

Neues auf dem Gebiet der Epilepsien

Ziel dieser Übersicht ist es, die aktuellen Entwicklungen in der Epileptologie zusammenzufassen und bezüglich ihrer Relevanz zu bewerten. Dabei wurden ausgewählte Aspekte aus Klinik und Forschung zusammengefasst und kommentiert. Wesentliche neue Entwicklungen werden dargestellt, ohne den Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben.

Definition und Klassifikation

Die zuständige Task Force der International League Against Epilepsy (ILAE) hat nach Berücksichtigung von mehr als 300 Kommentaren von ILAE-Mitgliedern vorgeschlagen, Epilepsie zu definieren als „jeden“ der folgenden Umstände:

- wenigstens 2 unprovizierte (oder Reflex-)Anfälle, die im Abstand von >24 h aufgetreten sind;
- ein unprovizierter (oder Reflex-)Anfall bei einer Zehnjahresrezidivwahrscheinlichkeit, die in etwa derjenigen entspricht, die nach 2 unprovizierten Anfällen besteht (≥60%);
- Diagnose eines Epilepsiesyndroms.

Die Rückbildung einer Epilepsie wird bei Personen angenommen, die entweder ein altersbezogenes Epilepsiesyndrom hatten, jetzt aber der relevanten Altersgruppe entwachsen sind, oder die für mehr als 10 Jahre anfallsfrei sind und seit mindestens 5 Jahren keine Antikonvulsiva mehr einnehmen.

» Erstmals wurde eine Definition für die Rückbildung einer Epilepsie vorgeschlagen

Es wurde also neben einer operationalisierten und gegenüber 2005 leicht überarbeiteten Epilepsiedefinition, in deren Zentrum eine Rezidivwahrscheinlichkeit von >60% steht, erstmals auch eine Definition für die Rückbildung („resolution“, [1]) einer Epilepsie vorgeschlagen.

Klassifikation von Epilepsien und epileptischen Anfällen

Ein von der ILAE 2010 publizierter Vorschlag beabsichtigte, die seit der letzten Klassifikation von 1989 erzielten Fortschritte abzubilden [2]. Insbesondere wurde mehr Gewicht auf die heute leichter klärbare Ätiologie gelegt. Die alten Klassen: a) symptomatisch, b) idiopathisch und c) kryptogen, wurden durch a) strukturell/metabolisch, b) genetisch und c) unbekannte Ätiologie ersetzt. Die Verwendung des Begriffs „Syndrom“ wurde auf wenige klar beschriebene spezifische epileptische Syndrome eingeschränkt (Beispiel: juvenile myoklonische Epilepsie), ansonsten sollte allenfalls von „Konstellationen“ die Rede sein. Problematisch an diesem Vorschlag war v. a. die Aufgabe der klinisch nützlichen Kategorien der fokalen vs. generalisierten Epilepsien, die auch für klinische Therapieentscheidungen relevant sind. In der nun vorgelegten Revision werden die Konzepte der fokalen und der generalisierten Epilepsien wieder aufgenommen. Neben elektroklinischen Syndromen werden nun auch klinisch-

radiologische Entitäten vorgeschlagen. Als ätiologische Kategorien gelten nun: a) genetisch, b) strukturell, c) metabolisch, d) immunbedingt, e) infektiös und f) unbekannt [3, 4].

Diagnostik

Genetik

Die Entwicklung neuer molekulargenetischer Technologien hat die Genidentifikation auch im Bereich der Epilepsiegenetik entscheidend vorangebracht. Neue Gene wurden insbesondere im Bereich der monogen vererbten Epilepsiesyndrome sowie als Neumutationen bei epileptischen Enzephalopathien beschrieben. Die Identifikation von Suszeptibilitätsgenen für häufige Epilepsiesyndrome mit komplexer Vererbung, z. B. die genetisch (idiopathisch) generalisierten Epilepsien, stellt weiterhin eine Herausforderung dar, da hierfür große phänotypisch einheitliche Kollektive notwendig sind. Aktuell werden werden unter der Leitung der ILAE [5] die existierenden Patientenkollektive in einer Metaanalyse vereinigt. Die Ergebnisse der Analyse stehen jedoch noch aus. Im Folgenden werden beispielhaft wichtige aktuelle Studien vorgestellt, die zur Identifikation neuer Epilepsiegene beigetragen haben.

Familiäre fokale Epilepsie mit variablen Foci

Bei der familiären fokalen Epilepsie mit variablen Foci (FFEVF) handelt es sich um ein autosomal-dominantes fokales Epilepsiesyndrom, das durch eine unterschiedliche Lage der epileptogenen

Zone bei den einzelnen Familienmitgliedern gekennzeichnet ist. Einige Familienmitglieder haben eine Frontallappenepilepsie, andere eine Temporallappenepilepsie usw. Nach erneuter Aufarbeitung einer 1998 erstmals publizierten Familie [6] zeigte sich, ebenso wie bei in der Zwischenzeit publizierten anderen FFEVF-Familien, eine Kopplung mit dem Chromosomenabschnitt 22q12 [7]. Mithilfe der exomweiten Sequenzierung wurden daraufhin in dieser und weiteren Familien Mutationen im Gen *DEPDC5* auf dem Chromosomenabschnitt 22q12 identifiziert [8, 9]. Auch bei 5–10% von kleineren Familien mit fokaler Epilepsie, aber ohne die typische Variabilität des Phänotyps [8, 10], lagen Mutationen in diesem Gen vor, sodass *DEPDC5*-Mutationen eine häufige Ursache von fokalen Epilepsien darstellen. Seltener finden sich auch *DEPDC5*-Mutationen bei der benignen Epilepsie mit zentrottemporalen Spikes („benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes“, BECTS, [11]).

Die Funktion von *DEPDC5* ist noch nicht vollständig geklärt. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass *DEPDC5* Teil des GATOR1-Komplexes ist, der im „Mammalian-target-of-rapamycin“ (mTOR)-Komplex-1-Signalweg eine Rolle spielt [12]. Dieser reguliert das Zellwachstum und ist bei der tuberösen Sklerose überaktiv, was zur Ausbildung von Tumoren in multiplen Organsystemen führt [13]. Kürzlich wurden in FFEVF-Familien vereinzelt kortikale Dysplasien identifiziert, sodass eine Überaktivität des mTOR-Signalwegs aufgrund von *DEPDC5*-Mutationen als pathophysiologische Hypothese wahrscheinlich erscheint [14]. Inwieweit mTOR-Inhibitoren bei Patienten mit *DEPDC5*-Mutationen einen therapeutischen Effekt haben, wird in klinischen Studien zu klären sein.

Idiopathische fokale Epilepsie mit zentrottemporalen „spikes“

Diese Epilepsieform kann als ein Spektrum aufgefasst werden mit BECTS (Rolando-Epilepsie) auf der einen Seite und schwereren Formen wie dem Landau-Kleffner-Syndrom und der epileptischen Enzephalopathie mit kontinuierlichen „spike-waves“ im „Slow-wave“-Schlaf („continuous spikes and waves during

Nervenarzt 2014 · 85:955–964 DOI 10.1007/s00115-014-4039-1
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

F. Rosenow · K.M. Klein · A. Strzelczyk · H.M. Hamer · K. Menzler · S. Bauer · S. Knake
Neues auf dem Gebiet der Epilepsien

Zusammenfassung

Neues in der Epileptologie hat sich auf verschiedenen Gebieten ergeben. Seitens der International League Against Epilepsy (ILAE) wurde eine neue Epilepsiedefinition vorgeschlagen, die erstmals auch die Rückbildung definiert. Fortschritte in der Diagnostik liegen v. a. auf den Gebieten der Genetik, der bildgebenden Untersuchungen und im zunehmenden Einsatz des Stereoelektroenzephalogramms (Stereo-EEG) in der prächirurgischen Diagnostik. Therapeutisch sind klinisch relevante Daten zu Pathophysiologie und Prävention des „sudden unexpected death in epilepsy“ (SUDEP) hinzugekommen. Für Zonisamid haben sich Zulassungserweiterungen ergeben (als Monotherapie bei Erwachsenen und als Kombinationstherapie bei Kindern ab 6 Jahren). Die neu zugelassenen Antiepileptika Retigabin und Perampanel (PER) sind derzeit außer Vertrieb gestellt, da der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) aus formalen Gründen (es gibt keine Daten) keinen Zusatz-

nutzen gegenüber Lamotrigin festgestellt hat. Für PER, das sich in der Praxis bewährt hat, wird diesbezüglich ein erneuter Antrag gestellt werden. Bezüglich der chirurgischen Therapie befinden sich neue Ablationstechniken (stereotaktische Radiofrequenz- bzw. Laserablation und fokussierte Ultraschallablation) sowie Hirnstimulationstechniken in der Erprobung. Experimentell stehen (opto-)genetische (z. B. mithilfe der lentiviralen Transduktion), epigenetische (z. B. mikroRNA-bezogene) Ansätze und die Untersuchung von neuronalen Netzwerken in Fokus und werden erfreulicherweise durch die Europäische Union (EU) und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) umfänglich gefördert.

