during sleep (CSWS), where the first genes have begun to emerge.³² Equally, such syndromes may have an acquired cause such as hypoxic-ischemic encephalopathy or stroke, or may be associated with a malformation of cortical development that may also have a genetic or acquired etiology.

The concept of an epileptic encephalopathy can also be applied to single gene disorders, such as *CDKL5* encephalopathy and *CHD2* encephalopathy. However, a single gene may cause an epileptic encephalopathy in some individuals and a self-limited epilepsy in others; examples include *SCN1A*, *SCN2A*, *SLC2A1*, *KCNQ2*, *KCNA2*, and *CHD2*. In an epileptic encephalopathy, the abundant epileptiform activity interferes with development resulting in cognitive slowing and often regression, and sometimes is associated with psychiatric and behavioral consequences. The epileptiform activity can cause regression in an individual with normal development or preexisting developmental delay, who then shows developmental plateauing or regression. A key component of the concept is that amelioration of the epileptiform activity may have the potential to improve the developmental consequences of the disorder. This is a critical issue from a clinical perspective and one often mirrored in the observations of families and clinicians.

Many of these severe genetic disorders *also* have developmental consequences arising directly from the effect of the genetic mutation, in addition to the effect of the frequent epileptic activity on development. There are several ways in which this may manifest. There may be preexisting developmental delay, complicated by plateauing or regression with seizure onset or with prolonged seizures. In other disorders, developmental slowing may occur on a background of normal development, with the slowing emerging prior to the presence of frequent epileptic activity on EEG. A well-known example is the relatively common encephalopathy of Dravet syndrome, in which developmental slowing or regression occurs between 1 and 2 years of age, at a time when epileptiform activity on EEG is typically not yet frequent. This suggests a developmental component in addition to an epileptic component, with both occurring secondary to the underlying sodium channel subunit gene (*SCN1A*) mutation found in >80% of cases. In a third group, the epilepsy may settle down relatively early in the child's history, but the developmental consequences may remain profound as seen in some patients with *KCNQ2* encephalopathy or *STXBP1* encephalopathy. These observations, pertinent to many of the genetic encephalopathies, suggest that a broadening of the terminology, where appropriate, to include the word "developmental," acknowledges that both aspects may be playing a role in the clinical presentation. These concepts are crucial to understanding the disease process for both families and clinicians.

It is therefore suggested that the term "developmental and epileptic encephalopathy" be used where appropriate and can be applied to individuals of any age. This allows for the use of either or both descriptors: developmental encephalopathy where there is just developmental impairment without frequent epileptic activity associated with regression or further slowing of development; epileptic encephalopathy where there is no preexisting developmental delay and the genetic mutation is not thought to cause slowing in its own right; and developmental and epileptic encephalopathy where both factors play a role. Often it may not be possible to disentangle whether the epileptic or developmental component is more important in contributing to a patient's presentation.

Many patients with these disorders have been classified previously as having "symptomatic generalized epilepsies"; however, this term will no longer be used as it was applied to a highly heterogeneous group of patients. This term has been applied to patients with developmental encephalopathies and epilepsy (e.g., static intellectual disability and mild epilepsy), those with epileptic encephalopathies, those with developmental and epileptic encephalopathies, as well as some patients with generalized epilepsy or combined generalized and focal epilepsy. The new classification will allow more precise classification of these individuals' epilepsy.

In many instances where a genetic mutation of major effect is identified, the terms "developmental and epileptic encephalopathy" may be subsumed by using the name of the underlying condition. For example, many of the well-recognized developmental and epileptic encephalopathies can now be called by their gene name together with the word encephalopathy, such as "*STXBP1* encephalopathy" or "*KCNQ2* encephalopathy." This is particularly important when referring to a genetic disease where genes are associated with both severe and self-limited, pharmacoresponsive epilepsies, such as *KCNQ2* or *SCN2A*. Then the term "encephalopathy" can be used to denote the severe form of the disease associated with developmental impairment.

