

Epilepsierne: klassifikation og basale mekanismer

Overlæge Jørgen Alving &
lægelig direktør Christian Pilebæk Hansen

Epilepsihospitalet i Dianalund, Kolonien Filadelfia,
Neurofysiologisk Afdeling

I 1981 vedtog The International League Against Epilepsy (ILAE) en klassifikation af epileptiske anfald [1] (**Tabel 1**), og otte år senere blev der vedtaget en tilsvarende klassifikation af epileptiske syndromer [2]. For første gang fik man et forpligtende koncept for beskrivelse og kategorisering af epilepsierne, hvilket har været et stort fremskridt for kommunikationen mellem epileptologer globalt. Med det stigende kendskab til epilepsiernes meget varierende ætiologi, symptomer, elektroencefalogram (eeg)-patologi samt forløb og prognose havde det i mange år stået klart, at det er meningsløst at omtale epilepsi i entalsform.

For multicenterundersøgelser af epilepsierne, herunder ikke mindst af nye behandlingstiltag, er en fælles klassifikation selvsagt uundværlig. Hvor stor den interne validitet af klassifikationen er, foreligger der få eller ingen systematiske studier af. For syndromernes vedkommende er der dog så mange (og ofte usikkert definerede) kliniske og parakliniske variable i spil, at man for den finere subklassifikations vedkommende må forvente mulighed for ikke ubetydelig interobservervariation.

Enhver klassifikation er på en gang et produkt af sin samtids viden og noget, der skal pege fremad og ikke mindst give inspiration til fremtidig forskning. Det blev også understreget af kommissionen bag 1981-anfaldsklassifikationen, at man måtte forvente jævnlige revisioner. Ikke desto mindre har den nu »holdt« i 23 år, men har dog i det seneste årti været genstand for stigende kritik, og i skrivende stund arbejder en kommission med et helt nyt koncept for klassifikation af såvel anfald som syndromer [3].

Baseret på omfattende erfaring med video-eeg-optagelser (ikke mindst præoperative, med invasivt eeg) kan nogle af de vigtigste kritikpunkter resumeres som følger:

- Bevidsthedens integritet som skillelinje mellem kategorierne simple kontra komplekse partielle anfald er i praksis vanskelig at håndtere og er ud fra fokaldiagnostiske overvejelser af meget begrænset værdi.
- Nogle symptomer, f.eks. automatismer, defineres ud fra påvirkning af patientens bevidsthed. Det er senere vist, at automatismer kan ses i bevidsthedsklar tilstand.
- Konceptet generaliserede anfald (og epilepsier) er kontroversielt og ikke entydigt, da tilsyneladende generaliserede anfald kan have fokalt udgangspunkt.

- Mens eeg-fund indgår som definatorisk kriterium for generaliserede anfald, er dette ikke tilfældet for de partielle. Her kan man med såvel interiktalt som endog iktalt eeg vise yderst varierende og ikke helt sjældent negative fund.

Epileptiske syndromer

Det næste skridt i en klinisk relevant sygdomsklassifikation er et forsøg på inddeling i grupper med visse fællestræk – aldersmæssige, kliniske, prognostiske og terapeutiske. Ideel ville selvsagt en nosologisk klassifikation være, men en sådan er med vor foreliggende viden oftest ikke mulig at lave; der er dog enkelte epileptiske syndromer, hvor vi i dag begynder at kunne skimte muligheder herfor (se nedenfor). For det overvejende flertal af epilepsier er der tale om en nosografisk inddeling, dvs. efter gruppering af forskellige symptomer og fund, der danner (eller formodes at danne) en helhed. I ILAE's terminologi: »*signs and symptoms customarily occurring together*« [2].

Ætiologisk er den traditionelle opdeling i idiopatiske, kryptogene og symptomatiske epilepsier behæftet med vanskeligheder, al den stund der er tale om neurobiologisk diffuse termer, der tilmed har et negativt definatorisk kriterium (»idiopatisk«) som udgangspunkt. Desuden er det allerede i dag et faktum, at andelen af idiopatiske epilepsier svinder ind i takt med forbedret undersøgelsesteknik (især billeddiagnostisk og molekylærbiologisk).

Tabel 1. Klassifikation af epileptisk anfald (1).