Schlüsselwörter

Plötzlicher Tod · Magnetresonanztomographie · Perampanel · Zonisamid · Tiefe Hirnstimulation

New aspects in the field of epilepsy

Summary

Regarding epilepsy several new developments can be reported. The International League Against Epilepsy (ILAE) has suggested a new definition of epilepsy, for the first time including a definition of epilepsy resolution. Progress in the diagnosis relates to new genetic findings, improvements in magnetic resonance imaging (MRI) and the increasing use of stereo electroencephalograms (sEEG). Regarding treatment there are new clinically relevant data on the pathophysiology and prevention of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). Zonisamide has been approved by the European Medicines Agency (EMA) for monotherapy in adults with focal seizures and combination therapy in children aged ≥ 6 years. Retigabin and perampanel have been approved but are currently taken off the market in Germany (only) because the Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA, Joint Federal Committee) did not find any addi-

tional therapeutic value as compared to lamotrigine due to a lack of data. A decision regarding a new application for perampanel is pending. Regarding surgical treatment novel ablation techniques (e.g. stereotactic radiofrequency and laser ablation as well as focussed ultrasound ablation) and brain stimulation paradigms are under investigation. Experimental studies, generously supported by the European Union (EU) and the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) are focusing on (opto-)genetic (e.g. using lentoviral transfection), epigenetic (e.g. micro-RNA-related) approaches and on the investigation of neuronal microneuronal networks.

Keywords

Death, sudden · Magnetic resonance imaging · Perampanel · Zonisamide · Deep brain stimulation

slow sleep“, CSWS) auf der anderen Seite. Obwohl eine genetische Ätiologie angenommen wurde, blieben die beteiligten Gene lange Zeit unbekannt.

Nun konnten 3 unabhängige Studien Mutationen im Gen *GRIN2A* bei dieser Epilepsieform identifizieren [15, 16, 17].

GRIN2A codiert für die α_2 -Untereinheit des N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptors. Mutationen in diesem Gen waren bei Patienten mit schwereren Formen dieses Spektrums deutlich häufiger. Mutationen fanden sich bei 4,9% der Patienten mit BECTS, aber 17,6% der Patienten mit

CSWS [15]. In den beiden anderen Publikationen wurden Mutationen nur bei den schwereren Formen identifiziert [16, 17]. Weiterhin fanden sich bei 3 von 286 Patienten (1%) Mikrodeletionen in *GRIN2A* [15]; *GRIN2A* stellt somit eine wichtige monogene Ursache für dieses Epilepsiesyndrom dar.

Ferner wurden Gene identifiziert, die das Erkrankungsrisiko für die idiopathische fokale Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes im Sinne eines komplexen Vererbungsmodus erhöhen. Bei 2% der Patienten fanden sich Mikrodeletionen und Sequenzvarianten in den Genen *RBF1* und *RBF3* [18].

Epileptische Enzephalopathien

Bei epileptischen Enzephalopathien handelt es sich um meist früh im Leben beginnende Epilepsien, bei denen die Anfälle und die epilepsietypische Aktivität eine zunehmende Beeinträchtigung weiterer

Hirnfunktionen hervorrufen. Typischerweise sind die Eltern der Kinder nicht betroffen, sodass entweder ein rezessiver Vererbungsmodus oder Neumutationen in Genen mit dominantem Effekt infrage kommen.

Inwieweit letztere Hypothese zutrifft, hat kürzlich das Epi4K-Konsortium in einer Gruppe von Probanden mit West-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom untersucht und in der Fachzeitschrift *Nature* veröffentlicht [19]. In diese Studie wurden 264 Trios aufgenommen, also erkrankte Kinder und ihre beiden nichtbetroffenen Eltern. Im Rahmen einer Exomsequenzierung wurden die codierenden Bereiche des gesamten Genoms sequenziert. Bei der Datenanalyse kam ein neuartiges Verfahren zum Einsatz, das die Mutationstoleranz der einzelnen Gene berücksichtigt. Es wurde geprüft, ob die in der Patientengruppe beobachtete Zahl an Neumutationen häufiger auftrat, als es

aufgrund der Mutationstoleranz des jeweiligen Gens erwartet wurde. In der Studie wurden so neben Mutationen in bereits bekannten Genen (*SCN1A*, *STXBPI*, *SCN8A*, *SCN2A*, *CDKL5*) auch Mutationen in den bisher nichtbeschriebenen Genen *GABRB3* und *ALG13* identifiziert [19]. Diese Daten zeigen, dass eine ausgeprägte genetische Heterogenität innerhalb der epileptischen Enzephalopathien besteht und große Patientenkollektive notwendig sind, um weitere Gene zu identifizieren.

Bildgebende Untersuchungen

Die Bildgebung hat sich in den letzten Jahren durch Etablierung von Hochfeldscannern, verbesserten Spulen und Magnetresonanztomographie(MRT)-Geräten deutlich verbessert. Es konnte nachgewiesen werden, dass die klinische Anwendung von 3-T-MRT-Geräten helfen kann, den Anteil von MRT-negativen Patienten

Hier steht eine Anzeige.

weiter zu reduzieren und bei 5–38% der Patienten klinisch relevante Befunde aufzudecken [20, 21]. Insbesondere die Detektion von kortikalen Dysplasien wird durch höhere Feldstärken erleichtert [20, 21, 22, 23]. Auch für die Darstellung anatomischer Substrukturen, wie den hippocampalen Subfeldern, scheint die Hochfeldbildgebung ≥ 3 T besonders geeignet [24, 25]. Die Einführung automatisierter „Post-processing“-Techniken [26, 27, 28, 29, 30, 31], neuer MRT-Verfahren wie „Diffusion-tensor“-Bildgebung (DTI, [32, 33, 34, 35]) sowie multimodaler Bildgebung mit Integration von Daten der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), der Elektroenzephalographie (EEG) oder der Magnetoenzephalographie (MEG; [36, 37, 38]) hat die Detektion epileptogener Läsionen, wiederum v. a. der fokalen kortikalen Dysplasien, weiter verbessert [27, 28, 29, 31, 39, 40].

Die DTI wird v. a. in der präoperativen Diagnostik zur Darstellung eloquenter Faserbahnen mithilfe der Traktographie eingesetzt. In der Forschung erfolgversprechend scheint die Darstellung von Veränderungen der strukturellen Konnektivität auf Gruppenniveau durch DTI. Hier konnten z. B. die bisher aufgrund neurophysiologischer Daten vermuteten Veränderungen thalamokortikaler Netzwerke bei Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie in mehreren Studien nachgewiesen werden [35, 41, 42], ebenso eine veränderte Konnektivität zwischen Hippocampus und limbischem System und Thalamus bei Patienten mit Hippocampusklerose [32, 33, 34, 43, 44].

