

Aus der Universitäts-Kinderklinik Kiel (Direktor: Prof. Dr. H. R. WIEDEMANN)

Verlaufsformen kindlicher Epilepsien mit Spike wave-Absencen*

Von

H. DOOSE, E. VÖLZKE und D. SCHEFFNER

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 10. August 1965)

Bei einer symptomatologischen Ordnung cerebraler Anfälle des Kindesalters, die klinische und bioelektrische Phänomene in gleicher Weise berücksichtigt, lassen sich zwei Hauptgruppen unterscheiden: Fokal ausgelöste und primär generalisierte oder sogenannte centrencephale Anfälle. Diese Gruppierung scheint zunächst der von GASTAUT vorgeschlagenen zu gleichen, unterscheidet sich von ihr jedoch wesentlich dadurch, daß die im Kindesalter häufigen generalisierten Anfälle fokalen Ursprungs wie z. B. bestimmte Formen von großen Anfällen, manche Sturzanfälle sowie die Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe von den primär generalisierten Anfällen abgetrennt werden. Diese gerade für die kleinen Anfälle wichtige Unterscheidung haben wir an anderer Stelle besprochen^{5,6}.

Die primär generalisierten Anfälle gliedern sich in das Petit mal und das centrencephale Grand mal. Das Petit mal umfaßt myoklonische, akinetische oder astatische Anfälle (nach MATTHES zusammenzufassen als myoklonisch-astatische Anfälle) und Absencen. Jede dieser Anfallsarten kommt als Symptom verschiedener Epilepsieformen zur Beobachtung.

Die Wichtigkeit einer Unterscheidung zwischen symptomatologischer und nosologischer Klassifizierung epileptischer Erscheinungen wird besonders deutlich am Beispiel der Absencen. Hier werden bei dem vielfach üblichen synonymen Gebrauch der Termini „Absencen“, „Petit mal“, „Pyknolepsie“ fälschlich Krankheitsbilder zusammengefaßt, die in der Anfallssymptomatik gleich oder ähnlich, hinsichtlich weiterer Kriterien aber different sind und einer gegenseitigen Abgrenzung bedürfen. Die spike wave-Absence stellt lediglich ein Symptom, also eine bestimmte Reaktionsform centrencephalen Typs dar, die bei nosologisch differenten Epilepsieformen vorkommen kann. Die Erörterung dieser

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

verschiedenen Verlaufsformen ist die Aufgabe der vorliegenden Untersuchung.

In den letzten Jahrzehnten wurden zahlreiche Erhebungen über den Verlauf von Absence-Epilepsien vorgelegt*. Diese Untersuchungen zeigten übereinstimmend, daß die Prognose der sogenannten pyknoleptischen Absencen durchaus nicht so günstig ist, wie früher angenommen. Bei 30—70% der Kranken wurde eine Komplikation des Petit mal durch große Anfälle gefunden.

Die Ergebnisse der Untersuchungen waren um so ungünstiger, je länger die ausgewerteten Krankheitsverläufe waren. Leider liegen Erhebungen an großen Kollektiven, die *vollständig* und *auslesefrei* klinisch und elektrencephalographisch bis mindestens zum 25. Lebensjahr verfolgt werden konnten, nicht vor. Denn auch in den zitierten umfangreichen Untersuchungen konnte jeweils nur ein Teil des Kollektivs bis in das 3. Lebensjahrzehnt verfolgt werden. Die Zusammensetzung des verbleibenden Restkollektivs wird aber nach eigenen diesbezüglichen Untersuchungen⁴⁶ in unübersehbarer Weise von Auslesefaktoren bestimmt. Heute wird vor allem deswegen kein klares Bild von dem spontanen Verlauf der sogenannten pyknoleptischen Absencen mehr zu gewinnen sein, da die Mehrzahl der Fälle frühzeitig und regelmäßig antikonvulsiv behandelt wird.

A. Krankengut und Untersuchungsmethoden

Unsere Untersuchungen betreffen 149 Kinder (75 Mädchen, 74 Knaben), bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt des epileptischen Leidens Absencen beobachtet wurden. Die Natur des Anfallsgeschehens ließ sich in jedem Fall durch den Nachweis des typischen bilateral-synchronen spike wave-Musters sichern.

Die Patienten wurden bis auf wenige Ausnahmen mindestens einmal stationär untersucht und standen im übrigen mit wechselnder Regelmäßigkeit in der Kontrolle unserer Anfallsambulanz.

Länge der Krankheitsverläufe: 1—3 Jahre 22%, 4—6 Jahre 20%, 7—9 Jahre 23%, 10—15 Jahre 27%, 16—21 Jahre 8%.

Länge der Beobachtungszeit: 1—3 Jahre 35%, 4—6 Jahre 24%, 7—9 Jahre 24%, 10—15 Jahre 17%.

Alter der Patienten bei der letzten Untersuchung: 1—5 Jahre 12%, 6—10 Jahre 29%, 11—15 Jahre 32%, 16—20 Jahre 23%, älter als 20 Jahre 4%.

Bei den 149 Kindern wurden insgesamt 1704 EEG-Ableitungen vorgenommen (bis 1952 Schwarzer-4-Kanal-Elektroenzephalograph, später 8-Kanal-Gerät der gleichen Firma). Die Ableitungen erfolgten bipolar und gegen die Ohrelektroden („unipolar“). Wenn möglich, wurde 3—5 min hyperventiliert und überwiegend mindestens einmal photostimuliert. Die Auswertung der klinischen und elektrencephalographischen Befunde erfolgte mittels IBM-Karten und Maschinentabellen⁸.

B. Eigene Untersuchungen

I. Klinische Symptomatologie

Das klinische Bild der Absencen ist in einer großen Zahl von Einzelarbeiten und Monographien ausführlich beschrieben worden. Unter Hinweis auf die umfassenden Darstellungen von JANZ, GAESCHE, BAMBERGER u. MATTHIES u. a. geben wir im folgenden nur eine kurze Übersicht. Wir verzichten bewußt auf eine detaillierte statistische Symptomanalyse. Sie wird nur zu repräsentativen Ergebnissen führen können, wenn eine große Anzahl von Anfällen nach dem gleichen Schema,

* 1, 2, 4, 19, 21, 22, 29a, 39—41, 45 u. a.

möglichst anhand von Filmaufnahmen, analysiert wird. Die Notwendigkeit eines solchen Vorgehens wird deutlich an den außerordentlich differenten Literaturangaben über die Häufigkeit einzelner Anfallszeichen, z. B. der Automatismen⁹.

Das Kernsymptom der Absence ist die ohne Vorboten und Aura unvermittelt einsetzende Bewußtseinspause von 3–40 sec Dauer. Anfälle von weniger als 3 sec sind meistens nur im EEG faßbar. Das Bewußtsein kehrt mit Ende der Absence unvermittelt wieder. Postparoxymale Erscheinungen fehlen.

Die Patienten können während der Absence in der Regel weder in irgendeiner Form auf äußere Reize reagieren noch die Vorgänge in der Umgebung wahrnehmen. Die vor dem Anfall ausgeführte Tätigkeit wird während der Absence meistens unterbrochen. Nur Bewegungen automatischen Charakters wie Gehen, Radfahren und anderes werden gelegentlich während des Anfalls fortgeführt, wobei aber der Bewegungsablauf seine natürliche Harmonie verliert und automatenhaften Charakter erhält.

Häufig sind die Absencen mit mehr oder weniger diskreten motorischen Erscheinungen ausgestaltet. Dabei stehen Bewegungen in der Sagittalebene des Körpers im Vordergrund: Ruckartige Aufwärtsbewegungen der Bulbi, Rückwärtsneigung des Kopfes („Retropulsiv-Petit mal“ nach JANZ), rhythmische Zuckungen einzelner oder mehrerer Muskelgruppen, vor allem der Augenlider, der Schultern und Arme. Die Zuckungen haben überwiegend eine geringe Bewegungsamplitude. Die Arme werden dabei oft etwas gebeugt und leicht angehoben. Es bestehen fließende Übergänge zu myoklonieartigen „Impulsionen“, wie sie für das Impulsiv-Petit mal (JANZ) des Jugendlichen typisch sind. Seltener sind Absencen, bei denen die Rückwärtsneigung des Kopfes und Oberkörpers so ausgeprägt und die Muskelzuckungen so heftig sind, daß der Patient nach hinten umstürzt. Oft wird die durch eine Rückwärtsbeugung von Kopf und Oberkörper entstehende Schwerpunktverlagerung durch einige rückwärtsgerichtete Schritte aufgefangen (nur für dieses *mittelbare* Anfallssymptom sollte die Bezeichnung „Retropulsion“ benutzt werden). Seltener als eine Rückwärtsneigung des Körpers ist eine Beugebewegung nach vorne. Bei einzelnen Kindern kommt es im Beginn der Absence zu einem Tonusverlust mit Hinstürzen. Sofern die Absence dabei kurz ist, ist der Übergang zum akinetischen Anfall fließend⁶.

Bei zahlreichen Kindern werden während der Absence Automatismen beobachtet: Schlucken, Kauen, Lecken, Schmatzen, Nesteln, Zupfen mit den Händen, Treten und Scharren mit den Füßen. Vom klinischen Bild her kann die differential-diagnostische Abgrenzung gegen psychomotorische Dämmerattacken bei solchen Anfallsbildern schwierig oder unmöglich sein. Dasselbe gilt für die sehr seltenen Fälle, in denen die spike wave-Absence durch eine Aura eingeleitet wird oder durch andere Herdsymptome, z. B. Adversivbewegungen und anderes ausgestaltet ist. Wir sind an anderer Stelle auf diese Anfallsformen ausführlich eingegangen⁹.