Baseret på

1. Kliniske anfaldsfænomener
2. Elektroencefalografi interiktalt og iktalt

I. Partielle anfald

- A. Simple partielle anfald (bevidsthed intakt)
 - fokalmotoriske og/eller -sensoriske
 - specifikt sensoriske (syn, hørelse, lugt etc.)
 - sammensatte oplevelsesfænomener (deja-vu, hallucinationer/illusioner, affektive fænomener, ændring i tids- og/eller rumopfattelse f.eks.)
 - vegetative fænomener (rødme, bleghed f.eks.)
- B. Komplekse partielle anfald (bevidsthed påvirket)
 - fjernhed alene (kan ligne absencer!)
 - automatismer
- C. Med sekundær generalisering (oftest i krampeanfald)

II. Generaliserede anfald

- A. Absencer
- B. Myoklonier
- C. Toniske kramper
- D. Tonisk-kloniske kramper (tidligere kaldet grand mal)
- E. Astatiske (atoniske) anfald

III. Uklassificerbare anfald

Sådanne, der ikke umiddelbart kan rubriceres under de ovennævnte kategorier.

Tabel 2. Klassifikation af epileptiske syndromer (2).

- Anfaldstype(r)
- Elektroencefalogram
- Debutalder
- Ætiologi
- Forløb og prognose

På basis heraf inddeles epilepsierne:

1. ætiologisk i tre kategorier: idiopatisk, kryptogen og symptomatisk
2. semiologisk (klinik/eeg) i to kategorier: partielle (dvs. med partielle anfald) og generaliserede

Kriterierne for opdeling i epileptiske syndromer er angivet i **Tabel 2**.

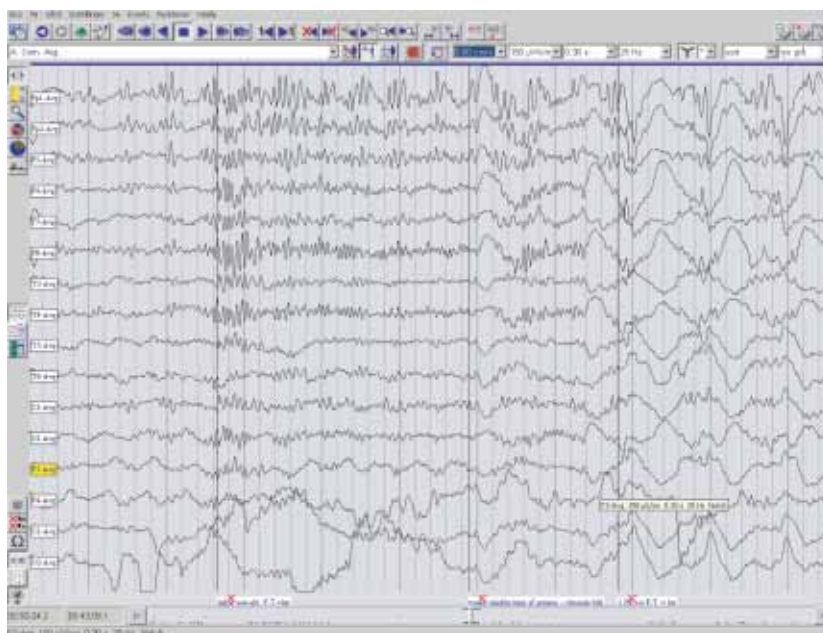
Der er i dag beskrevet omkring 40 mere eller mindre vel-definerede syndromer, først og fremmest inden for pædiatrisk epileptologi, som vil blive omtalt i et særskilt afsnit. Pladsen her tillader kun at omtale nogle få, men til gengæld hyppigt forekommende af disse, som kan tjene som praktisk illustration til hvad »syndromtankegangen« kan bruges til i praksis.