» Magnetresonanzbildgebung trägt entscheidend zur Charakterisierung der Epilepsien bei

Neben struktureller Konnektivität kann durch Anwendung des „resting state fMRT“ (rsfMRT) auch die funktionelle Konnektivität verschiedener Hirnregionen beurteilt werden. Bei Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien konnte eine von der Erkrankungsdauer abhängige, reduzierte funktionelle Konnektivität zwischen anteriomedialen Thalamus, medialem, präfrontalem Kor-

tex sowie zingulärem Kortex nachgewiesen werden [45]. Bei Patienten mit Hippocampusklerose zeigten sich Veränderungen der funktionellen Konnektivität, die sich mit denen der strukturellen Daten deckten [32]. Zusammenfassend hat sich die MR-Bildgebung in den letzten Jahren stetig weiterentwickelt und entscheidend zur besseren Charakterisierung von Epilepsien beigetragen.

Therapie

„Sudden unexpected death in epilepsy“ und epilepsiebedingte Mortalität

Der plötzliche unerwartete Tod bei Epilepsie (Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) ist die häufigste direkt durch die Epilepsie bedingte Todesursache und kommt v. a. bei Patienten mit chronischer, medikamentenrefraktärer Epilepsie vor [46, 47]. Eine prospektive Langzeitstudie zur Mortalität bei Kindern mit Epilepsie in Finnland zeigte eine gegenüber der Normalbevölkerung 3-fache Mortalität. Insgesamt wurden 245 Kinder seit 1964 nachbeobachtet, und 60 (24%) verstarben während der 40-jährigen Nachbeobachtungszeit. Es waren 33 der 60 Todesfälle epilepsiebedingt, und neben dem SUDEP in 18 Fällen waren die Todesfälle auf Folgen epileptischer Anfälle, Status epilepticus oder Ertrinken zurückzuführen [48].

Kardiale Arrhythmien [49, 50], respiratorische Dysfunktion [51], Dysregulation der systemischen oder zerebralen Blutzirkulation [52] sowie anfallsinduzierte hormonelle und metabolische Veränderungen [53, 54] gelten als potenzielle Pathomechanismen bei SUDEP.

Die retrospektive, multizentrische *Mortality in Epilepsy Monitoring Unit Study* (MORTEMUS, [55]) erweitert das Verständnis der Pathomechanismen beim SUDEP. Hier wurden 16 SUDEP- und 9 Beinahe-SUDEP-Fälle ausgewertet, die stationär und meistens unter Überwachung mit EEG, Elektrokardiogramm (EKG) und Video auftraten. Bei den 10 aufgezeichneten SUDEP-Fällen kam es uniform zu einer initialen Hyperpnoe nach einem generalisierten tonisch-klonischen Anfall (GTKA), gefolgt von einer transienten oder terminalen kar-

diorespiratorischen Dysfunktion innerhalb der ersten 3 min. Die Veränderungen waren mit einer generalisierten EEG-Suppression [56, 57] vergesellschaftet, und eine terminale Apnoe trat jeweils vor der Asystolie auf. Bei transientem Auftreten der initialen kardiorespiratorischen Dysfunktion kam es im weiteren Verlauf zu einer terminalen Apnoe und zum Herzstillstand innerhalb von 11 min nach dem Anfallsende. Bei allen bis auf einen aufgezeichneten Fall trat der SUDEP zwischen 19.30 und 6.00 Uhr auf. Kardiopulmonale Reanimationsmaßnahmen erfolgten bei 8 von 16 SUDEP-Fällen erst zwischen 13 und 180 min nach Anfallsende, in 7 von 9 Beinahe-SUDEP-Fällen bereits nach 1–3 min, sodass früh begonnene Reanimationsmaßnahmen wahrscheinlich einen SUDEP verhindern können. Das Gleiche gilt für die lückenlose nächtliche Supervision in Monitoring-Einheiten. Zusammenfassend sprechen die Daten für ein direkt nach dem GTKA auftretendes Versagen kardiorespiratorischer Funktionen [55].

Neben den GTKA als eigenständigem Risikofaktor wurde eine Polytherapie mit Antikonvulsiva als weiterer Risikofaktor für SUDEP angenommen. Eine Metaanalyse von Zulassungsstudien mit neuen „Add-on“-Medikamenten konnte zeigen, dass das SUDEP-Risiko in der Placebogruppe deutlich höher war als in der Gruppe mit einer aktiven Substanz in therapeutischer Höhe, sodass die Polytherapie an sich kein erhöhtes SUDEP-Risiko darstellt, sondern ein Surrogatmarker für die schlechte Anfallskontrolle ist [58]. Somit bleibt aktuell die Kontrolle von Anfällen und insbesondere von GTKA die beste Strategie einer SUDEP-Prävention.

Zuletzt stand die Therapie mit Lamotrigin in der Diskussion, mit einem höheren SUDEP-Risiko vergesellschaftet zu sein [59, 60, 61]; dies konnte aus Daten von randomisierten kontrollierten Studien nicht bestätigt werden [62]. Eine vor Kurzem veröffentlichte Studie [63] zu Schwangerschaften und SUDEP sowie epilepsiebedingter Mortalität im Vereinigten Königreich beschrieb eine 10-fach erhöhte Mortalität von 100 auf 100.000 Schwangerschaften. Es wurden 14 epilepsiebedingte Todesfälle, davon 11 mit SUDEP, im Zeitraum von 2006–

2008 verzeichnet. Neun Frauen hatten Lamotrigin eingenommen und 7 davon als Monotherapie [63]. Auch wenn kein kausaler Zusammenhang festgestellt werden kann, sollten Lamotriginserumkonzentrationen in der Schwangerschaft strikt überwacht werden, um einen passageren Abfall und damit fehlende Anfallskontrolle zu verhindern.

Medikamentöse Therapie

In den letzten Jahren wurden 2 neue Antiepileptika für die Zusatztherapie bei Patienten mit fokal beginnenden Anfällen zugelassen. Zunächst Retigabin (RGB, Trobalt®), ein „First-in-class“-M-Typ-Kaliumkanalöffner, der 2011 zugelassen wurde. Im Jahr 2012 folgte Perampanel (PER, Fycompa®), ein als nonkompetitiver „ α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor“ (AMPA)-Antagonist ebenfalls innovativer Wirkstoff. Bedauerlicherweise sind derzeit beide Substanzen in Deutschland außer Vertrieb gestellt, da der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) keinen Zusatznutzen gegenüber der „zweckmäßigen Vergleichssubstanz“ (in erster Linie Lamotrigin) feststellen konnte und damit in Deutschland keine auskömmliche Vergütung erfolgte. Dabei ist kurioserweise die rein formal fehlende Feststellbarkeit eines Zusatznutzens dadurch bedingt, dass die von den Zulassungsbehörden geforderten (Add-on-)Studien keine Daten zum Vergleich mit Lamotrigin liefern konnten. Zum Zeitpunkt der Studienplanungen war nicht bekannt, dass der G-BA Lamotrigin als Vergleichssubstanz wählen würde. Es ist zu befürchten, dass es in Zukunft in Deutschland aus den genannten formalen Gründen sehr schwer sein wird, neue Antiepileptika verfügbar zu machen (s. auch Stellungnahme der DGfE 2013, <http://www.dgfe.info/home/>).

Retigabin (Trobalt®, bis 2-mal 600 mg täglich) wurde zugelassen, nachdem 3 kontrollierte Add-on-Studien die signifikante Überlegenheit von Retigabin gegenüber Placebo nachweisen konnten. Da man zwischenzeitlich v. a. bei Patienten, die über längere Zeit höhere Dosen eingenommen hatten, Blauverfärbungen von Nägeln, Haut, Schleimhäuten und Retina beobachtet hat, wurde die Zulassung

eingeschränkt, und zwar auf die „Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie, bei denen andere geeignete Arzneimittel unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden“ (Fachinformationen Trobalt®).