Self-limited and pharmacoresponsive

With increasing recognition of the impact of these comorbidities on an individual's life, there has been considerable concern that the term "benign" underestimates this burden, particularly in the milder epilepsy syndromes such as benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) and childhood absence epilepsy (CAE). Despite the gestalt of a benign syndrome, BECTS may be associated with transient or long-lasting cognitive effects^{56,57} and CAE with significant psychosocial consequences such as increased risk of early pregnancy.⁵⁸

The Berg et al. report⁹ suggested new terms to distill the elements implied in the term "benign." Thus "benign," as a descriptor for epilepsy, is replaced by both "self-limited" and "pharmacoresponsive," each replacing different components of the meaning of benign. "Self-limited" refers to the likely spontaneous resolution of a syndrome. "Pharmacoresponsive" means that the epilepsy syndrome will be likely to be controlled with appropriate antiepileptic therapy. It is important to acknowledge, however, that there will be individuals with these syndromes who are not pharmacoresponsive. As noted previously, there is no formal ILAE classification of syndromes; however, we expect the word benign in time will be replaced in the names of specific syndromes. The terms "malignant" and "catastrophic" will no longer be used; they will be removed from the epilepsy lexicon because of their serious and devastating connotations.

It is hoped that this new Classification of the Epilepsies will serve the epilepsy community well, leading to improved diagnosis, understanding of etiology, and targeted therapies to the patient's disease. It is notable that even where the etiology is clearly defined, the underlying mechanism producing recurrent seizures still requires elucidation. With significant advances in understanding the neurobiology of seizures and epileptic diseases, there have been major paradigm shifts in the concepts underpinning classification. This Classification is designed to mirror current understanding, so that it is relevant to clinical practice as the preeminent tool for communication in both clinical and research domains.