Tre vigtige syndromer

1. Juvenil myoklon epilepsi

- Idiopatisk generaliseret epilepsi
- Genetisk betinget. Cirka 30% har epilepsi i familien
- Debutalder 12-18 år
- Provokerende faktorer: søvmangel og alkohol
- Eeg: generaliserede 3-6 Hz poly-spike-wave paroksysmer
- 75-80% anfaldsfri på behandling, men udtalt recidivtendens ved behandlingsophør
- Behandling: valproat, benzodiazepiner, topiramet

Figur 1. Iktalt eeg fra en patient med fokalt anfald med generalisering i tonisk krampeanfald. Der ses (ved den fede lodrette linje til venstre) karakteristisk repetitiv firing, hvilket afspejler *paroxysmal depolarising shift* på neuronalt plan. Til højre for den midterste af de tre fede linjer ses denne aktivitet periodisk afbrudt af lavfrekvent aktivitet som udtryk for inhibitorisk aktivitet i slutningen af anfaldet.



2. Mesial temporal sklerose

- Symptomatisk lokaliseringsrelateret epilepsi
- Ofte familiær disposition til epilepsi; ofte feberkræmper
- Debutalder: 5-10 år
- »Difasisk« forløb: initial remission, senere recidiv
- Epigastrisk aura → stirren fulgt af automatismer; sjældent eller aldrig sekundær generalisering
- Iktalt EEG: rytmisk regional 4-6 Hz theta
- Interiktalt EEG: unilateralt prætemporalt focus af *spikes/sharpwaves*
- Magnetisk resonans (MR)-skanning: ipsilateral hippocampusatrofi og øget T2-relaksationstid
- Anterior temporallapsresektion: 65-75% anfaldsfri.

3. Autosomal dominant nocturn frontallapseelepsi (ADNFLE)

- Idiopatisk lokaliseringsrelateret epilepsi
- Defekt i nikotinisk ACh-receptorer; dominant arvelig med ca. 70% penetrans
- Debutalder: 1.-2. decennium
- Hyppige, natlige »hypermotoriske« eller tonisk prægede anfald; miskendes ofte som parasomni eller psykogene nonepileptiske anfald.
- Eeg: varierende fokale fund, intet specielt karakteristisk
- Billeddiagnostik (MR-skanning) normal
- De fleste (70%) anfaldsfri på karbamazepin.

Morale 1: Juvenil myoklon epilepsi fejldiagnosticeres stadig ofte [4], fordi man ved anamnesen ofte ikke får klarlagt dels forekomst af myoklonier, dels anfaldenes karakteristiske cirkadiane variation. Det er velkendt (om end aldrig vist i kontrollerede undersøgelser), at karbamazepin/oxkarbazepin

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

o.a. antiepileptika, der har god effekt ved partielle anfald, ofte er virkningsløse her.

Patienten må rådgives om at skulle leve med epilepsien i en længere årrække. I betragtning af debutalderen er de socialmedicinske implikationer åbenlyse.

Morale 2: Denne epilepsiform [5] karakteriseres ved sit lunefulde forløb, hvor initial remission følges af recidiv, hvor epilepsien nu er vanskelig at behandle (højest 10% bliver anfaldsfri på ny medicin). Erkendelse af syndromet er afgørende for tilrettelæggelse af optimal MR-skanning med henblik på operation. Dette er med andre ord en udpræget »kirurgisk« epilepsi.

Morale 3: Dette syndrom er først blevet erkendt i det seneste decennium [6], og det er det første syndrom, hvor man har klarlagt en genetisk betinget ionkanaldefekt (nikotinisk acetylcholinreceptor) [7].

Med denne og en række senere erkendte epileptiske syndromer er epilepsiklassifikationen blevet tilføjet en molekylærgenetisk dimension, der meget vel kan bidrage til at revolutionere vor opfattelse af epilepsierne i fremtiden [7].

Patofysiologiske mekanismer

Patogenesisen til epileptiske anfald er kompleks og ikke ganske afklaret i alle træk. Pladsen tillader kun en ganske kort omtale af enkelte væsentlige fænomener.

På enkeltneuronplan ses der ubalance excitation/inhibition (se nedenfor) som følge af ændret ionfluks over cellemembran og ændring i det ekstracellulære ionmiljø; dette fører til repetitiv ukontrolleret impulsfyring. På neuronpopulationsplan ses der forskydning fra synaptisk mod ephatisk transmission og antidrom foruden ortodrom impulsoverledning, hvilket resulterer i abnormt synkroniseret aktivitet i større neurongrupper og med tendens til spredning.