Perampanel (2–12 mg/Tag, einmal tägliche Gabe) wurde zugelassen, nachdem mehrere kontrollierte Add-on-Studien die signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo nachweisen konnten [64, 65, 66]. Es hat eine Halbwertszeit von ca. 100 h; dies erlaubt die einmal tägliche Gabe. Die Halbwertszeit sinkt allerdings signifikant, wenn Induktoren (z. B. Carbamazepin) gleichzeitig verabreicht werden. Bisher hat sich die Substanz in der Praxis als wichtige weitere Behandlungsoption mit auch bei schwer behandelbaren Epilepsien z. T. großer Wirksamkeit bei relativ guter Verträglichkeit erwiesen. Die wichtigste Nebenwirkung stellt Schwindel dar, der in dosisabhängiger Häufigkeit etwa 30–60 min nach Einnahme auftritt. Allerdings sind die Tabletten derzeit weder retardiert noch teilbar, und da alle Tagesdosen denselben Preis haben, wäre die Gabe von 2-mal 4 mg anstelle von 1-mal 8 mg doppelt so teuer. Derzeit ist PER in Deutschland kostenfrei, aber nur über ein relativ kompliziertes „Named Patient Access Programm“ erhältlich. Eine Nutzenbewertung vor dem Hintergrund einer leicht angepassten Rechtslage lässt aber hoffen, dass es möglicherweise wieder in üblicher Form verfügbar werden könnte.

Zonisamid (ZNS) wurde auf der Grundlage einer Nichtunterlegenheitsstudie im Vergleich zu retardiertem Carbamazepin [67] zunächst für die Monotherapie fokal beginnender Anfälle bei Erwachsenen und kürzlich auch für die Kombinationstherapie fokal beginnender Anfälle bei Kindern zugelassen, nachdem eine kontrollierte Add-on-Studie einen signifikanten Nutzen belegen konnte [68]. Auch im einjährigen Langzeitverlauf war ZNS wirksam und tolerabel; hierbei wiesen 16,7% der Kinder eine Körpergewichtsverlust von >10% auf [69].

Damit liegt eine Level-A-Evidenz für den Einsatz in der Monotherapie von Patienten mit fokal beginnenden Anfällen für die etablierten Antikonvulsiva Carba-

mazepin und Phenytoin und nun auch für Levetiracetam und Zonégren vor, sodass ein Wechsel von etabliertem auf neueres Antiepileptikum evidenzbasiert ist. Allerdings zeigt eine kürzlich publizierte Studie, die genau diesen Wechsel untersucht, dass Patienten, die unter einem etablierten Antikonvulsivum anfallsfrei sind, im Rahmen eines solchen Wechsels ein erhöhtes Rezidivrisiko von 22% haben („odds ratio“, OR, =6,53; [70]).

Ebenso liegt eine Level-A-Evidenz für den Einsatz von Valproat und Ethosuximid in der Monotherapie von Absencen des Schulkindesalters („childhood absence epilepsy“, CAE, [71]) vor.

Im Rahmen mehrerer Studien zur Wirksamkeit von Everolimus auf Wachstum und Größe subependymaler Riesenzellastrozytome („subependymal giant cell astrocytomas“, SEGA) bei Patienten mit tuberöser Hirnsklerose (TSC) wurde festgestellt, dass die Substanz in mehr als 50% der Fälle auch einen deutlich positiven Einfluss auf die Anfallshäufigkeit hatte [72, 73, 74, 75, 76]. Aktuell läuft daher eine kontrollierte Studie zur antikonvulsiven Wirksamkeit der Substanz bei Patienten mit TSC und Epilepsie. Eine solche kausal in den mTOR-Stoffwechselweg eingreifende Therapieoption wäre für diese häufig von sehr refraktären Epilepsien geplagten Patienten sehr wünschenswert.

Was die Therapie akuter prolongierter Anfälle durch Laien und Pflegenden angeht, steht erstmals eine (allerdings derzeit nur bei Kindern und Jugendlichen) zugelassene bukkale Applikationsform von Midazolam (Buccolam®) zu Verfügung. Es wird in körpergewichtsadaptierter Dosis aus Fertigspritzen in beide Wangen appliziert, wenn prolongierte Anfälle oder Anfall-Cluster auftreten sollten.

► Einen Meilenstein der klinischen Forschung stellt die Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs Trial dar.

Die Autoren [77] konnten nachweisen, dass auch in einem Alter von 6 Jahren die fetale Exposition gegenüber Valproat in dosisabhängiger Weise mit der Reduktion einer Reihe von kognitiven Fähigkeiten assoziiert ist und dass andererseits die perikonzeptionelle Folsäuregabe positiv mit

dem Intelligenzquotienten des Kindes assoziiert ist. Damit liegt weitere hochrangige Evidenz dafür vor, dass a) eine insbesondere hochdosierte Valproinsäuregabe in der Schwangerschaft gemieden werden sollte und dass b) die perikonzeptionelle Folsäureprophylaxe positive Effekte hat.

Chirurgische Therapie

Eine kleinere, aber wichtige weil prospektive randomisierte Studie zur frühzeitigen operativen Therapie der mesialen Temporallappenepilepsie (MTLE) innerhalb von 2 Jahren nach Feststellung der Pharmakoresistenz [78] konnte belegen, dass die frühzeitige operative Therapie Vorteile hat [79]. Keiner der 23 konservativ, aber 11 der 15 operativ behandelten Patienten blieben in den der Operation folgenden beiden Jahren anfallsfrei ($p < 0,001$). Lebensqualität und soziale Teilhabe waren in der Gruppe der operierten Patienten deutlich, aber nicht signifikant besser als unter konservativer Therapie. Bei Patienten mit einer MTLE ist ein epilepsiechirurgischer Eingriff demnach eine hoch effektive Therapieoption, die frühzeitig, sobald Pharmakoresistenz gegenüber 2 Antikonvulsiva belegt ist, eingesetzt werden sollte.

In der operativen Epilepsie­therapie gibt es einige hochinteressante neue Entwicklungen und Methoden. Zum einen werden auch außerhalb von Frankreich und Italien zunehmend Stereo-EEG-Elektroden eingesetzt, wodurch die Exploration von sulkalen und oberflächenfernen Kortexarealen ermöglicht wird. Dieser stereotaktische Zugang zum Gehirn erlaubt hochinnovative neurophysiologische Forschung (z. B. [80]). Zum andern wird aber auch die Exploration neuer therapeutischer Verfahren wie der Radiofrequenzthermokoagulation von epileptogenem Gewebe beflügelt. So berichten Cosu et al. [81] über 5 Patienten mit singulären periventriculären nodulären Heterotopien (PVNH), von denen 4 langfristig anfallsfrei blieben, nachdem die PVNH thermokoaguliert worden waren. Andere Autoren setzten die Methode bei 41 Patienten mit diversen Störungen ein, von denen 20 (49%) eine >50%ige Anfallsreduktion aufwiesen. Ein Patient wurde anfallsfrei. Die besten Ergebnisse wurden bei

20 Patienten mit kortikalen Dysplasien beobachtet, von denen 67% eine >50%ige Anfallsreduktion aufwiesen [82]. In beiden Serien traten nur wenige Nebenwirkungen auf. Die bisher nur in den USA zugelassene stereotaktische Laserablation (SLA) erlaubt die kraniotomiefreie Therapie tief liegender epileptogener Läsionen wie hypothalamischer Hamartome (HH), aber auch von Hippocampussklerosen. Eine erste SLA-Studie an 14 Patienten mit HH berichtet über 12 (86%) die nach einem medianen Follow-up von 9 Monaten anfallsfrei blieben. Bis auf eine asymptomatische Subarachnoidalblutung traten keine relevanten Komplikationen auf [83, 84]. Dies ist ein bezüglich des Therapieerfolgs, aber v. a. bezüglich der Sicherheit und Tolerabilität hervorragendes Ergebnis. Zur SLA-Therapie der mesialen Temporallappenepilepsie mit Hippocampussklerose liegen mehrere rezente Studien vor. So berichteten Willie et al. ≥6 Monate nach dem Eingriff über eine Anfallsfreiheit bei 6 von 9 Patienten (67%) bei einem Gesichtsfelddefekt. Weitere Studien sind eindeutig erforderlich, um ggf. die Gleichwertigkeit oder Überlegenheit gegenüber einer resektiven selektiven Amygdalohippokampektomie zu belegen [83, 85].