DISCLOSURE OF CONFLICT OF INTEREST

Ingrid Scheffer received support from and/or has served as a paid consultant for UCB, Eisai, Athena Diagnostics, GlaxoSmithKline, Transgenomics, and Biocodex. She serves on the editorial boards of *Neurology* and *Epileptic Disorders*. She has received grants from the National Health and Medical Research Council, Australian Research Council, National Institutes of Health (NIH), Human Research Council, Citizens United for Research in Epilepsy (CURE), the US Department of Defense, and the March of Dimes. Samuel Berkovic discloses payments from UCB Pharma, Novartis Pharmaceuticals, Sanofi-Aventis, and Jansen Cilag for advisory board and educational activities, and a patent for SCN1A testing held by Bionomics Inc licensed to various diagnostic companies. Giuseppe Capovilla serves on the editorial board of the *European Journal of Pediatric Neurology*. Mary Connolly has received research grants and/or speakers honoraria from UCB, Novartis, Biocodex, Eisai, and Sage Therapeutics. All honoraria are donated to the Epilepsy Research and Development Fund. She has also received research grants from CIHR (Canadian Institute for Health Research) and The Alva Foundation. She is Co-Chair of the Canadian Paediatric Epilepsy Network. Jacqueline French: The Epilepsy Study Consortium pays her university employer for her consultant time related to Acorda, Anavex, Brabant Pharma, Bio-Pharm Solutions, Eisai Medical Research, GlaxoSmithKline, GW Pharma, Impax, Johnson & Johnson, Marinus, Neusentis, Novartis, Roivant, Pfizer, Sage, Sunovion, SK Life Sciences, Supernus Pharmaceuticals, Takeda, UCB, Upsher-Smith, Ultragenyx, Vertex, Zogenix, Zynerva, and the Scientific Advisory Board for Anavex, UCB; grants and research from Acorda, Alexza, LCGH, Eisai Medical Research, Lundbeck, Pfizer, SK Life Sciences, UCB, Upsher-Smith, and Vertex; and grants from National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Epilepsy Therapy Project, Epilepsy Research Foundation, Epilepsy Study Consortium. She is on the editorial board of *Lancet Neurology*, *Neurology Today*, and *Epileptic Disorders*, and is an Associate Editor of *Epilepsia*, for which she receives a fee. Laura Guilhoto: serves on the editorial board of *Seizure—European Journal of Epilepsy*. Edouard Hirsch has received support from UCB, and/or has served as a paid consultant for UCB, Eisai, and Bial. Satish Jain and Yue-Hua Zhang have no disclosures. Gary Mathern is partially supported by the Davies/Crandall Chair for Epilepsy Research at UCLA and is co-editor in chief for *Epilepsia* and *Epilepsia Open*. He is also on the editorial board of *Neurology*, and the Data Management Committee for NeuroPace, Inc. Solomon L. Moshé MD is the Charles Frost Chair in Neurosurgery and Neurology and funded by grants from NIH NS43209 and 1U54NS100064-01, CURE Infantile Spasms Initiative, the US Department of Defense (W81XWH-13-1-0180), the Heffer Family and the Segal Family Foundations, and the Abbe Goldstein/Joshua Lurie and Laurie Marsh/Dan Levitz families. He serves as Associate Editor of *Neurobiology of Disease*, and is on the editorial boards of *Brain and Development*, *Pediatric Neurology*, and *Physiological Research*. He receives from Elsevier an annual compensation for his work as Associate Editor of *Neurobiology of Disease* and royalties from two books he co-edited. He received a consultant's fee from Eisai and UCB. Douglas Nordli is funded from NIH (1-R01-NS43209) and CURE. He is an Associate Editor for *UpToDate*. Emilio Perucca has received speaker's or consultancy fees and/or research grants from the following pharmaceutical companies: Eisai, Biopharm Solutions, GW Pharma, Mylan, Sanofi, SK Life Sciences, Sun Pharma, Takeda, and UCB Pharma. Torbjörn Tomson has received research grants and/or speakers honoraria to his institution from the following pharmaceutical companies: Eisai, GlaxoSmithKline, Novartis, Bial, and UCB. He has also received research grants from CURE, Stockholm County Council, and EU (DG Sante). Samuel Wiebe has received speaker's or consultancy fees and/or research/educational grants from UCB, Electrocore, and Sunovion. Sameer Zuberi has received research support and or speaker' honoraria/consultancy fees from Epilepsy Research UK, Dravet Syndrome UK, UCB Pharma, Yorkhill Children's Charity, GW Pharma, Brabant Pharma, and Zogenix. He is Editor-in-Chief of the *European Journal of Paediatric Neurology*. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

REFERENCES

- Gastaut H, Caveness WF, Landolt W, et al. A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1964;5:297–306.
- Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1969;10(Suppl.):2–13.
- Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia* 1969;10(Suppl.):14–21.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985;26:268–278.
- 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.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489–501.
- 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.
- Engel J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006;47:1558–1568.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51:676–685.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:522–530.
- Epilepsy ILA. Guidelines for publications from league commissions and task forces, 2014. Available at: <http://www.ilae.org/visitors/centre/guidelines.cfm>. Accessed July 2, 2015.
- Avanzini G. A sound conceptual framework for an epilepsy classification is still lacking. *Epilepsia* 2010;51:720–722.
- Beghi E. New classification proposals for epilepsy: a real advancement in the nosography of the disease? *Epilepsia* 2011;52:1197–1198; discussion 1205–1199.
- Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia* 2011;52:1058–1062.
- Berg AT, Scheffer IE. What is at stake in a classification? *Epilepsia* 2011;52:1205–1208.
- Camfield P. Issues in epilepsy classification for population studies. *Epilepsia* 2012;53(Suppl. 2):10–13.
- Duncan JS. The evolving classification of seizures and epilepsies. *Epilepsia* 2011;52:1204–1205; discussion 1205–1209.
- Engel J Jr. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1195–1197; discussion 1205–1209.
- Ferrie CD. Terminology and organization of seizures and epilepsies: radical changes not justified by new evidence. *Epilepsia* 2010;51:713–714.
- Fisher RS. What is a classification essay? *Epilepsia* 2010;51:714–715.
- Guerrini R. Classification concepts and terminology: is clinical description assertive and laboratory testing objective? *Epilepsia* 2010;51:718–720.
- Jackson G. Classification of the epilepsies 2011. *Epilepsia* 2011;52:1203–1204; discussion 1205–1209.
- Moshe SL. In support of the ILAE Commission classification proposal. *Epilepsia* 2011;52:1200–1201; discussion 1205–1209.
- Luders HO, Amina S, Baumgartner C, et al. Modern technology calls for a modern approach to classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Epilepsia* 2012;53:405–411.
- Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for the organization of epilepsies: critical review and contribution. *Epilepsia* 2012;53:399–404.
- Shinnar S. The new ILAE classification. *Epilepsia* 2010;51:715–717.
- Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1052–1057.
- Wolf P. Much ado about nothing? *Epilepsia* 2010;51:717–718.
- Wong M. Epilepsy is both a symptom and a disease: a proposal for a two-tiered classification system. *Epilepsia* 2011;52:1201–1203; discussion 1205–1209.