Nicht selten werden während der Absence vegetative Zeichen wie Erröten, Erblassen, selten fleckförmige Exantheme und anderes beobachtet. Objektive Untersuchungen der vegetativen Reaktionen wurden von JUNG und später von zahlreichen anderen Autoren^{11,24,29} u. a. durchgeführt.

In vielen Fällen kann die Absence durch gesteigerte Aufmerksamkeit und sensorische Reize blockiert werden^{25–27}. Bezüglich spezieller Untersuchungen über die Aktivitätslage bzw. den Bewußtseinszustand vor und während der Absence sei auf die Arbeiten von JUNG (1939), SCHWAB (1941), LEHMANN (1963) u. a. verwiesen.

Die Absencen können sich zu Stunden oder gar Tage dauernden Statuen häufen (Absence-Status oder Dämmerzustand mit Petit mal-EEG). Ausführliche Schilderungen wurden von GÄRSCHE, BAMBERGER u. MATTHES, BRIDGE u. a. gegeben.

BAMBERGER u. MATTHES fanden Petit mal-Staten in 20%, BRIDGE in 15% der Fälle. Wir selbst sahen bei 18 von 149 Fällen (12%) einzelne oder wiederholte Absence-Staten. Bei 16 dieser 18 Patienten bestand neben Absencen ein Grand mal.

II. Ätiologie

Bei 40 von 145 Patienten fanden sich anamnestische Verdachtsmomente für eine cerebrale Schädigung bzw. eindeutige Zeichen eines Hirnschadens. Als sicher geschädigt dürfen 19 Kinder mit einer verzögerten frühkindlichen Entwicklung gelten. Für Störungen von Schwangerschaft, Geburt und perinataler Phase ist die Frage einer kausalen Beziehung zum späteren Anfallsleiden nur schwer zu klären, wenn andere klinische Zeichen eines Hirnschadens fehlen. Das gleiche gilt für leichte Hirntraumen, Frühgeborenheit (die Zahl von 4 Frühgeburten liegt im Normbereich), Zwillingegeburten und anderes. Hervorzuheben ist, daß die vielfach zitierte Angabe von CHURCHILL, Steißlagengeburten seien bei Kindern mit spike wave-Absencen besonders häufig, sich in unserem Krankengut nicht bestätigte. Trotz mehrfach wiederholter und schließlich schriftlicher Befragung der Eltern fanden wir nur in 4 von 149 Fällen eine Beckenendlagengeburt.

Die Geburtenordnungszahl unserer Patienten zeigte ebenso wie das Gebäralter der Mütter eine normale Verteilung (Vergleich mit den Angaben des Statistischen Landesamtes Schleswig-Holstein). Die von HERTOFT u. Mitarb. gefundene überzufällige Häufung von sogenannten alten Erstgebärenden konnten wir also nicht bestätigen. Frühkindliche Infektkrämpfe fanden wir in 9 Fällen. Es liegt näher, in ihnen die Erstmanifestation der Epilepsie als ihre Ursache zu sehen. — Über die Händigkeit erhielten wir in 106 Fällen sichere Angaben: 93 Rechtshänder, 8 Linkshänder, 5 Kinder, die zunächst linkshändig waren und später umlernten. Eine auffallende Häufung von Linkshändigkeit besteht demnach nicht.

Pneumencephalographische Untersuchungen führten in der Ursachenforschung nicht wesentlich weiter. Wir fanden in 11 von 43 Pneumencephalogrammen pathologische Befunde in Form von Seitenasymmetrien.

Tabelle. Mögliche ätiologische Faktoren bei 149 Kindern mit Absencen

Die Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf die Fälle mit ausreichend genauen Angaben

	Fälle	%
Schwangerschaftskomplikationen	9	6,2
Frühgeborene	4	2,8
Zwillinge	3	2,0
Geburtskomplikationen	9	6,2
weitere perinatale Störungen	3	2,8
Entwicklungsverzögerung	19	13,2
Cerebrale Vorkrankheiten	13	9,0

trien und allgemeiner Ventrikelerweiterung, ohne daß in diesen Fällen stets weitere Zeichen einer organischen Hirnschädigung bestanden.

Insgesamt ist das Ergebnis der Erhebungen wenig aufschlußreich. Wir finden neben einer Zahl sicher geschädigter Kinder lediglich vielfältige Verdachtsmomente, dabei nur vereinzelt eindeutige Zusammenhänge.

Auch bei Vorliegen ausgeprägter Cerebralschäden möchten wir mit der Annahme einer unmittelbaren kausalen Beziehung sehr zurückhaltend sein. Wir haben an anderer Stelle mehrfach diskutiert, daß bei spike wave-Epilepsien nach dem derzeitigen Wissensstand organischen Schadensmechanismen wahrscheinlich nur die Bedeutung von Realisationsfaktoren für eine anlagebedingte Bereitschaft zukommt. GASTAUT neigt bei der Deutung von Absence-Epilepsien nach Hemiconvulsion-Hemiplegie-Epilepsie-Syndrom, wie wir sie unter unseren Patienten auch beobachteten, zur gleichen Auffassung.

III. Hereditäre Faktoren

Über eine hereditäre Belastung mit Krampfleiden bei Kindern mit Absencen finden sich in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben. Die Werte liegen zwischen 10 und 40%^{1,32,39,44} u. a. Die Ergebnisse der einzelnen Autoren sind indessen zum Teil nicht vergleichbar, da der Umfang des untersuchten Erbumkreises nicht angegeben oder unterschiedlich festgelegt wurde.

Wir fanden in der *engeren Familie* (Geschwister, Eltern, Elterngeschwister und Großeltern) 17,2% Epilepsien, 8,1% Occasionskrämpfe. Die weitere Familie bezogen wir nicht in die Betrachtung ein, da der erfaßte Personenkreis nicht sicher festzulegen war.

Neue Gesichtspunkte für die Erforschung der Erblichkeitsverhältnisse bei der centrencephalen Epilepsie werden sich aus Befragungen der Familie sicherlich nicht ergeben, sondern nur aus systematischen elektrencephalographischen Untersuchungen des Erbumkreises zu gewinnen sein. Es sei auf die vielfach zitierten Untersuchungen von METRAKOS u. METRAKOS verwiesen, die den Weg zu einem noch unübersehbaren — und wie eigene Untersuchungen bereits zeigen —, offenbar sehr komplizierten Fragenkomplex eröffnen.

IV. Verlaufsbeobachtungen

Die Morbiditätskurve für Absencen zeigt auch in unserem Kollektiv das typische Maximum zwischen dem 4. und 7. Lebensjahr (Abb. 1 a). Im 9. Lebensjahr findet sich ein Tiefpunkt, dem ein zweiter niedrigerer Gipfel folgt. Eine Mädchenwendigkeit des Symptoms läßt sich statistisch nur für Fälle sichern, die im 6. und 7. Lebensjahr erkranken (30 Mädchen, 14 Knaben, $p < 0,05$), in den übrigen Altersklassen sind die Geschlechter

etwa gleich betroffen. Andere Verhältnisse ergeben sich, wenn man den Zeitpunkt des ersten cerebralen Anfalls (Absence oder Grand mal), also den Beginn des epileptischen Leidens, berücksichtigt (Abb. 1 b). Die Kurve ist etwas breitbasiger, läßt aber auch jetzt eine Zweigipfligkeit erkennen. Es sind nunmehr eindeutigere Beziehungen zwischen Erkrankungsalter und Geschlecht zu erkennen: Im 1.-4. Lebensjahr erkranken Knaben signifikant häufiger als Mädchen (31 bzw. 16, $p < 0,05$),

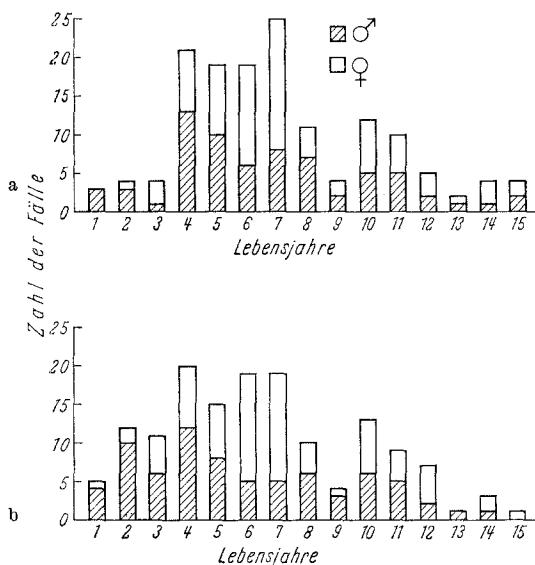


Abb. 1. a Manifestationsalter für Abscenen (149 Kinder, zweimal keine Angaben); b Manifestationsalter für ersten cerebralen Anfall (Grand mal oder Absence, 149 Kinder)

im 5. Lebensjahr zu gleichen Teilen, im 6. und 7. Lebensjahr mehr Mädchen als Knaben (28 bzw. 10, $p < 0,01$). Im Bereich des zweiten Maximums der Kurve findet sich eine gleichmäßige Beteiligung von Knaben und Mädchen.