Hirnstimulation

Nachdem schon vor einigen Jahren die tiefe Hirnstimulation (THS/“deep brain stimulation“, DBS) des anterioren Thalamuskerns (Stimulation of the Anterior Nucleus of Thalamus for treatment of refractory Epilepsy, SANTE, [86]) in Europa verfügbar wurde und nun von Epilepsiezentren in Europa in allerdings noch relativ geringem Maß eingesetzt wird, wurde im November 2013 durch die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) die responsive Neurostimulation (RNS, Fa. Neuropace®, Mountain View, CA) zugelassen. Diese beruht auf der Detektion interiktaler und z. T. auch iktaler Aktivität mithilfe implantierter subduraler Streifen- oder Tiefenelektroden und einer durch die Aktivität getriggerten elektrischen Stimulation über eben diese Elektrode. Es handelt sich also um ein responsives „closed-loop system“ [87]. Die Zweijahresergebnisse aus dem unkontrollierten Follow-up zeigten stabile bzw. et-

was bessere Ergebnisse mit 44%iger Reduktion der Anfallsfrequenz nach einem und 53%iger Reduktion nach 2 Jahren [88]. Es bleibt abzuwarten, ob und wann es zu einem Einsatz in Europa kommt. Die Methode erlaubt es, den Einfluss unterschiedlicher Stimulationsparadigmen auf die Frequenz von Anfällen und interiktaler epilepsietypischer Aktivität beim Menschen zu untersuchen.

Beide Methoden führen nach den Zulassungsstudien zu einer statistisch signifikanten Anfallsreduktion, wobei eine vollständige Anfallskontrolle die Ausnahme darstellte.

Sozialmedizinische Aspekte

Als Folge der Epilepsie entstehen für die Betroffenen und die Gesellschaft erhebliche gesundheitliche, sozialmedizinische und sozioökonomische Konsequenzen mit Einschränkungen in der Berufswahl und Mobilität sowie Stigmatisierung und Minderung der Lebensqualität [89, 90]. Erhebungen zu Krankheitskosten konnten keine Korrelation zwischen durch Frühberentung oder Arbeitslosigkeit verursachten indirekten Kosten und einer guten Anfallskontrolle nachweisen [91]. Dies wirft die Frage auf, wie eine Reintegration in den Arbeitsmarkt unterstützt werden kann.

Thorbecke et al. [92] untersuchten den Effekt von stationärer Rehabilitation nach Epilepsiechirurgie auf die Erwerbstätigkeit. In einer retrospektiven Studie wurden Patienten nach einem Eingriff am Temporallappen und auf Epilepsie spezialisierten Rehabilitationsbehandlung über 3 Wochen (n=232) gegenüber einer historischen Kontrollgruppe (n=119) verglichen, die vor der Einführung des Rehabilitationsprogramms operiert wurden. Die Anzahl der nichterwerbstätigen Patienten sank signifikant von 38,4 auf 27,6% in der Rehagruppe, während in der Kontrollgruppe ein geringer Anstieg von 37,8 auf 42,1% zu verzeichnen war. Positive Prädiktoren für eine Erwerbstätigkeit 2 Jahre nach dem Eingriff waren: Erwerbstätigkeit vor dem Eingriff, fehlende Persönlichkeitsstörungen, Alter unterhalb von 25 Jahren bei der Operation, eine stationäre Rehabilitationsbehandlung und eine postoperative Anfallsfreiheit.

Eine retrospektive Auswertung [93] aus den Epilepsieberatungsstellen in Gießen, Marburg und Schwalmstadt-Treysa konnte den hohen Bedarf an Epilepsieberatung aufzeigen und typische Beratungsinhalte darstellen. Zwischen 2008 und 2012 nutzte jährlich jeder 20. Patient (5,8%) mit Epilepsie eine Epilepsieberatungsstelle. Zu den wichtigsten Beratungsinhalten gehörten Fragen rund um die Diagnose, die Beschäftigungssituation sowie die Fahreignung, Familienangelegenheiten mit Kindergarten/Schule sowie die Familienplanung und sozialmedizinische Hilfsmaßnahmen und Rehabilitationsmaßnahmen. Die Mehrheit der erwerbstätigen Klienten (52,1%) berichtete über epilepsieassoziierte Probleme am Arbeitsplatz [93]. Die Epilepsieberatung ist ein integraler Bestandteil einer umfassenden Epilepsiebehandlung und sollte allen Menschen mit Epilepsie zugänglich sein.

Neues aus der experimentellen Epilepsieforschung

Seit einigen Jahren wird die Beteiligung des Immunsystems an der Entstehung von Epilepsien erforscht. Diese liegt schon deshalb nahe, weil die Entzündungsreaktion – trotz variabler Ausprägung im Einzelfall – eine prinzipiell recht uniforme Antwort des Körpers auf die verschiedensten Schädigungen darstellt, die man als Auslöser von Epilepsien findet. Eine Vielzahl von Effektormolekülen (Zytokine, Chemokine, Adhäsionsmoleküle, Zyklooxygenase, Transkriptionsfaktoren) und -zellen [Mikroglia, Monozyten, natürliche Killer(NK)-Zellen] des unspezifischen Immunsystems ist an der Epileptogenese beteiligt [94, 95]. Exemplarisch zeigt ein aktuelles Experiment, dass sich im Tierversuch die Entwicklung spontaner Anfälle nach albuminvermittelter Ak-

tivierung von „transforming growth factor β “ (TGF- β) und nachfolgender Entzündungsreaktion durch den Angiotensin(AT)1-Antagonisten Losartan, der auch den TGF- β -Signalweg blockiert, verhindern lässt [96]. Allerdings ist regelmäßig zu beobachten, dass vielversprechende tierexperimentelle Ergebnisse sich nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen lassen. So lässt sich bei Ratten die Senkung der Anfallsschwelle durch wiederholte elektrische Hirnstimulation („kindling“) rückgängig machen, indem man den Tieren einen Inhibitor des „interleukin-converting enzyme“ (ICE, [97]) injiziert. Hierdurch wird die Neubildung des proinflammatorischen Zytokins Interleukin-1 β gehemmt. Allerdings wurde eine klinische Phase-3-Studie zur Epilepsitherapie mit einem ICE-Inhibitor kürzlich aus noch nicht bekanntgegebenen Gründen abgebrochen.

Hier steht eine Anzeige.

» Genetische Behandlung einer bereits etablierten „Epilepsie“ kann erfolgreich sein

Die Arbeitsgruppe Clinical und Experimental Epilepsy am University College London veröffentlichte erste Ergebnisse zu neuen Therapieansätzen im Tiermodell der fokalen neokortikalen Epilepsie [98]. Nach Injektion von Tetanustoxin in den Motorkortex entwickeln Ratten innerhalb von 3 Tagen klonische Anfälle, die über mehrere Wochen regelmäßig auftraten und kaum auf eine medikamentöse antikonvulsive Therapie ansprachen. Ein Lentivirus, das die Gene für die aus einem Archebakterium stammende Chloridpumpe Halorhodopsin und ein hieran gekoppeltes Fluoreszenzprotein enthielt, wurde in die epileptogene Zone injiziert. Die erfolgreiche Transduktion des Halorhodopsinkomplexes überwiegend in exzitatorische Pyramidenzellen konnte nachgewiesen werden. Eine intrazerebrale optische Stimulation des Komplexes mithilfe eines Fiberoptiklasers führte zur Aktivierung von Halorhodopsin und damit zur Stabilisierung des Membranpotenzials der Pyramidenzellen. Durch diesen optogenetischen Ansatz kam es während der Stimulationsphase zu einer Reduktion der Frequenz von EEG-Anfallsmustern um ca. 50%. Hiermit war der Nachweis gelungen, dass eine lokale intermittierende Inhibition von Pyramidenzellen im Bereich der epileptogenen Zone zu einer Abnahme der Exzitabilität führen kann. Um den Effekt der chronischen Stabilisierung des Membranpotenzials auf die Entstehung und Aufrechterhaltung von Epilepsien zu prüfen, wurde eine Transduktion der Pyramidenzellen im Motorkortex mit einem spannungsabhängigen Kaliumkanal (Kv1.1) mithilfe eines Lentivirus durchgeführt. Bei gleichzeitiger Injektion von Tetanustoxin und Lentivirus ließ sich die Entwicklung anfallsähnlicher Entladungen vollständig verhindern. Erfolgte die Transduktion eine Woche nach der Injektion von Tetanustoxin, kam es über 4 Wochen zum fast vollständigen Sistieren der anfallsähnlichen Muster. Das Verhalten der Tiere änderte sich bei beiden Experimenten während einer mehrwö-