30. Scheffer I, French J, Hirsch E, et al. Classification of the epilepsies: new concepts for discussion and debate – special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open* 2016;1:37–44.
31. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475–482.
32. McTague A, Howell KB, Cross JH, et al. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol* 2016;15:304–316.
33. Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia* 2012;53(Suppl. 4):9–18.
34. Beaumanoir A, Nahory A. [Benign partial epilepsies: 11 cases of frontal partial epilepsy with favorable prognosis]. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1983;13:207–211.
35. Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA, et al. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol* 1996;40:227–235.
36. Sveinbjornsdottir S, Duncan JS. Parietal and occipital lobe epilepsy: a review. *Epilepsia* 1993;34:493–521.
37. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:2147–2153.
38. Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol* 2014;13:710–726.
39. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia* 2015;56:1071–1080.
40. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology* 2016;86:1834–1842.
41. Lennox WG. The genetics of epilepsy. *Am J Psychiatry* 1947;103:457–462.
42. Lennox WG. The heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *J Am Med Assoc* 1951;146:529–536.
43. Brunklaus A, Dorris L, Ellis R, et al. The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:154–161.
44. Mullen SA, Scheffer IE. Translational research in epilepsy genetics: sodium channels in man to interneuronopathy in mouse. *Arch Neurol* 2009;66:21–26.
45. Helbig I, Mefford H, Sharp A, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet* 2009;41:160–162.
46. Dibbens LM, Mullen S, Helbig I, et al. Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet* 2009;18:3626–3631.
47. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001;68:1327–1332.
48. Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, et al. KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012;71:15–25.
49. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet* 2009;5:e1000381.
50. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol* 2012;72:807–815.
51. Scheffer IE, Grinton BE, Heron SE, et al. PRRT2 phenotypic spectrum includes sporadic and fever-related infantile seizures. *Neurology* 2012;79:2104–2108.
52. Carvill GL, Heavin SB, Yendle SC, et al. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. *Nat Genet* 2013;45:825–830.
53. Depienne C, Trouillard O, Gourfinkel-An I, et al. Mechanisms for variable expressivity of inherited SCN1A mutations causing Dravet syndrome. *J Med Genet* 2010;47:404–410.
54. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol* 2016;131:211–234.
55. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens–pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 2012;8:380–390.
56. Staden UE, Isaacs E, Boyd SG, et al. Language dysfunction in children with rolandic epilepsy. *Neuropediatrics* 1998;29:242–248.
57. Lillywhite LM, Saling MM, Harvey AS, et al. Neuropsychological and functional MRI studies provide converging evidence of anterior language dysfunction in BECTS. *Epilepsia* 2009;50:2276–2284.
58. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, et al. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheep's clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:152–158.