Die Zweigipfligkeit der Kurven und der Wechsel der Geschlechtsgebundenheit mit dem Erkrankungsalter lassen vermuten, daß sich in diesen summarischen Kurven mehrere Verteilungen verborgen, die unterschiedlichen Verlaufsformen der Krankheit entsprechen könnten.

Für entsprechende Analysen werden besonders jene Fälle geeignet sein, die nicht sofort behandelt wurden, also z. B. schon wegen eines sekundären Grand mal zur Untersuchung kamen. Patienten, die bereits nach den ersten Abscenen untersucht wurden und rasch, konsequent und mit Erfolg behandelt wurden, können hinsichtlich spezieller Verlaufscharakteristika nicht beurteilt werden, da sich die Therapie in nicht übersehbarer Form auf den Krankheitsablauf auswirkt. Es wird daher

zunächst versucht, anhand von 82 Fällen unseres Kollektivs, die an kleinen *und* großen Anfällen litten, ein Bild von den Verlaufsformen der Erkrankung zu gewinnen.

a) **Grand mal-Petit mal-Epilepsien.** In Abb. 2 ist das Erkrankungsalter für große Anfälle bei 82 Fällen (47 Knaben, 35 Mädchen) mit einer gemischten Epilepsie angegeben. Die Verteilung zeigt eine deutliche Zweigipfligkeit. Das erste Maximum liegt zwischen dem 1. und 7. Lebensjahr und betrifft ganz überwiegend Knaben (30 Knaben, 11 Mädchen, $p < 0,01$). Zwischen dem 8. und 20. Lebensjahr sind Mädchen etwas häufiger betroffen als Knaben (24 Mädchen, 17 Knaben, kein gesicherter Unterschied).

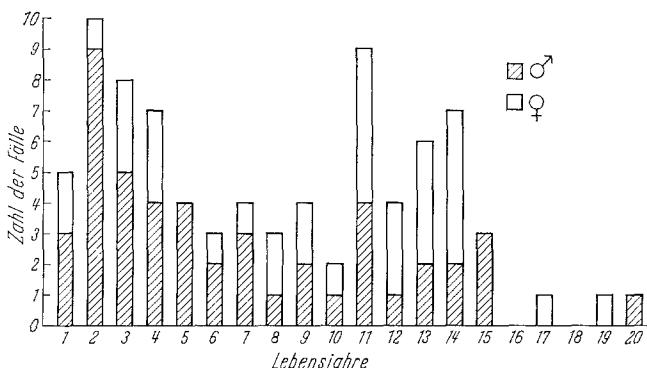


Abb. 2. Manifestationsalter für erstes Grand mal bei 82 Kindern (47 ♂, 35 ♀)

Der zweigipfligen Morbiditätskurve für große Anfälle liegen zwei Verteilungen zugrunde: a) Fälle, bei denen die Epilepsie überwiegend im Kleinkindesalter durch große Anfälle eingeleitet wird, und b) Patienten, bei denen die großen Anfälle nach meistens mehrjährigem Intervall im späten Schulalter und in der Pubertät den kleinen Anfällen folgen.

Verlaufstyp A. 47 Kinder (34 Knaben, 13 Mädchen), *Krankheitsbeginn mit Grand mal*. Wesentliche Charakteristica dieses Verlaufstyps sind aus Abb. 3a zu ersehen: Krankheitsbeginn überwiegend (70%) in den ersten 5 Lebensjahren; das Maximum der Morbidität liegt dabei im 2.—3. Lebensjahr. Knaben sind sehr viel häufiger betroffen als Mädchen (im 1.—7. Lebensjahr 28 Knaben und 10 Mädchen, $p < 0,01$). Absencen treten je nach Erkrankungsalter gleichzeitig oder nach mehrjährigem Intervall, insgesamt aber in dem für Absencen typischen Manifestationsalter (siehe Abb. 1a) hinzu. Nur bei 3 Kindern folgten die Absencen den großen Anfällen erst nach 10—12 jährigem Intervall, offenbar provoziert durch eine Therapie des Grand mal.

Von den in der frühen Kindheit an großen Anfällen erkrankenden Patienten lassen sich jene abgrenzen, die erst in der Präpubertät und

Pubertät ein Grand mal und meistens nach kurzer Zeit zusätzlich Absencen bekommen. Diese 9 Fälle bleiben zunächst unberücksichtigt und werden unten in anderem Zusammenhang besprochen (siehe S. 407).

Die fröhkindlichen Grand mal-Petit mal-Epilepsien sind durch eine Reihe besonderer Merkmale ausgezeichnet: Häufig (in 12 von 38 Fällen) werden neben oder vor den ersten Absencen andere Formen von kleinen Anfällen beobachtet: myoklonische, astatische (akinetische) oder

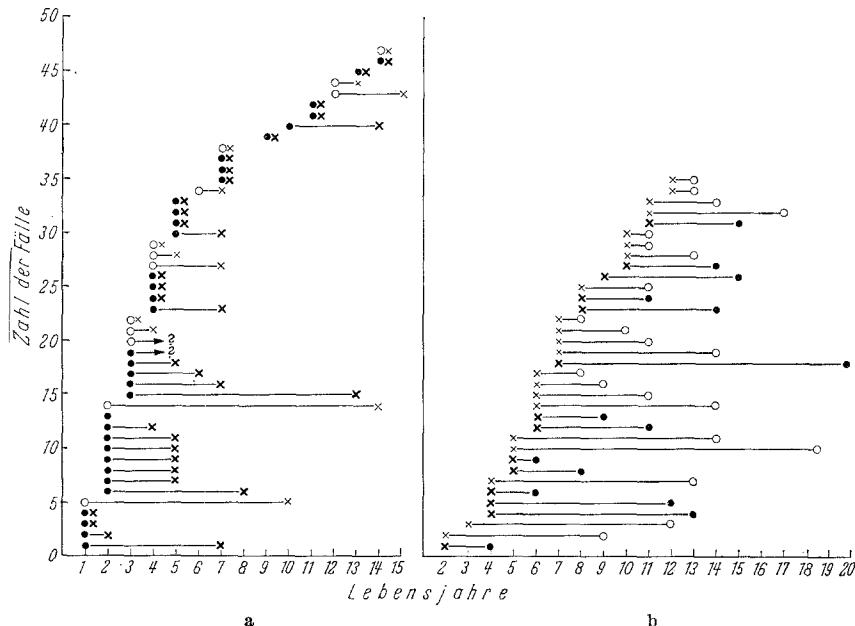


Abb. 3a und b. Manifestation von Grand mal (●—♂, ○—♀) und Petit mal (x—♂, x—♀). a Erkrankungsbeginn mit Grand mal (47 Fälle, 34♂, 13♀); b Erkrankungsbeginn mit Petit mal (35 Fälle, 14♂, 21♀)

myoklonisch-astatische Anfälle. Daneben kommen Anfallsformen sehr polymorpher Symptomatik zur Beobachtung: Absencen mit Myoklonien, mit Tonusverlust oder beiden Symptomen. Im einzelnen wurden diese Kombinationsformen verschiedener Anfallstypen an anderer Stelle besprochen^{5,6}. Neben atypischen Anfallsbildern sieht man aber auch Anfälle mit den sehr charakteristischen „retropulsiven“ Bewegungen.

Für die Mehrzahl der fröhkindlichen Grand mal-Epilepsien, in deren Verlauf Absencen vorkommen, gilt, daß der gesamte Krankheitsverlauf durch die große Grand mal-Bereitschaft geprägt wird. Die Absencen treten überwiegend nicht pyknoleptisch, sondern als akzessorisches Merkmal auf. Nur in 6 Fällen bildete das Grand mal den Auftakt zu einem Absenceleiden pyknoleptischen Charakters.