chigen Beobachtungsperiode nicht. Klinisch und histologisch ließ sich keine Hirnschädigung nachweisen. Die Ergebnisse sind aus 2 Gründen besonders bedeutsam: Zum einen stellt der optogenetische Ansatz eine Weiterentwicklung im Vergleich zur bereits eingesetzten elektrischen Hirnstimulation dar, weil eine spezifische Inhibition bestimmter Zellen in eng umschriebenen Hirnarealen möglich ist. Zum anderen zeigt die erfolgreiche „Langzeittherapie“ durch Kaliumkanaltransduktion, dass die genetische Behandlung einer bereits etablierten „Epilepsie“ erfolgreich sein kann. Die Etablierung von Biomarkern der Epilepsie sowie Grundlagen der Epileptogenese und neue Therapiestrategien sind Teile mehrerer vor wenigen Monaten begonnener EU-geförderter Großprojekte mit einer Dauer von je 5 Jahren im Rahmen des 7. Forschungsrahmenprogramms (Fördervolumen 9 bis 12 Mio. € je Projekt):

- Das Projekt „Development and Epilepsy: Strategies for Innovative Research to improve diagnosis, prevention and treatment in children with difficult to treat Epilepsy“ (DESIRE; Koordinator: R. Guerrini, Florenz; Deutsche Beteiligung: I. Blümcke, Erlangen) untersucht die genetischen und epigenetischen Hintergründe sowie die Therapie von Epilepsien des Kindesalters und hat hierbei auch die Etablierung von Biomarkern zum Ziel.
- Das Projekt „Long-term, prospective study evaluating clinical and molecular biomarkers of epileptogenesis in a genetic model of epilepsy – tuberous sclerosis complex“ (EPITOP; Koordinator: S. Jóźwiak, Warschau; Deutsche Beteiligung: B. Weschke, Charité, Berlin) widmet sich dem Tubero-se-Sklerose-Komplex (TSC). In longitudinalen Studien über 2 Jahre wird die Entwicklung der EEG-Befunde bei Kindern mit TSC verfolgt. Weiterhin werden molekulare Biomarker untersucht. Zentraler Teil des Projekts ist eine Studie, bei der TSC-Patienten, die bislang keine epileptischen Anfälle erlitten haben, aber bereits epilepsietypische Potenziale im EEG zeigen, präventiv mit Vigabatrin behandelt werden. Die Kontrollgruppe

bleibt unbehandelt, solange keine Anfälle auftreten. Hierdurch soll überprüft werden, ob sich die Epileptogenese durch eine antikonvulsive Medikation aufhalten lässt.

- Das Projekt „MicroRNAs in the Pathogenesis, Treatment and Prevention of Epilepsy“ (EpimiRNA; Koordinator: D. Henshall, Dublin; Koordinator F. Rosenow, Marburg; weitere deutsche Beteiligung: H. Hammer, Erlangen) untersucht die Rolle der mikroRNA (miRNA) bei Entstehung, Behandlung und Prävention von Epilepsien. Bei miRNA handelt es sich um 1993 erstmals beschriebene kurze nichtprotein codierende RNA-Abschnitte, die an messenger-RNA (mRNA) binden und zu deren Abbau führen können. Hierdurch regulieren miRNA die Translation und die Proteinsynthese. Beim Menschen sind mehr als 1600 miRNA bekannt, und die Expression der Hälfte aller Gene wird durch miRNA geregelt. Im Tiermodell wurden bereits Assoziationen verschiedener miRNA mit der Entstehung von Epilepsien nachgewiesen. Beispielsweise wird die hirnspezifische miRNA-134 während der Epileptogenese hochreguliert. Die Antagonisierung von miRNA-134 führt zu einer Resistenz gegen experimentell induzierte Anfälle [99]. EpimiRNA untersucht *in vitro* und *in vivo* sowohl im Tiermodell als auch in klinischen Studien den Einfluss von miRNA auf die Epileptogenese und auf den Therapieeffekt elektrischer Hirnstimulation.
- Im Projekt „Targets and biomarkers for antiepileptogenesis“ (EPITARGET; Koordinator: M. Kokaia, Lund; Deutsche Beteiligung: A. Becker, Bonn; W. Löscher sowie J. und M. Bankstahl, Hannover) werden Biomarker der Epileptogenese und kombinatorische Pharmakotherapien zur Beeinflussung der Epileptogenese erforscht.

EPITARGET ist wegen inhaltlicher und personeller Gemeinsamkeiten eng mit dem neuen Sonderforschungsbereich (SFB) 1089 „Funktion synaptischer Mikronetzwerke und deren Störungen bei

Erkrankungen des Zentralnervensystems“ (Sprecher: H. Beck) assoziiert, der im Juli 2013 an der Universität Bonn etabliert wurde und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert wird. Die Funktion der Mikronetzwerke soll insbesondere im Hinblick auf Epilepsien und Alzheimer-Krankheit untersucht werden. Von den genannten Projekten sind in den kommenden 5 Jahren relevante Beiträge zur Krankheitsentstehung und Therapie der Epilepsien zu erwarten.

Fazit für die Praxis

- Es gibt für Epilepsiepatienten eine Reihe relevanter Entwicklungen.
- Dazu gehören die neue Epilepsiedefinition, Präventionsstrategien für den SUDEP, eine verbesserte MRT-Bildgebung und neue genetische Befunde sowie die Zulassungen neuer Antiepileptika (v. a. von PER) und Zulassungserweiterungen von ZNS.
- Neue vielversprechende chirurgische Therapieansätze, einschließlich der Hirnstimulation, und von Ablationstechniken werden derzeit erprobt und könnten in der Zukunft klinisch bedeutsam werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. F. Rosenow
Epilepsiezentrum Hessen-Marburg,
Klinik für Neurologie, UKGM und
Philipps-Universität Marburg
Baldingerstr. 1
35043 Marburg
rosenow@med.uni-marburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Rosenow hat Honorare für Beratertätigkeiten und Reisekosten von Pfizer, GSK, Eisai, UCB und für Honorare für Vortragstätigkeiten und Reisekosten von Pfizer, GSK, Eisai, UCB, Desitin, Cerbomed, Hexal, Medical Tribune erhalten. F. Rosenow hat ferner Unterstützungen für Weiterbildungsveranstaltungen und wissenschaftliche Symposien erhalten von UCB, Bayer, cerbomed, DIXI, Nihon Kohdon, Fresenius Medical Care, Otsuka, micromed, EGI, Compumedics, AD-TECH, Medtronic sowie von der DFG und der Behring-Röntgen-Stiftung. F. Rosenow erhält derzeit Forschungsförderung von der EU, der DFG und der ESF. K.M. Klein erhielt Vortragshonorare von UCB und der Novartis Pharma AG. Seine Forschungen wurden unterstützt durch die DFG und die University of Mel-

bourne. A. Strzelczyk erhielt Vortragshonorare und Unterstützung für Forschungsprojekte von Bayer HealthCare, Boehringer Ingelheim, Desitin Arzneimittel, Eisai, Pfizer und UCB Pharma. H.M. Hamer war Mitglied von Beratungsgremien von cerbomed, Eisai, Desitin, GSK, Pfizer und UCB Pharma und erhielt Rednerhonorare sowie Unterstützung für Forschungsvorhaben und Veranstaltungen von Ad-Tech, Cyberonics, Eisai, Desitin, GSK, NeuroConsil, Nihon Kohdon, Novartis, Pfizer, Thieme und UCB Pharma. K. Menzler hat Vortragshonorare von GSK erhalten. S. Bauer erhält derzeit Forschungsförderung von der EU und von der Rhön AG im Rahmen des Kooperationsvertrags des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH mit der Philipps-Universität Marburg. S. Knake hat Honorare für Vortragstätigkeit und Reisekosten von Desitin, UCB und Bayer erhalten. S. Knake hat ferner Unterstützungen für Weiterbildungsveranstaltungen und wissenschaftliche Symposien erhalten von UCB, Bayer, cerbomed, DIXI, Nihon Kohdon, Fresenius Medical Care, Otsuka, micromed, EGI, Compumedics, AD-TECH, Medtronic sowie von der DFG und der Behring-Röntgen-Stiftung. S. Knake erhält zurzeit Forschungsförderung von der Michael J Fox Foundation und dem International Parkinson Fonds.