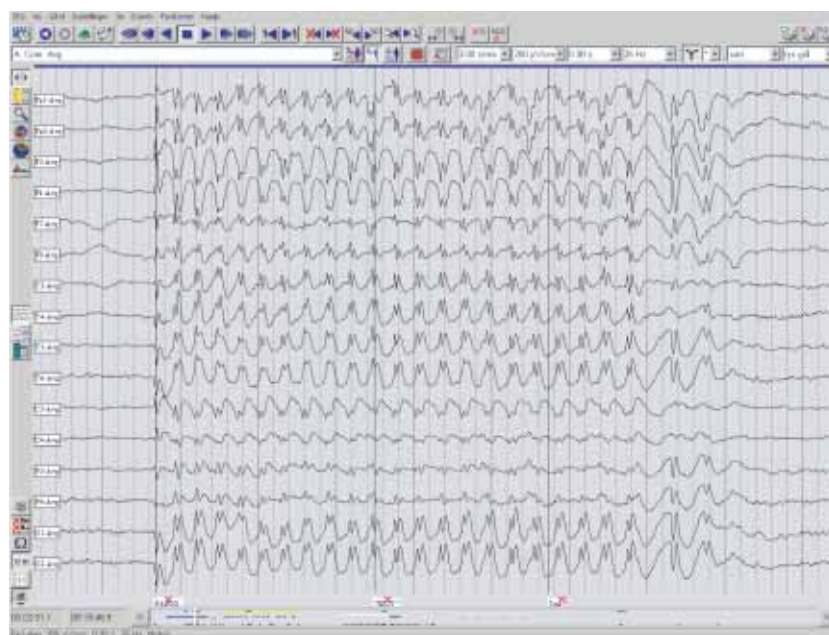
De elektrofysiologiske korrelater til epileptiske anfald kan forenklet inddeles i to hovedgrupper [8, 9]:

- Partielle anfald og generaliserede krampeanfald: såkaldt *paroxysmal depolarising shift* (PDS), hvor en mindre sænkning af membranpotentiallet i et hyperexcitabelt neuron udløser en byge af repetitive impulser (**Figur 1**). Ved partielle anfald er interiktalt og iktalt EEG kvalitativt helt forskellige.
- Absencer: »excitations-inhibitions-kobling«, hvor impulsudsendelsen alternerer med massiv regional inhibition, formidlet via *gamma-amino butyric acid* (GABA)-aktivitet (**Figur 2**). Denne mekanisme, der altså er meget forskellig fra den foregående, ses typisk ved absencer. Dette forklarer, at denne anfaldstype som regel ikke reagerer på en del af de antiepileptika, der generelt ellers er særdeles effektive (f.eks. carbamazepin/oxcarbazepin), og at stoffer, der forstærker GABA-aktiviteten i nervesystemet (vigabatrin og tiagabin), oftest vil medføre en forværring af anfaldene. Hermed understreges betydningen af at klassificere anfaldene så præcist som muligt. Ved absencer er interiktalt og iktalt eeg kvalitativt identiske.

Genetiske aspekter

Det har gennem mange år været kendt, at en del epilepsier, f.eks. børneabsencer og juvenil myoklon epilepsi, har betydelige genetiske komponenter i ætiologien. Ved moderne molekylær genetik har man i det seneste decennium vist, at flere andre epilepsisyndromer har en genetisk basis, enten mono- eller polygenetisk, og i flere tilfælde har man klarlagt genernes sandsynlige kromosomale placering. De genetisk betingede defekter er formentlig lokaliseret til ionkanalerne i neuron-

Figur 2. Absence: Her ses (i skalp-encefalografi (eeg)) alternerende excitation (*spikes*) og inhibition (*waves*), som det normalt ses ved typiske absencer med 3 Hz »spirkupler«. Bemærk, at *wave*-komponenten har højere amplitude end *spike*-komponenten. Eeg ved absence. *Spikes* repræsenterer excitatorisk aktivitet, mens *waves* modsvarer inhibitorisk aktivitet, medieret af *gamma-amino butyric acid*. Anfaldsaktiviteten udgøres af en vekselvirkning mellem excitation og inhibition, og dette forklarer formentlig paradokset: absencer forlener maksimal iktalt eeg-patologi med minimal klinik.



Klassifikation af epilepsierne befinder sig i en brydnings-tid.