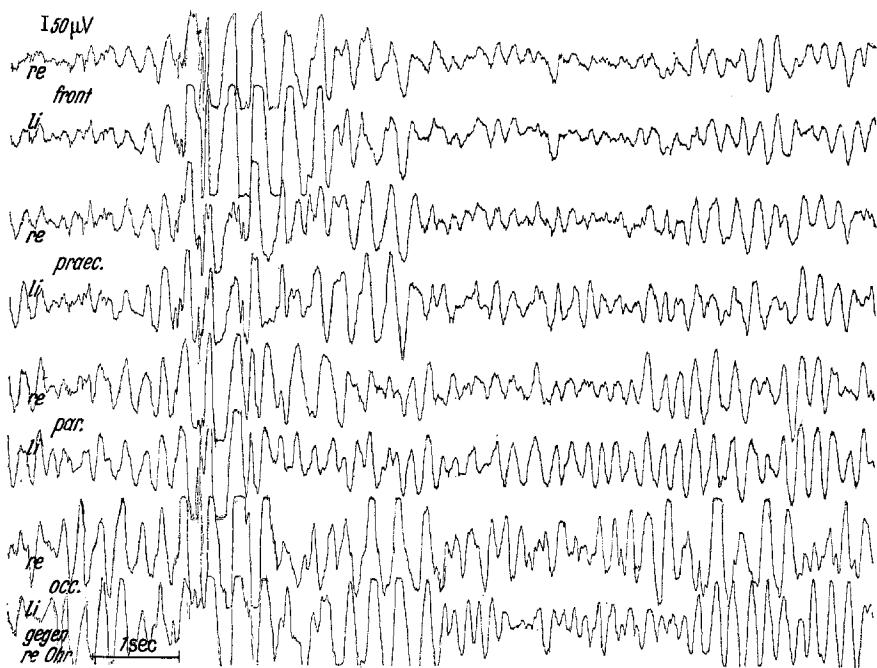


Abb. 4 a

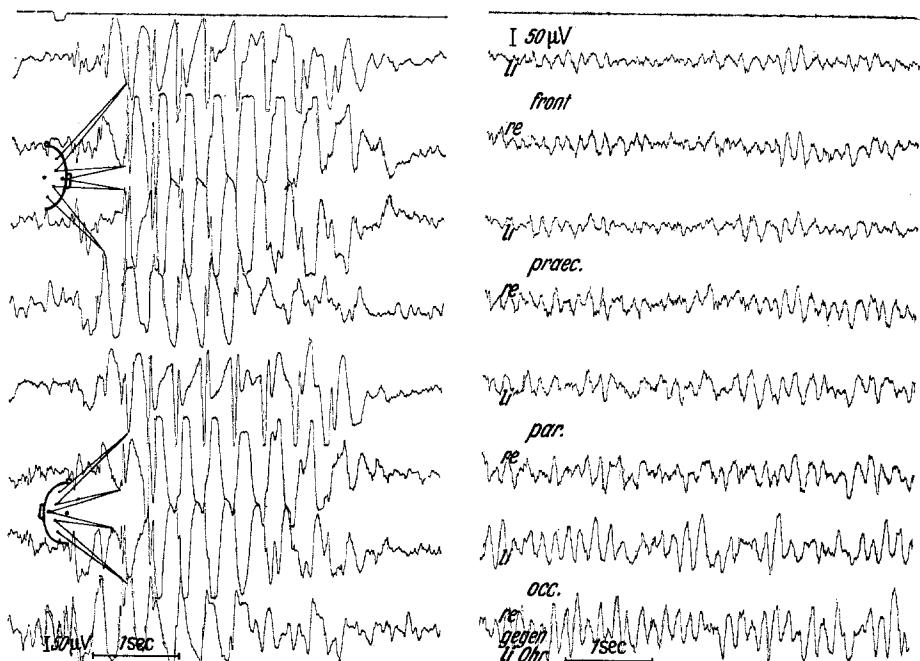


Abb. 4 b

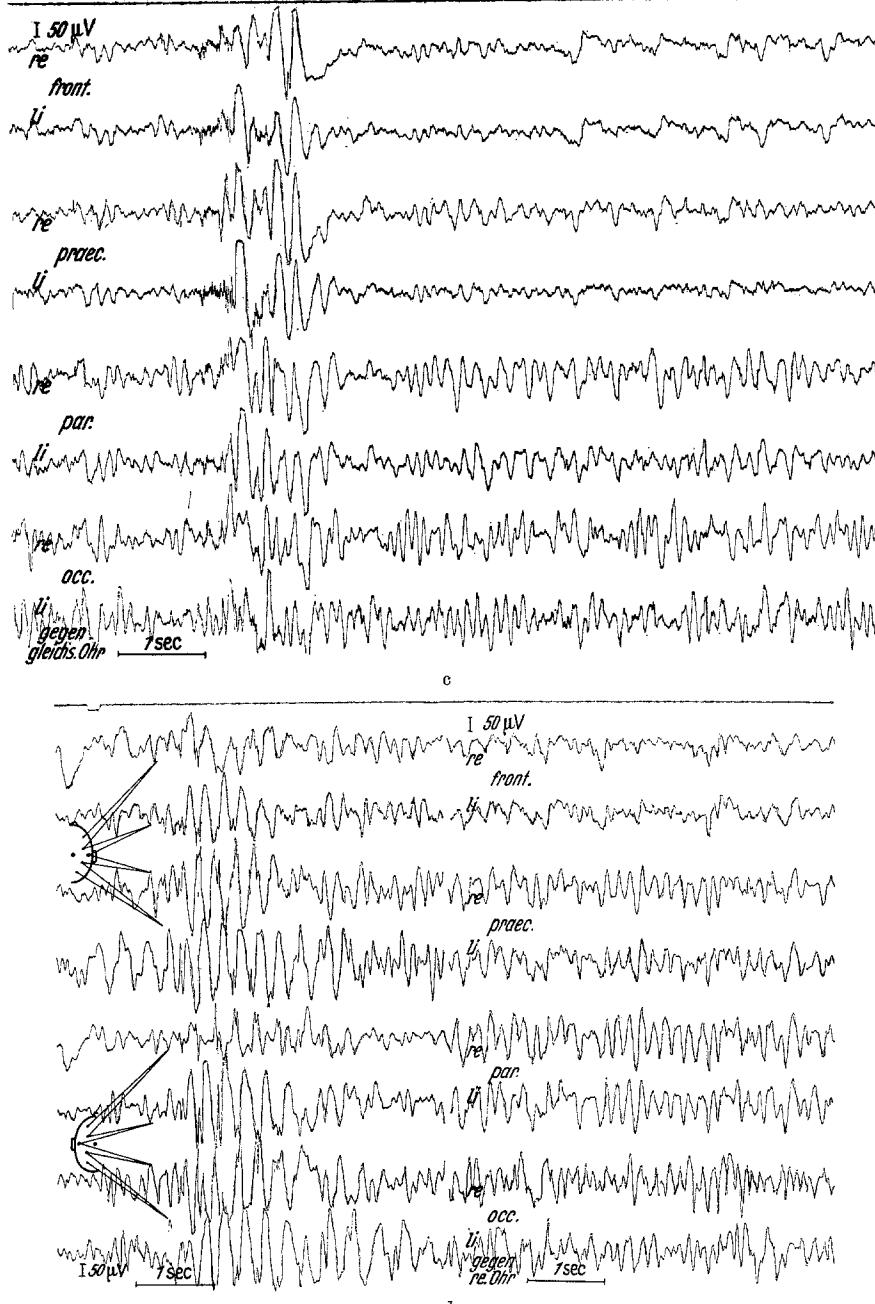


Abb. 4 a—d. EEG-Kurven von 4 Geschwistern, von denen 2 (b und d) an kurzen Absencen, zum Teil mit myoklonisch-astatischen Symptomen leiden. — Bei allen Kindern paroxysmal bilateral-synchrone spike wave. Besonders in den Kurven a, b und d auffallend rhythmisierte Theta-Aktivität. a S. G., 2 J. 5 Mon. alt, EEG-Nr. 1104/65; b G. G., 4 J. 5 Mon. alt, EEG-Nr. 946/65; c C. G., 6 J. 1 Mon. alt, EEG-Nr. 1099/65; d K. G., 9 J. 2 Mon. alt, EEG-Nr. 945/65

Zeichen einer Entwicklungsstörung vor Beginn der Epilepsie finden sich bei diesen Kindern auffallend häufig, wenn auch nicht statistisch signifikant öfter als im Restkollektiv (24% gegenüber 9% , $p > 0,05$). Im klinischen Bild sind bei diesen gemischten Epilepsien häufiger als bei Kindern mit nur kleinen Anfällen Herdzeichen festzustellen (37% gegenüber 7% , $p < 0,01$). In fast 30% der Fälle tritt im Verlauf des Anfallsleidens ein dementieller Verfall ein. Dabei entsteht zumindest der Eindruck, daß allein langdauernde Statuen von myoklonisch-astatischen Anfällen beim Kleinkind zu einer Demenz führen können, während dies für die Absence-Statuen älterer Kinder nicht bekannt ist. Bei 36% der Kinder — signifikant häufiger als bei anderen Verlaufsformen — besteht bei der letzten Untersuchung eine erhebliche Intelligenzminderung (Schulunfähigkeit oder Hilfsschulbedürftigkeit). Es findet sich hier also ein ganz anderes Bild als bei den Absence-Epilepsien des Schulalters (siehe S. 405).

Das EEG zeichnet sich bei den geschilderten Fällen durch einige Besonderheiten aus: Die spike wave-Paroxysmen sind in der Regel kurz, wenig klar gegliedert, die einzelnen spike wave-Komplexe deformiert, irregulär, ihre Frequenz niedriger als bei älteren Kindern (Abb. 4a—d). In 39% der Fälle (gegenüber nur 8% im Restkollektiv, $p < 0,05$) finden wir im Intervall-EEG abnorme Theta-Rhythmen, wie sie auch für andere Formen von frühkindlichen centrencephalen Epilepsien charakteristisch sind^{5,6,10}. Es wurden dabei nur sehr ausgeprägte Theta-Rhythmen gewertet. Die Theta-Rhythmen zeigen während der Kindheit eine Zunahme der Frequenz von $4—5/\text{sec}$ auf $6—7/\text{sec}$. Typische Veränderungen bieten die in Abb. 4a—d gezeigten Kurven von vier Geschwistern.

Die Therapie bereitet bei den frühkindlichen gemischten Epilepsien häufig große Schwierigkeiten. Succinimide und Oxazolidine sind oft unwirksam. Wir haben mehrfach Besserungen erst durch Anwendung von Nebennierenrindenhormonen bzw. ACTH erzielt.