Der Beitrag enthält keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al (2014) ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55:475–482
2. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE commission on classification and terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 51:676–685
3. ILAE. <http://www.ilae.org/visitors/centre/organization.cfm>
4. French AJ (2014) ILEA classification redux: ready for prime time? *Epilepsy Curr* 14:84–85
5. International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies (2015) Genetic determinants of common epilepsies: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neuro* (im Druck)
6. Scheffer IE, Phillips HA, O'Brien CE et al (1998) Familial partial epilepsy with variable foci: a new partial epilepsy syndrome with suggestion of linkage to chromosome 2. *Ann Neurol* 44:890–899
7. Klein KM, O'Brien TJ, Praveen K et al (2012) Familial focal epilepsy with variable foci mapped to chromosome 22q12: expansion of the phenotypic spectrum. *Epilepsia* 53:E151–E155
8. Dibbens LM, Vries B de, Donatello S et al (2013) Mutations in DEPDC5 cause familial focal epilepsy with variable foci. *Nat Genet* 45:546–551
9. Ishida S, Picard F, Rudolf G et al (2013) Mutations of DEPDC5 cause autosomal dominant focal epilepsies. *Nat Genet* 45:552–555
10. Martin C, Meloche C, Rioux M et al (2013) A recurrent mutation in DEPDC5 predisposes to focal epilepsies in the French-Canadian population. *Clin Genet*. DOI 10.1111/cge.12311
11. Lal D, Reinthaler E, Schubert J et al (2014) DEPDC5 mutations in genetic focal epilepsies of childhood. *Ann Neurol* 75:788–792
12. Bar-Peled L, Chantranupong L, Cherniack AD et al (2013) A tumor suppressor complex with GAP activity for the rag GTPases that signal amino acid sufficiency to mTORC1. *Science* 340:1100–1106
13. Crino PB (2013) Evolving neurobiology of tuberous sclerosis complex. *Acta Neuropathol* 125:317–332

14. Scheffer IE, Heron SE, Regan BM et al (2014) Mutations in mTOR regulator DEPDC5 cause focal epilepsy with brain malformations. *Ann Neurol*. DOI 10.1002/ana.24126
15. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM et al (2013) Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet* 45:1067–1072
16. Carvill GL, Regan BM, Yendle SC et al (2013) GRIN2A mutations cause epilepsy-aphasia spectrum disorders. *Nat Genet* 45:1073–1076
17. Lesca G, Rudolf G, Bruneau N et al (2013) GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat Genet* 45:1061–1066
18. Lal D, Reinthaler EM, Altmueller J et al (2013) RBF0X1 and RBF0X3 mutations in rolandic epilepsy. *PLoS One* 8:e73323
19. Epi4K and EPGP Investigators (2013) De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature* 501:217–221
20. Winston GP, Micallef C, Kendell BE et al (2013) The value of repeat neuroimaging for epilepsy at a tertiary referral centre: 16 years of experience. *Epilepsy Res* 105:349–355
21. Knake S, Triantafyllou C, Wald LL et al (2005) 3T phased array MRI improves the presurgical evaluation in focal epilepsies – a prospective study. *Neurology* 65:1026–1031
22. Mellerio C, Labeyrie MA, Chassoux F et al (2014) 3T MRI improves the detection of transmantle sign in type 2 focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 55:117–122
23. Zijlmans M, Kort GA de, Witkamp TD et al (2009) 3T Versus 1.5T phased-array MRI in the presurgical work-up of patients with partial epilepsy of uncertain focus. *J Magn Reson Imaging* 30:256–262
24. Henry TR, Chupin M, Lehericy S et al (2011) Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: findings at 7T. *Radiology* 261:199–209
25. Derix J, Yang S, Lüsebrink F et al (2014) Visualization of the amygdalo-hippocampal border and its structural variability by 7T and 3T magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp*. DOI 10.1002/hbm.22477
26. Thesen T, Quinn BT, Carlson C et al (2011) Detection of epileptogenic cortical malformations with surface-based MRI morphometry. *PLoS One* 6:e16430
27. Wagner J, Weber B, Urbach H et al (2011) Morphometric MRI analysis improves detection of focal cortical dysplasia type II. *Brain* 134:2844–2854
28. Pascher B, Kroell J, Mothersill I et al (2013) Automated morphometric magnetic resonance imaging analysis for the detection of periventricular nodular heterotopia. *Epilepsia* 54:305–313
29. Huppertz HJ, Wellmer J, Staack AM et al (2008) Voxel-based 3D MRI analysis helps to detect subtle forms of subcortical band heterotopia. *Epilepsia* 49:772–785
30. Huppertz HJ, Kurthen M, Kassubek J (2009) Voxel-based 3D MRI analysis for the detection of epileptogenic lesions at single subject level. *Epilepsia* 50:155–156
31. Wellmer J, Wagner J, Niehusmann P et al (2009) MRI post-processing allows early identification of focal cortical dysplasia IIB when applied to pre-clinical standard MRI examinations. *Epilepsia* 50:8–9
32. Liao W, Zhang Z, Pan Z et al (2011) Default mode network abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy: a study combining fMRI and DTI. *Hum Brain Mapp* 32:883–895
33. Concha L, Beaulieu C, Collins D et al (2009) White-matter diffusion abnormalities in temporal lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 80:312–319
34. Focke NK, Yogarajah M, Bonelli SB et al (2008) Voxel-based diffusion tensor imaging in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Neuroimage* 40:728–737
35. O'Muircheartaigh J, Vollmar C, Barker G et al (2011) Focal structural changes and cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 76:34–40