Nosografisk baseret syndromopdeling vil meget sandsynligt i fremtiden erstattes eller suppleres med inddelinger baseret på molekyllærogenetiske data.

Der kendes i dag en række rimelig veldefinerede syndromer, hvis rette erkendelse er vigtig for både optimal behandling (såvel medicinsk som kirurgisk) og prognosestilling og genetisk rådgivning.

nes membraner [7] – først og fremmest for natrium-, kalium- og kalciumkanalernes vedkommende. Erkendelsen heraf og den praktiske anvendelse kan meget vel komme til at ændre vor klassifikation såvel som den terapeutiske indfaldsvinkel til flere af epilepsierne i fremtiden, men endnu er det for tidligt at udtale noget mere konkret herom.

Nonlineær eeg-analyse og prædiktation af anfald

Med hjælp fra moderne kaosteorier er det inden for de senere år lykkedes ved nonlinear analyse af præiktalt eeg at påvise forandringer, der forudgår anfaldene med op til en snes minutter eller mere [10]. Det er vist, at ca. halvdelen af patienterne med epilepsi har forvarslere op til flere minutter før anfald, og nogle endnu længere – såkaldte prodromer, hvis nøjere patofysiologiske baggrund ikke er klarlagt særlig vel. Der-

for er dette aspekt af epilepsierne også ud fra en praktisk synsvinkel af stor interesse, om end eeg-monitorer til anfaldsprædiktation ikke eksisterer i en praktisk anvendelig version. Med den fortsat rivende tekniske udvikling på dette felt in mente har nonlinear eeg-analyse dog utvivlsomt et lovende perspektiv.

Korrespondance: *Jørgen Alving*, Neurofysiologisk Afdeling, Kolonien Filadelfia, Epilepsihospitalet i Dianalund, DK-4293 Dianalund. E-mail: kfjal@vestamt.dk

Antaget: 3. september 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Commission on classification and terminology of the ILAE: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
2. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
3. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
4. Prasad A, Kuzniecky RI, Knowlton RC et al. Evolving antiepileptic drug treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neurol* 2003;60:1100-5.
5. Engel J Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1996;26:141-50.
6. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Brain* 1995;118:61-73.
7. George AL Jr. Molecular basis of inherited epilepsy. *Arch Neurol* 2004;61:473-8.
8. Gloor P. Epilepsy: relationships between electrophysiology and intracellular mechanisms involving second messengers and gene expression. *Can J Neuro Sci* 1989;16:8-21.
9. McCormick DA, Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu Rev Physiol* 2001;63:815-46.
10. Le van Quyen M, Navarro V, Martinerie J et al. Toward a neurodynamical understanding of ictogenesis. *Epilepsia* 2003;44(suppl 12):30-43.

Billeddiagnostiske undersøgelser ved epilepsi

Afdelingslæge Troels Wesenberg Kjær & overlæge Thorkil Christensen

H:S Rigshospitalet, Neurofysiologisk Klinik, og Aalborg Sygehus, Røntgenafdelingen

Viden om strukturelle og funktionelle cerebrale forhold er af stor betydning hos patienter med epilepsi. Det er muligt at identificere strukturelle abnormiteter hos 80% af patienterne med refraktær partiel epilepsi ved hjælp af MR-skanninger [1].

Funktionelle forandringer belyses traditionelt med EEG, men en række billeddiagnostiske metoder såsom PET og SPECT spiller også en væsentlig rolle.

MR-skanning

I 1970'erne og 1980'erne var CT den foretrukne billeddiagnostiske metode til udredning af epilepsi. Den vigtigste indikation var udredning for tilgrundliggende årsager såsom infarkt, tumor og blødninger. Med introduktion af MR i slutningen af 1980'erne fik man en metode, med hvilken man i langt højere grad var i stand til at udrede epilepsipatienter grundet metodens genuine kontrastmuligheder og multiplanare egenskaber. Herigennem blev der dannet baggrund for en langt mere differentieret diagnostik af disse patienter, idet selv tidligere ikkebilleddiagnosticerbare tilstande nu kunne påvises [2]. Kongenit strukturelle misdannelser såsom migrationsdefekter, hæmangiomer m.m. og en række metaboliske sygdomme og syndromer kompliceret af epilepsi kan således i dag diagnosticeres med MR. Hertil kommer endvidere,