Verlaufstyp B. 35 Patienten (14 Knaben, 21 Mädchen). Krankheitsbeginn mit Absencen. Die Abb. 3b zeigt deutlich, daß sich dieser Verlaufstyp wesentlich von dem zuvor besprochenen unterscheidet. Charakteristisch ist Krankheitsbeginn mit Absencen überwiegend im 5.—7. Lebensjahr. Das jüngste Kind unserer Serie mit eindeutigen, elektrencephalographisch gesicherten Absencen ist $1\frac{1}{4}$ Jahr alt. Auch in dieser Gruppe zeigt die Morbiditätskurve eine angedeutete Zweigipfligkeit. Sie fällt bis zum 9. Lebensjahr, um sich dann erneut zu einem Gipfel zu erheben. Diese um das 10. Lebensjahr herum erkrankten Kinder werden unten gesondert besprochen (siehe S. 407). — In der Mehrzahl der Fälle beginnt die Krankheit im sogenannten „Pyknolepsie-alter“. Im Gegensatz zum oben besprochenen Verlaufstyp sind Mädchen etwas (nicht signifikant) häufiger betroffen als Knaben. Die Krankheits-

bilder tragen zunächst überwiegend pyknoleptischen Charakter. Eine Kombination mit einem myoklonisch-astatischen Petit mal wird in dieser Gruppe nur einmal beobachtet. Zeichen einer primären Entwicklungsverzögerung finden sich im Gegensatz zum vorher besprochenen Verlaufstyp selten (einmal unter 35 Kindern). Die großen Anfälle folgen den Absencen überwiegend nach mehrjähriger Latenz mit einem deutlichen Maximum zwischen dem 9. und 15. Lebensjahr (83% jenseits des 8. Lebensjahres). Das Intervall zwischen Petit mal und Grand mal liegt zwischen wenigen Monaten und 14 Jahren. Gelegentlich wird die Bereitschaft zu großen Anfällen schon vor deren Manifestation an einer Ausgestaltung der Absencen durch Myoklonien deutlich. Die großen Anfälle zeigen häufig eine Bindung an die Aufwachperioden. Der Verlauf der Grand mal-Epilepsie ist in einem Teil der Fälle schwer. In 14 Fällen (30%) kommt es im Verlauf der Krankheit zu dementiellen Veränderungen. Über die mögliche sekundäre Entwicklung von Herdepilepsien wurde an anderer Stelle berichtet^{7,9}.

Da die Patienten mit fünf Ausnahmen erstmals nach Auftreten der großen Anfälle zur Untersuchung kamen, können wir über EEG-Befunde im Vorstadium des Grand mal wenig sagen. Polyspike wave und irreguläre rasche spike wave können offenbar als Zeichen einer vermehrten Grand mal-Bereitschaft gelten, wie auch FRIEDEL u. LEMPP u. a. feststellten. — Die EEG-Veränderungen der ausgeprägten Grand mal-Petit mal-Epilepsie des älteren Kindes und Jugendlichen sind genügend bekannt und bedürfen keiner eingehenden Schilderung. Hingewiesen sei lediglich auf die unter anderem von VON HEDENSTÖRM u. SCHORSCH beschriebenen Veränderungen des EEGs bei langdauernden, mit gehäuften großen Anfällen einhergehenden Krankheitsverläufen: Das Intervall-EEG wird unregelmäßiger und langsamer. Das spike wave-Muster verliert seine klare Gliederung, die Paroxysmen sind weniger scharf begrenzt. Vermehrt treten langsame deformierte und rasche spike wave mit zahlreichen spikes auf. Gelegentlich kann ein Bild entstehen, daß dem für das frühkindliche Petit mal typischen weitgehend gleicht. Bei centrencephalen Epilepsien des Erwachsenen tritt nach GÄNSHIRT eine solche Entdifferenzierung des EEGs nicht ein.

Die *Therapie* des geschilderten Verlaufstyps gestaltet sich insgesamt weniger schwierig als bei den frühkindlichen gemischten Epilepsien. Stets muß die Behandlung mit grand mal-wirksamen Medikamenten begonnen werden. Mittel der Wahl sind Barbiturate und Mylepsin. Besonders günstig ist nach PENIN und eigenen Erfahrungen das Maliasin. Die Absencen sprechen überwiegend gut auf Succinimide an.

b) Reine Petit mal-Epilepsien. 67 Kinder unseres Kollektivs (26 Knaben, 41 Mädchen) zeigen während des bisher beobachteten Krankheitsverlaufes nur Absencen. Dieses Krankengut stellt insofern eine Auslese

dar, als die Patienten mit 9 Ausnahmen regelmäßig und ausreichend antikonvulsiv behandelt wurden.

Das bedeutet bei den von uns verfolgten Richtlinien: Bei typischen Pyknolepsien mit regelmäßigem spike wave-Muster wird eine Therapie mit Succinimiden, bei deren Versagen mit Oxazolidinen, eingeleitet und in der Regel bis durch die Pubertät hindurch fortgeführt. Treten im Verlauf, z. B. in der Pubertät, im EEG unregelmäßige spike wave-Muster auf, wird auch bei fortbestehender Anfallsfreiheit zusätzlich ein grand mal-wirksames Medikament gegeben. — Bei Kindern, die bei Behandlungsbeginn im EEG unregelmäßige spike wave-Muster, Polyspike wave oder eine Photosensibilität zeigen, wird die Therapie mit einem grand mal-wirksamen Medikament (Mylepsin oder Maliasin) begonnen und ein Succinimid erst später dazugegeben. Die Therapie erfolgt auch in diesen Fällen unabhängig von einer etwa schon mehrjährigen Anfallsfreiheit bis durch die Pubertät hindurch.

Wir haben bis heute bei keinem Patienten, dessen Epilepsie mit Absencen begann und nach den geschilderten strengen Richtlinien behandelt wurde, eine sekundäre Grand mal-Komplikation beobachtet. Wir kommen damit zu dem Eindruck, daß eine sehr konsequente, gegebenenfalls eine Grand mal-Prophylaxe einschließende Behandlung ein sekundäres Grand mal verhüten kann. Einschränkend ist aber ausdrücklich zu bemerken, daß unsere Patienten bisher nicht alle das für das sekundäre Grand mal typische Manifestationsalter erreicht haben: Bei der letzten Untersuchung waren 27% der 67 Patienten 4—8 Jahre, 51% 9—15 Jahre und 22% 16—23 Jahre alt. Nur 73% der Fälle hatten also bei der letzten Untersuchung ein Alter erreicht, in dem bei den von uns beobachteten gemischten Epilepsien (siehe oben) die Morbiditätskurve für das sekundäre Grand mal ihr Maximum zeigt. Wie die Untersuchungen von KUHLO und früher schon BAMBERGER u. MATTHES zeigen, kann ein Grand mal aber noch nach dem 20. Lebensjahr auftreten.

Es ergibt sich aus dem Gesagten somit, daß wir über die Zahl der „potentiellen Grand mal-Fälle“ unter unseren reinen Petit mal-Epilepsien keine Aussage machen können, da es sich um ein ausgelesenes Krankengut handelt. Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit denen von früheren Autoren^{22,40,41} u. a. und neuerdings KUHLO ist deshalb nicht erlaubt.

Die Morbiditätskurve der 67 Kinder mit nur kleinen Anfällen zeigt ein ausgeprägtes Maximum zwischen dem 4. und 8. Lebensjahr (Abb. 5). Wie in den vorher besprochenen Gruppen (Abb. 1—3) findet sich ein zweites angedeutetes Maximum in der Pubertät. Im 5.—7. Lebensjahr besteht eine signifikante Mädchenwendigkeit des Symptoms (22 Mädchen, 6 Knaben, $p < 0,01$). — Die Erkrankung verläuft bei den Kindern dieser Gruppe mit wenigen Ausnahmen unter dem Bild der klassischen Pyknolepsie. Es findet sich bei diesen Kindern auch das immer wieder genannte gute intellektuelle Niveau. Nur 3 Patienten sind hilfsschulbedürftig (5,4%, signifikant weniger als in der Gruppe der frühkindlichen Grand mal-Petit mal-Epilepsien). Lediglich bei einem Patienten wurden die Absencen von einem myoklonisch-astatischen Petit mal eingeleitet. — Das EEG zeigt in der Regel das klassische spike wave-Muster, nur bei 6 Kindern wurde eine abnorme Rhythmisierung beobachtet (signifikant seltener als bei Kindern mit einer frühkindlichen Petit mal-Grand mal-Epilepsie). Es wird noch darauf zurückzukommen

sein, daß diese Fälle wahrscheinlich in die Gruppe der frühkindlichen Epilepsien einzuordnen sind, auch wenn ein Grand mal nicht auftrat (siehe S. 410).

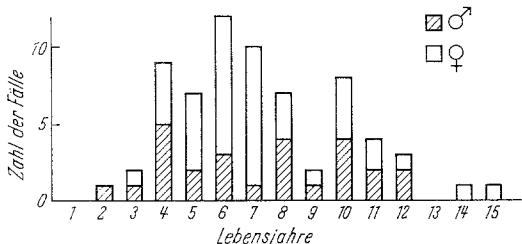


Abb. 5. Erkrankungsalter bei 67 Kindern mit ausschließlich kleinen Anfällen

c) Absence-Epilepsien und Absence-Grand mal-Epilepsien der Präpubertät und Pubertät. Eine Sonderstellung nimmt in unserem Kollektiv eine Gruppe von Kindern ein, bei denen die Krankheit jenseits des 9. Lebensjahres mit großen oder kleinen Anfällen begann. In den nach verschiedenen Kriterien aufgestellten Morbiditätskurven (Abb. 1–3 und 5) grenzen sich diese Fälle deutlich vom Restkollektiv ab. Im Gegensatz zu den bereits besprochenen Verlaufsformen betrifft diese Krankheitsform Knaben und Mädchen zu gleichen Teilen (15 Knaben, 19 Mädchen). Im EEG sieht man das typische spike wave-Muster, häufig auch Polyspike wave und irreguläre rasche spike wave. Die für in früher Kindheit erkrankten Fälle typischen abnormen Theta-Rhythmen fehlen.