36. Zhang J, Liu Q, Mei S et al (2014) Identifying the affected hemisphere with a multimodal approach in MRI-positive or negative, unilateral or bilateral temporal lobe epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 10:71–81
37. Kumar A, Chandra P, Sharma BS et al (2014) The role of neuronavigation-guided functional MRI and diffusion tensor tractography along with cortical stimulation in patients with eloquent cortex lesions. *Br J Neurosurg* 28:226–233
38. Wilenius J, Medvedovsky M, Gaily E et al (2013) Interictal MEG reveals focal cortical dysplasias: special focus on patients with no visible MRI lesions. *Epilepsy Res* 105:337–348
39. Poepel A, Vogt H, Huppertz HJ (2008) MRI postprocessing helps to detect focal cortical dysplasia in siblings. *Clin Neuroradiol* 18:129–133
40. Wang ZI, Ristic AJ, Wong CH et al (2013) Neuroimaging characteristics of MRI-negative orbitofrontal epilepsy with focus on voxel-based morphometric MRI postprocessing. *Epilepsia* 54:2195–2203
41. Vuilleumoz S, Vollmar C, Koepp MJ et al (2011) Connectivity of the supplementary motor area in juvenile myoclonic epilepsy and frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 52:507–514
42. Vollmar C, O'Muircheartaigh J, Symms M et al (2012) Altered microstructural connectivity in juvenile myoclonic epilepsy the missing link. *Neurology* 78:1555–1559
43. Concha L, Beaulieu C, Gross DW (2005) Bilateral limbic diffusion abnormalities in unilateral temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 57:188–196
44. Kim CH, Koo BB, Chung CK et al (2010) Thalamic changes in temporal lobe epilepsy with and without hippocampal sclerosis: a diffusion tensor imaging study. *Epilepsy Res* 90:21–27
45. Kim JB, Suh SI, Seo WK et al (2014) Altered thalamo-cortical functional connectivity in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 55:592–600
46. Devinsky O (2011) Sudden, unexpected death in epilepsy. *N Engl J Med* 365:1801–1811
47. Surges R, Sander JW (2012) Sudden unexpected death in epilepsy: mechanisms, prevalence, and prevention. *Curr Opin Neurol* 25:201–207
48. Sillanpaa M, Shinnar S (2010) Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N Engl J Med* 363:2522–2529
49. Strzelczyk A, Adjei P, Scott CA et al (2011) Postictal increase in T-wave alternans after generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 52:2112–2117
50. Surges R, Scott CA, Walker MC (2010) Enhanced QT shortening and persistent tachycardia after generalized seizures. *Neurology* 74:421–426
51. Bateman LM, Spitz M, Seyal M (2010) Ictal hypoventilation contributes to cardiac arrhythmia and SUDEP: report on two deaths in video-EEG-monitored patients. *Epilepsia* 51:916–920
52. Bozorgi A, Chung S, Kaffashi F et al (2013) Significant postictal hypotension: expanding the spectrum of seizure-induced autonomic dysregulation. *Epilepsia* 54:e127–e130
53. Bauer S, Cepok S, Todorova-Rudolph A et al (2009) Etiology and site of temporal lobe epilepsy influence postictal cytokine release. *Epilepsy Res* 86:82–88
54. Meierkord H, Shorvon S, Lightman SL (1994) Plasma concentrations of prolactin, noradrenaline, vasopressin and oxytocin during and after a prolonged epileptic seizure. *Acta Neurol Scand* 90:73–77
55. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD et al (2013) Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 12:966–977
56. Lhatoo SD, Faulkner HJ, Dembny K et al (2010) An electroclinical case-control study of sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol* 68:787–796
57. Surges R, Strzelczyk A, Scott CA et al (2011) Postictal generalized electroencephalographic suppression is associated with generalized seizures. *Epilepsy Behav* 21:271–274
58. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S (2011) Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol* 10:961–968
59. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E et al (2011) Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia* 52:1150–1159
60. Aurlien D, Tauboll E, Gjerstad L (2007) Lamotrigine in idiopathic epilepsy – increased risk of cardiac death? *Acta Neurol Scand* 115:199–203
61. Aurlien D, Larsen JP, Gjerstad L et al (2012) Increased risk of sudden unexpected death in epilepsy in females using lamotrigine: a nested, case-control study. *Epilepsia* 53:258–266
62. Tomson T, Hirsch LJ, Friedman D et al (2013) Sudden unexpected death in epilepsy in lamotrigine randomized-controlled trials. *Epilepsia* 54:135–140
63. Edey S, Moran N, Nashef L (2014) SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia*. DOI 10.1111/epi.12621
64. Krauss G, Serratos J, Villanueva V et al (2012) Randomized phase III study 306 adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 78:1408–1415
65. French JA, Krauss GL, Biton V et al (2012) Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures randomized phase III study 304. *Neurology* 79:589–596
66. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ et al (2013) Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia* 54:117–125
67. Baulac M, Brodie MJ, Patten A et al (2012) Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 11:579–588
68. Guerrini R, Rosati A, Segieth J et al (2013) A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 54:1473–1480
69. Guerrini R, Rosati A, Bradshaw K et al (2014) Adjunctive zonisamide therapy in the long-term treatment of children with partial epilepsy: results of an open-label extension study of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 55:568–578
70. Wang SP, Mintzer S, Skidmore CT et al (2013) Seizure recurrence and remission after switching antiepileptic drugs. *Epilepsia* 54:187–193
71. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S et al (2013) Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: Initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia* 54:141–155
72. Krueger DA, Care MM, Holland K et al (2010) Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 363:1801–1811
73. Krueger D, Care M, Holland-Bouley K et al (2013) Everolimus long-term safety and efficacy in patients with subependymal giant cell astrocytomas (SEGAs) associated with tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 74:S134–S135
74. Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K et al (2013) Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 74:679–687
75. Krueger DA, Care MM, Agricola K et al (2013) Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma. *Neurology* 80:574–580
76. Franz DN, Belousova E, Sparagana S et al (2013) Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 381:125–132
77. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al (2013) Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 12:244–252
78. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A et al (2010) Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Aktuel Neurol* 37:372–381
79. Engel J, McDermott MP, Wiebe S et al (2012) Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA* 307:922–930
80. Miller JF, Neufang M, Solway A et al (2013) Neural activity in human hippocampal formation reveals the spatial context of retrieved memories. *Science* 342:1111–1114
81. Cossu M, Fuschillo D, Cardinale F et al (2014) Stereoelectroencephalography-guided radio-frequency thermocoagulations of epileptogenic grey-matter nodular heterotopy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85:611–617
82. Guenet M, Isnard J, Catenoux H et al (2011) SEEG-guided RF-thermoablation of epileptic foci: a therapeutic alternative for drug-resistant non-operable partial epilepsies. *Adv Tech Stand Neurosurg* 36:61–78
83. Curry DJ, Gowda A, McNichols RJ et al (2012) MR-guided stereotactic laser ablation of epileptogenic foci in children. *Epilepsy Behav* 24:408–414
84. Wilfong AA, Curry DJ (2013) Hypothalamic hamartomas: optimal approach to clinical evaluation and diagnosis. *Epilepsia* 54:109–114
85. Willie JT, Laxpati NG, Drane DL et al (2014) Real-time magnetic resonance-guided stereotactic laser amygdalohippocampotomy for mesial temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery* 74:569–585
86. Fisher R, Salanova V, Witt T et al (2010) Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 51:899–908
87. Morrell MJ (2011) Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology* 77:1295–1304
88. Heck CN, King-Stephens D, Massey AD et al (2014) Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: final results of the RNS System Pivotal trial. *Epilepsia* 55:432–441
89. Strzelczyk A, Nickolay T, Bauer AS et al (2012) Evaluation of health-care utilization among adult patients with epilepsy in Germany. *Epilepsy Behav* 23:451–457
90. Thorbecke R, Pfaffin M (2012) Social aspects of epilepsy and rehabilitation. *Handb Clin Neurol* 108:983–999
91. Strzelczyk A, Reese JP, Oertel WH et al (2013) Costs of epilepsy and their predictors: cross-sectional study in Germany and review of literature. *Epileptology* 1:55–60
92. Thorbecke R, May T, Koch-Stoeker S et al (2014) Effects of an inpatient rehabilitation program after temporal lobe epilepsy surgery and other factors on employment 2 years after epilepsy surgery. *Epilepsia* 55:725–733
93. Schulz J, Beicher A, Mayer G et al (2013) Counseling and social work for persons with epilepsy: observational study on demand and issues in Hessen, Germany. *Epilepsy Behav* 28:358–362
94. Li G, Bauer S, Nowak M et al (2011) Cytokines and epilepsy. *Seizure* 20:249–256
95. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T (2012) Inflammation and epilepsy. *Handb Clin Neurol* 107:163–175
96. Bar-Klein G, Cacheaux L, Kamintsky L et al (2014) Losartan prevents acquired epilepsy via TGF- α signaling suppression. *Ann Neurol* 75:864–875
97. Ravizza T, Noe F, Zardoni D et al (2008) Interleukin-converting enzyme inhibition impairs kindling epileptogenesis in rats by blocking astrocytic IL-1 β production. *Neurobiol Dis* 31:327–333
98. Wykes RC, Heeroma JH, Mantoan L et al (2012) Optogenetic and potassium channel gene therapy in a rodent model of focal neocortical epilepsy. *Sci Transl Med* 4:161
99. Jimenez-Mateos EM, Engel T, Merino-Serrais P et al (2012) Silencing microRNA-134 produces neuroprotective and prolonged seizure-suppressive effects. *Nat Med* 18:1087–1094