Wir fassen in dieser Gruppe 34 Kinder zusammen (15 Knaben, 19 Mädchen): Beginnt die Epilepsie mit Absencen (9mal), so folgen die großen Anfälle meistens bald, jedenfalls noch während der Pubertät. Erkranken die Kinder mit Grand mal (8mal), so treten Absencen meist rasch hinzu (Abb. 3a), oft provoziert durch die Therapie der großen Anfälle. — 17 Kinder boten nur Absencen. Diese Patienten wurden mit nur 3 Ausnahmen frühzeitig und regelmäßig unter Einschluß einer Grand mal-Prophylaxe behandelt, so daß über die Zahl der zu großen Anfällen disponierten Fälle nichts gesagt werden kann.

Die Absencen treten bei Kindern mit nur kleinen Anfällen überwiegend pyknoleptisch auf, bei Patienten mit großen Anfällen dagegen nur zeitweise gehäuft, oft nur vereinzelt oder zykloleptisch.

In 6 von 17 Fällen mit Grand mal wurde keine ausreichende Therapie durchgeführt. Die Krankheit verlief bei diesen Kindern mit gehäuften, überwiegend an die Aufwachperioden gebundenen großen Anfällen und führte zu einem dementiellen Verfall, sekundären psychomotorischen Anfallssymptomen, zum Teil Anstaltsbedürftigkeit.

Für die *Therapie* der Absence-Grand mal-Epilepsie der Präpubertät und Pubertät ist zu beachten, daß wegen der großen Bereitschaft zu großen Anfällen in jedem Fall mit einem grand mal-wirksamen Medikament begonnen werden sollte.

C. Besprechung der Ergebnisse

Die Aufgabe der vorliegenden Untersuchung war es, anhand von klinischen und elektrencephalographischen Verlaufsbeobachtungen bei 149 Kindern, die zu irgendeinem Zeitpunkt ihres epileptischen Leidens Absencen boten, Gesichtspunkte zur Nosologie der durch diese Anfallsform ausgestalteten Epilepsien zu gewinnen.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß die durch bilateral-synchrone spike wave gekennzeichnete Abscense keineswegs ein für eine bestimmte Verlaufsform der Epilepsie charakteristisches Symptom darstellt, sondern lediglich als eine altersgebundene epileptische Reaktionsform anzusehen ist. Die Abscence steht in einer Reihe mit den anderen Formen centrencephaler kleiner Anfälle — den myoklonisch-astatischen Anfällen des Kleinkindes und den myoklonischen Anfällen des Jugendlichen (Impulsiv-Petit mal nach JANZ). Die Zusammengehörigkeit dieser altersgebundenen Anfallstypen wird erneut an Zwischenformen deutlich, die durch Symptomfragmente verschiedener Anfallsformen gekennzeichnet sind, z. B. Absencen mit Tonusverlust, Absencen mit Myoklonien und andere. Die Art des Anfallstyps ist dabei entscheidend geprägt von der jeweiligen Leistungsstufe des reifenden Gehirns (JANZ). Die pathophysiologische Zusammengehörigkeit der klinischen Reaktionsarten wird darüber hinaus deutlich in der Kontinuität der bioelektrischen Phänomene von den irregularen spike wave des Kleinkindes bis zu den straff gegliederten Entladungsformen des älteren Kindes. Es sei erneut betont, daß die Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe des Säuglings mit dem charakteristischen EEG-Muster der Hypsarrhythmie nicht in den geschilderten Komplex hineingehören⁵.

Bei unseren Untersuchungen gruppierten wir das Kollektiv von 149 Fällen zunächst nach Erkrankungsalter und initialen Anfallsformen, da sich ein solches Vorgehen aufgrund der auffallenden entsprechenden Verteilungskurve anbot. Es war keineswegs zu erwarten, daß bei einer Gruppierung nach so wenigen Gesichtspunkten auch bezüglich weiterer Merkmale vollständig einheitliche Teilkollektive resultieren würden. Insgesamt unterscheiden sich die gefundenen Gruppen aber doch so wesentlich, daß sie als differente Verlaufstypen einander gegenübergestellt werden können. Sie seien im folgenden hinsichtlich ihrer wesentlichen Charakteristica zusammenfassend kurz skizziert:

I. Frühinfantile Grand mal-Petit mal-Epilepsie

Ihre Kennzeichen sind: Erkrankungsbeginn in den ersten 5 Lebensjahren mit großen Anfällen, hoch signifikante Knabenwendigkeit. Meistens während des ganzen Krankheitsverlaufes konstante Grand mal-Bereitschaft. Häufig Kombination mit myoklonisch-astatischen Auffällen. In der Mehrzahl der Fälle nicht pyknoleptisches, sondern spanioleptisches ($\sigma\pi\alpha\nu\iota\varsigma$ = selten) Auftreten der Absencen. Oft Zeichen einer primären Hirnschädigung, bei häufigen Anfällen rascher dementieller Verfall. Schlechtes Ansprechen auf die übliche Grand mal- und Petit mal-Therapie. Im EEG irreguläre deformierte spike wave und im Intervall häufig abnorme Theta-Rhythmen.

Der geschilderte Verlaufstyp ist als Sonderform der frühkindlichen centrencephalen Epilepsie anzusehen: Hierher gehörig sind weiter das myoklonisch-astatische Petit mal, das fast regelmäßig mit großen Anfällen einhergeht, und dazu eine große Gruppe von Grand mal-Epilepsien des Kleinkindesalters, die zum Teil unter dem Bild von sogenannten Fieberkrämpfen verlaufen¹⁰. Für alle diese Formen sind der frühe Erkrankungsbeginn, die ausgeprägte Knabenwendigkeit, ein EEG mit irregulären spike wave und oft einer abnormen Rhythmisierung charakteristisch.

II. Spätinfantile Absence- und Absence-Grand mal-Epilepsie

Wir fassen in dieser Gruppe Fälle mit und ohne sekundäre Grand mal-Komplikationen zusammen:

a) Erkrankungsbeginn überwiegend im 5.—7. Lebensjahr unter dem Bild meistens *pyknoleptisch* auftretender Absencen. Im Gegensatz zur vorgenannten Gruppe sind Mädchen etwas häufiger betroffen als Knaben (nicht signifikant). In der Präpubertät oder Pubertät, vereinzelt später, Komplikation des Petit mal durch große Anfälle centrencephalen Typs. Nur selten primäre ausgeprägte Hirnschäden, aber im Gefolge des Grand mal häufig sekundärer dementieller Verfall und unter Umständen Wandlung des klinischen Bildes in Richtung auf eine psychomotorische Epilepsie^{9,22a,38,43} u. a. Im EEG zunächst typische bilaterale-synchrone spike wave, bei schwerem Krankheitsverlauf gelegentlich Entdifferenzierung des Entladungstyps im Sinne einer Regression auf frühkindliche, wenig gegliederte Formen der centrencephalen Krampfaktivität. Abnorme Theta-Rhythmisierung kommt nur vereinzelt vor.

b) Die reinen Absence-Epilepsien bereiten in der Einordnung gewisse Schwierigkeiten, da sie bis auf wenige Ausnahmen regelmäßig behandelt wurden, und somit über eine eventuelle Grand mal-Bereitschaft nichts Sichereres gesagt werden kann. Die Kerngruppe bilden Fälle mit Erkrankungsbeginn zwischen dem 4. und 8. Lebensjahr unter dem Bild einer *Pyknolepsie*. Im 5.—7. Lebensjahr signifikante Mädchen-

wendigkeit. Seltene Zeichen einer primären Hirnschädigung. Überwiegend gute intellektuelle Leistungsfähigkeit. Im EEG das typische Bild regelmäßiger spike wave. Abnorme Theta-Rhythmisierung nur vereinzelt und ausschließlich bei Erkrankungsbeginn im frühen Kindesalter.

III. Juvenile Absence-Epilepsie und Absence-Grand mal-Epilepsie

Erkrankungsbeginn in der Präpubertät oder Pubertät. Keine signifikante Geschlechtsgebundenheit, Krankheitsbeginn mit Petit mal oder Grand mal. Die Erkrankung kann auch allein mit kleinen Anfällen einhergehen. Die Absencen treten dann pyknoleptisch auf, bei Kombinationen mit Grand mal zykloleptisch oder spanioleptisch ($\sigma\tau\alpha\nu\iota\varsigma$ = selten). Grand mal-Verlauf unter dem Bild einer Aufwach-Epilepsie häufig schwer mit der Möglichkeit einer Entdifferenzierung im Sinne einer sekundären Fokalisierung der Epilepsie.

Die im vorstehenden getroffene Klassifizierung der mit Absencen einhergehenden Epilepsien basiert lediglich auf statistischen Zuordnungen von einigen wenigen Merkmalen. So sind Überschneidungen der einzelnen Gruppen zu erwarten und offenbar auch vorhanden. Wir finden z. B. unter den sogenannten reinen Absence-Epilepsien Fälle, die trotz fehlender großer Anfälle nach dem frühen Erkrankungsalter, dem überwiegend männlichen Geschlecht, der häufigen Kombination mit myoklonisch-astatischen Anfällen und aufgrund des EEGs mit den sehr charakteristischen abnormen Theta-Rhythmen der frühkindlichen Grand mal-Petit mal-Epilepsie eher zugehörig erscheinen als den überwiegend pyknoleptisch verlaufenden Absence-Epilepsien des Schulalters. Solche Unschärfen der Klassifizierung sind notwendig dadurch bedingt, daß für den einzelnen Krankheitstyp *spezifische* Kennzeichen noch nicht zu definieren sind. Bei dem Bemühen, solche Kriterien aufzudecken, erhebt sich die Frage, welche Faktoren für das unterschiedliche klinische und zum Teil auch bioelektrische Gepräge verantwortlich sein könnten.

Der Verlauf epileptischer Erkrankungen wird von einem ganzen Komplex verschiedener Faktoren bestimmt. Dieser Komplex läßt sich — wie dies früher von BUMKE, FOERSTER, JANZEN u. a. formuliert wurde — im wesentlichen auflösen in *endogene Faktoren*, d. h. Krampfbereitschaft oder ererbte konstitutionelle Disposition, und *exogene Momente*, also irritative Noxe (FOERSTER) oder anatomischer Organbefall, und schließlich die große Gruppe allgemeiner extracerebraler krampfauslösender Faktoren. Für die kindliche Epilepsie kommt ein weiterer wesentlicher Faktor hinzu — die jeweilige *Reifungsstufe des Gehirnes*. Sie beeinflußt als ein variables Moment nicht nur die Symptomatik, sondern auch den Verlauf kindlicher Epilepsien tiefgreifend (JANZ). Aus dem Zusammenwirken der genannten Faktoren, aus den im Laufe des Wachstums

wechselnden Beziehungen, in denen die einzelnen Wirkungsmomente zueinander stehen, ergibt sich das Bedingungsgefüge des epileptischen Krankheitsverlaufes.

Für den zur Rede stehenden Komplex von Krankheitsbildern ist zunächst die enge Korrelation zwischen Alter der Patienten zu Krankheitsbeginn und initialer Symptomatik und Verlaufsrichtung auffallend. Bei summarischer Betrachtung sehen wir eine in Abhängigkeit vom Lebensalter phasenhaft wechselnde Bereitschaft zum Grand mal: eine frühkindliche Periode, in der die Krankheitsverläufe durch große Anfälle bestimmt sind, und andererseits die Präpubertäts- und Pubertätsphase. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von HERTOFT sowie KJØRBOE zeichnet sich in unserem Krankengut die vermehrte Grand mal-Bereitschaft der Entwicklungsperiode sehr deutlich ab. Sie könnte mit der Umstellung des Hormonhaushaltes in Zusammenhang gebracht werden, ohne daß im einzelnen genauere Vorstellungen bestehen. Die besondere Neigung zu großen Anfällen in der Kleinkinderzeit ist aus anderen Bereichen der kindlichen Krampfleiden bekannt: Die Morbiditätskurve der sogenannten Fieberkrämpfe, die nach eigenen Untersuchungen sehr viel häufiger als bisher angenommen auf einer vermehrten Krampfbereitschaft epileptischen, und zwar centrencephalen Charakters beruhen, zeigt ihren ausgeprägten Gipfel in dieser Altersklasse. Ebenso liegt das Prädilektionsalter für eine große Zahl frühkindlicher Grand mal-Epilepsien centrencephalen Typs in diesem Bereich.

Zwischen diesen beiden Phasen betonter Grand mal-Bereitschaft ist eine Periode eingeschaltet, in der als Anfallstyp die Absence prävaliert.

Diese bei summarischer Betrachtung des Gesamtkollektivs offensichtlichen Beziehungen finden auch im Verlauf des Einzelfalles ihren Ausdruck derart, daß z. B. bei Patienten mit einem reinen pyknoleptischen Absence-Leiden in der Pubertät große Anfälle hinzutreten. Ob auch die frühkindlichen Grand mal-Petit mal-Epilepsien in der Pubertät vermehrt grand mal-gefährdet sind, vermögen wir nicht zu beurteilen, da einerseits die Beobachtungszeiten zum Teil noch zu kurz sind, zum anderen die Therapie sich in unübersehbarer Weise auf den Verlauf auswirkt.

Neben der Korrelation mit dem Lebensalter ist die Geschlechtsgebundenheit der verschiedenen Verlaufsformen besonders auffallend. Die Petit mal-Grand mal-Epilepsien des Kleinkindes betreffen überwiegend Knaben, die pyknoleptischen Absencen des Schulalters — und nur diese! — überwiegend Mädchen. Die Ursache dieser Erscheinung ist unklar. Es finden sich keine verwertbaren Hinweise darauf, daß die immer wieder angenommene vermehrte Empfänglichkeit von Knaben gegenüber exogenen Schadensmechanismen in der ersten Lebenszeit (PFAUNDLER) die Ursache sein könnte. Zweifellos sind organische

Cerebralschäden für Symptomatik und Verlauf der geschilderten Epilepsieformen von Bedeutung. Sie vermögen das Bild in jeweils charakteristischer Weise zu prägen (Herdsymptome, Kombination centrencephaler Anfälle mit fokalen usw.), für die der getroffenen nosologischen Klassifizierung zugrunde liegenden Verlaufseigentümlichkeit scheinen sie aber von untergeordneter Bedeutung zu sein.

Nach dem Gesagten erscheint es als sehr fraglich, daß die geschilderten unterschiedlichen Verlaufstypen allein als alters- und geschlechtsgebundene Modifikationen eines pathogenetisch einheitlichen Geschehens zu verstehen sind. Es ergibt sich vielmehr die Frage, ob und in wieweit endogene Momente, also eine ererbte spezifische Disposition, für das unterschiedliche Verlaufs bild der Absence-Epilepsien von Bedeutung sind.

Wir wissen seit den Untersuchungen von METRAKOS u. METRAKOS, daß dem centrencephalen Reaktionstyp ein — wahrscheinlich autosomal dominant vererbter — genetischer Faktor zugrunde liegt.

Manches spricht dafür, daß dieses für die centrencephale Krampfbereitschaft verantwortliche genetische Moment nicht einheitlicher Natur ist. So haben wir bisher in den Familien unserer Kranken nur jeweils Krankheitsformen gleichen Charakters gefunden, niemals aber bisher z. B. eine typische Pyknolepsie und eine frühkindliche Petit mal-Grand mal-Epilepsie zusammen. Auch bei der häufigen frühkindlichen Grand mal-Epilepsie centrencephalen Typs haben wir bisher keine spätaufgetretenen pyknoleptischen oder juvenilen Absence-Epilepsien eruieren können. Vor allem aber bestärken die bisherigen elektrencephalographischen Untersuchungen von Angehörigen unserer Kranken in der *Vermutung*, daß jedenfalls die frühkindlichen centrencephalen Grand mal- und Petit mal-Epilepsien und andererseits die Absence-Epilepsien des älteren Kindes genetisch differente Formen des centrencephalen epileptischen Reaktionstyps sein könnten.

Es wird die Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, die verschiedenen Formen centrencephaler Epilepsien des Kindesalters schärfer gegenüber einander abzugrenzen, d. h. nach Kriterien zu suchen, die in jedem einzelnen Fall objektivierbar sind und krankheitsspezifischen Charakter haben. Der Weg scheint uns in einer Verfeinerung der EEG-Diagnostik und einer differenzierteren genetischen Bearbeitung des Fragenkomplexes zu liegen. Für ein solches Vorgehen dürften die vorgelegten Untersuchungen eine brauchbare Arbeitshypothese sein.

Zusammenfassung

Anhand von klinischen und elektrencephalographischen Verlaufsbeobachtungen bei 149 Kindern, die zu irgendeinem Zeitpunkt ihres epileptischen Leidens Absencen boten, wird die Nosologie der durch diese

Anfallsform ausgestalteten Epilepsien untersucht. Es werden folgende Verlaufsformen unterschieden:

1. Frühinfantile Petit mal-Grand mal-Epilepsien. Sie sind den anderen frühkindlichen centrencephalen Epilepsien, dem myoklonisch-astattischen Petit mal und dem Grand mal centrencephalen Charakters zuzuordnen.

2. Spätauf infantile Absence-Epilepsien (Pyknolepsie) und Absence-Grand mal-Epilepsien. Über die Häufigkeit einer sekundären Grand mal-Komplikation der Pyknolepsie kann dabei keine Aussage gemacht werden, da die Krankheitsverläufe in dieser Gruppe durch eine früh einsetzende, regelmäßige, oft eine Grand mal-Prophylaxe einschließende Therapie beeinflußt sind. In diesem Punkt ist ein Vergleich unserer Ergebnisse mit denen anderer Autoren nicht möglich.

3. Juvenile Absence- und Absence-Grand mal-Epilepsien.

Die verschiedenen Verlaufsformen unterscheiden sich hinsichtlich Erkrankungsalter, Geschlechtsgebundenheit, Häufigkeit organischer Hirnschäden, bestimmter EEG-Veränderungen wie vor allem abnormer Rhythmisierungen, Verlaufstendenz des Leidens und anderes.

Es wird vermutet, daß die verschiedenen Verlaufsformen der Absence-Epilepsien nicht nur alters- und geschlechtsgebundene Modifikationen eines pathophysiologisch einheitlichen Geschehens sind, sondern daß auch unterschiedliche genetische Faktoren von Bedeutung sein könnten.

Literatur

- ¹ BAMBERGER, Ph., u. A. MATTHES: Anfälle im Kindesalter. Basel u. New York: S. Karger 1959.
- ² BRIDGE, E. M.: Epilepsy and convulsive disorders in children. Inc. New York, Toronto, London: McGraw-Hill Book Comp. 1949.
- ³ CHURCHILL, J. A.: The relationship of epilepsy to breech delivery. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **11**, 1–12 (1959).
- ⁴ CURRIER, R. D., K. A. KOOR, and L. J. SAIDMAN: Prognosis of "pure" Petit mal. *Neurology* (Minneapolis) **13**, 959–967 (1963).
- ⁵ DOOSE, H.: Zur Nosologie der Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **206**, 28–48 (1964).
- ⁶ — Das akinetische Petit mal. I. u. II. Mitteilung. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **205**, 625–636, 637–654 (1964).
- ⁷ — Verlaufsformen der kindlichen Epilepsie. Referat auf der Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Kinderheilk., Kiel 1965.
- ⁸ —, u. D. SCHEFFNER: Maschinelle Dokumentation von klinischen und EEG-Befunden in einer Anfallsambulanz. *Method. Inform. Med.* **1**, 62–64 (1962).
- ⁹ — — Über die Beziehungen zwischen Absencen, psychomotorischen und fokalen Anfällen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **206**, 504–524 (1965).
- ¹⁰ — C. E. PETERSEN u. E. VÖLZKE: Fieberkrämpfe und Epilepsie. Vortrag, Tagung der deutschen Sektion der internat. Liga gegen Epilepsie, Bonn 1965.
- ¹¹ FISCHGOLD, H., and MME ARFEL-CAPDEVIELLE: Modifications en respiratoires dans les paroxysmes épileptiques. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **7**, 165 (1955).

- ¹² FOERSTER, O.: Die Pathogenese der epileptischen Krampfanfälle. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **94**, 15—53 (1926).
- ¹³ FRIEDEL, B., u. R. LEMPP: Grand-mal-Provokation bei der Behandlung kindlicher Petit-mal mit Oxazolidinen oder Succinimiden und ihre therapeutischen Konsequenzen. *Z. Kinderheilk.* **87**, 42—51 (1962).
- ¹⁴ GÄNSHIRT, H., u. H. SCHMID: Häufigkeit und klinische Bedeutung der spike-wave bei Epileptikern jenseits des 30. Lebensjahres. Vortrag auf der gemeinsamen Tagung der deutschen, österreichischen und schweizerischen EEG-Gesellschaften und der Sektionen der internat. Liga gegen Epilepsie, Zürich 1963.
- ¹⁵ GARSCHE, R.: Die zerebralen kleinen Anfälle des Kindes. *Ergebn. inn. Med.* **9**, 228—281 (1958).
- ¹⁶ GASTAUT, H., J. FAIDHERBE et J. ROGER: Cinq observations d'évolution inhabituelle du syndrome hémiconvulsions-hémiplégie-épilepsie (syndrome HHE) chez l'enfant. *Acta neurol. belg.* **62**, 177—192 (1962).
- ¹⁷ — W. F. CAVENESS, H. LANDOLT, A. M. LORENTZ DE HAAS, F. L. McNAUGHTON, O. MAGNUS, J. K. MERLIS, D. A. POND, J. RADERMECKER, and W. STORM VAN LEEUWEN: A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia* IV, **5**, 297—306 (1965).
- ¹⁸ HEDENSTRÖM, I. von, u. G. SCHORSCH: Atypische Hirnstrombilder bei epileptischen Anfällen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **196**, 627—646 (1958).
- ¹⁹ HERTOFT, P.: The clinical, electroencephalographic and social prognosis in Petit mal epilepsy. *Epilepsia* IV, **4**, 298—314 (1963).
- ²⁰ — L. LEINØE, and H. SIMONSEN: Etiological factors of cryptogenic epilepsy, especially the importance of mothers age. *Acta psychiat. (Kbh.)* **33**, 296 (1958).
- ²¹ HESS, R.: Verlaufsuntersuchungen über Anfälle und EEG bei kindlichen Epilepsien. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **197**, 568—593 (1958).
- ²² JANZ, D.: Die klinische Stellung der Pyknolepsie. *Dtsch. med. Wschr.* **80**, 1392 bis 1400 (1955).
- ^{22a} — Verlaufsgestalten idiopathischer Epilepsien. *Nervenarzt* **34**, 333—338 (1963).
- ²³ JANZEN, R.: Klinik und Pathogenese des zerebralen Anfallsgeschehens. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1950**, 4—24.
- ²⁴ JOHNSON, L. C., and R. A. DAVIDOFF: Autonomic changes during paroxysmal EEG activity. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **17**, 25—35 (1964).
- ²⁵ JUNG, R.: Über vegetative Reaktionen und Hemmungswirkung von Sinnesreizen im kleinen epileptischen Anfall. *Nervenarzt* **12**, 169—185 (1939).
- ²⁶ — Correlation of bioelectrical and autonomic phenomena with alterations of consciousness and arousal in man. In: *Brain mechanismus and consciousness* (ed.) J. DELAFRESNAYE, pp. 310—344. Oxford: Blackwell 1954.
- ²⁷ — Blocking of petit-mal attacks by sensory arousal and inhibition of attacks by an active change in attention during the epileptic aura. *Epilepsia* IV, **3**, 435—437 (1962).
- ²⁸ KIØRBOE, E.: The prognosis of epilepsy. *Acta psychiat. scand.* **36**, Suppl. 150, 166—178 (1961).
- ²⁹ KREINDLER, A., R. BROSTEANO, and I. POILICI: Vegetative manifestations during petit mal attacks. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **9**, 563 (1957).
- ^{29a} KUHLO, W.: Katamnestische Untersuchungen zur Pyknolepsie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **207**, 254 (1965).
- ³⁰ LEHMANN, H. J.: Präparoxysmale Weckreaktion bei pyknoleptischen Absencen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **204**, 417—426 (1963).

- ³¹ LENNOX, W. G.: Petit mal-epilepsis and their treatment with tridione. *J. Amer. med. Ass.* **129**, 1069—1074 (1945).
- ³² — Epilepsy and related disorders. Boston, Mass.: Little, Brown and Comp. 1960.
- ³³ —, and J. P. DAVIS: Clinical correlates of the fast and the slow spike-wave electroencephalogram. *Pediatrics* **5**, 626—644 (1950).
- ³⁴ MATTHES, A.: Persönliche Mitteilung (1965).
- ³⁵ METRAKOS, J. D., and K. METRAKOS: Genetics of convulsive disorders. I. Introduction, problems, methods, and base lines. *Neurology (Minneap.)* **10**, 228—240 (1960).
- ³⁶ METRAKOS, K., and J. D. METRAKOS: Genetics of convulsive disorders. II. Genetic and electroencephalographic studies in centrencephalic epilepsy. *Neurology (Minneap.)* **11**, 474—483 (1961).
- ³⁷ —, and J. D. METRAKOS: Is the centrencephalic EEG inherited as a dominant? *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **13**, 289 (1961).
- ³⁸ NEIMANIS, G.: Klinische und morphologische Befunde bei 4 Fällen von psychomotorischer Epilepsie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **183**, 258—267 (1962).
- ³⁹ O'BRIEN, J. L., E. S. GOLDENSOHN, and F. A. HOEFER: Electroencephalographic abnormalities in addition to bilaterally synchronous 3 per second spike and wave activity in petit mal. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **11**, 747—761 (1958).
- ⁴⁰ PAAL, G.: Katastatische Untersuchungen und EEG bei Pyknolepsie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **196**, 48 (1957).
- ⁴¹ PACHE, H. D.: Zum Krankheitsbild der kindlichen Pyknolepsie. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1950**.
- ⁴² PENIN, H.: Wirkung und Indikation eines neuen Antiepilepticums. *Dtsch. med. Wschr.* **89**, 1683—1690 (1964).
- ⁴³ RABE, F.: Zum Wechsel des Anfallscharakters kleiner epileptischer Anfälle während des Krankheitsverlaufes. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **182**, 201 (1961).
- ⁴⁴ ROBIN, A.: Le démembrément des pycnolepsies de l'enfance et de l'adolescence. *Acta neurol. belg.* **60**, 881—893 (1960).
- ⁴⁵ ROSENTHAL, C.: Die gehäuftten kleinen Anfälle des Kindesalters (Pyknolepsie). *Ergebn. inn. Med.* **48**, 77—124 (1935).
- ⁴⁶ SCHRADER, U.: Krankheitsverläufe bei nicht unter Kontrolle stehenden epileptischen Kindern. Dissertation, Kiel (in Vorbereitung).
- ⁴⁷ SCHWAB, R. S.: Method of measuring consciousness in attacks of petit mal epilepsy. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **41**, 215—217 (1941).

Dozent Dr. H. DOOSE,
Universitäts-Kinderklinik, 23 Kiel-Hassee, Fröbelstr. 15/17