

Fieberkrämpfe und Epilepsie

II. Elektrencephalographische Verlaufsuntersuchungen bei sogenannten Fieber- oder Infektkrämpfen*

H. DOOSE, E. VÖLZKE, C. E. PETERSEN und E. HERZBERGER **

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

Eingegangen am 2. August 1966

Für die Differentialdiagnose und prognostische Beurteilung der sogenannten Fieber- oder Infektkrämpfe hat sich das EEG als wichtiges Hilfsmittel erwiesen. In den letzten 15 Jahren wurde eine größere Zahl von Untersuchungen an zum Teil umfangreichen Kollektiven publiziert [1, 3, 5, 13—15, 19—21, 24, 26, 35]. Die Ergebnisse der einzelnen Autoren variieren je nach Zusammensetzung der Kollektive und Häufigkeit der Untersuchungen zum Teil erheblich. In folgenden Punkten stimmen die Ergebnisse aber weitgehend überein: Ein normales oder sich nach dem Fieberkrampf rasch normalisierendes EEG scheint eine günstige Voraussage zu erlauben. Verzögerte Rückbildung von diffusen Veränderungen, Herdbefunde sowie Krampfaktivität lassen eine ungünstige Entwicklung befürchten. Diese statistisch gewonnenen Kriterien bestätigen sich offenbar in der klinischen Praxis, soweit eine Beurteilung heute schon möglich ist.

Relativ wenig hat die Elektrencephalographie dagegen bis heute zur Klärung der Pathogenese der Infektkrämpfe und spezieller Probleme ihrer nosologischen Beziehungen zu den verschiedenen Epilepsieformen beigetragen. Dies mag daran liegen, daß die bisherigen EEG-Untersuchungen jeweils nur wenige Ableitungen im Einzelfall betrafen und nur selten systematische Verlaufsuntersuchungen über längere Zeitschnitte mit häufigen Ableitungen durchgeführt wurden. Die Aufgabe der vorliegenden Untersuchung ist es, aus der Analyse der EEG-Befunde und Verläufe von 576 Kindern neue Gesichtspunkte zur Nosologie der Infektkrämpfe zu gewinnen. Die klinischen Befunde des Kollektivs wurden in einer vorhergehenden Mitteilung dargestellt [9].

A. Krankengut und Methode

Das Krankengut umfaßt 576 Kinder (324 Knaben, 252 Mädchen). Bezüglich Einzelheiten der Beobachtungszeiten, des Erkrankungsalters, des Alters der Kinder bei der letzten Untersuchung usw. sei auf die vorausgehende Mitteilung verwiesen [9].

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

** Unter technischer Assistenz von Frau LANGE-FUCHS und Fräulein M. WANNER, denen an dieser Stelle besonders gedankt sei.

Die elektrencephalographischen Untersuchungen stützen sich auf 1901 Kurven. Die Ableitungen wurden mit einem Schwarzer-8-Kanal-Gerät in bipolaren Reihenableitungen, bipolaren Dreiecksableitungen sowie Ableitungen gegen die Ohren als Bezugselektrode vorgenommen.

Die statistische Auswertung der EEG-Befunde erfolgte mittels IBM-Karten durch die Sortiermaschine und anhand von Maschinentabellen. Für besondere Fragestellungen wurden maschinell Summenkarten hergestellt. Als Grundlage der Dokumentation diente ein Schlüsselsystem nach dem von uns früher mitgeteilten Prinzip [10].

Es erwies sich als notwendig, für eine sinnvolle Bearbeitung der Ergebnisse ein spezielles Bewertungssystem zu erarbeiten, das wir an anderer Stelle ausführlich besprochen haben [8]. Es wird hier deshalb nur kurz referiert:

Die Aussagefähigkeit der einzelnen EEG-Ableitung ist bekanntlich durch vielfache Unsicherheitsmomente belastet. Wir versuchten, diese Faktoren rechnerisch jedenfalls approximativ zu erfassen: Will man die Häufigkeit eines EEG-Merkmales in einem Kollektiv möglichst genau bestimmen, so ist zunächst festzustellen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, daß dieses Merkmal mit nur einer einzigen Ableitung erfaßt wird. Bei nicht altersgebundenen Merkmalen kann man folgendermaßen vorgehen: sämtliche EEG-Befunde der für dieses Merkmal einmal oder mehrfach positiven Fälle werden zusammengefaßt und der Prozentsatz der positiven Ableitungen bestimmt. Unter Berücksichtigung der mittels Binomialverteilung errechneten Vertrauengrenzen wird dann die Zahl der Ableitungen bestimmt, die nötig ist, um mit z.B. 95%iger Wahrscheinlichkeit das Merkmal aufzufinden oder auszuschließen. Liegt eine ausreichende Zahl von Ableitungen nicht vor, so kann der Patient bei der Auswertung nicht berücksichtigt, jedenfalls nicht als negativ eingestuft werden.

Bei altersgebundenen Merkmalen (z.B. spike wave) wird nach dem gleichen Prinzip getrennt für die verschiedenen Altersgruppen verfahren. Das Material ist dabei sinnvoll zu klassieren. Die Altersklassen sollten nicht weniger als 40 Befunde umfassen.

Verfährt man in dieser Art, so erhält jedes EEG eine Reihe von Faktoren, die besagen, wie hoch der Aussagewert bezüglich der verschiedenen Merkmale ist.

Weitere Einzelheiten des Vorgehens und die Möglichkeiten, seine Grundlagen zu überprüfen, wurden an anderer Stelle besprochen [8].

B. Ergebnisse

Die statistische Auswertung unserer EEG-Befunde betrifft vor allem fünf Merkmale bzw. Merkmalsgruppen und ihre Kombinationen: Bilateral-synchrone spike wave verschiedenen Typs, bioccipitale rhythmische

Theta- und Delta-Wellen, sogenannte abnorme parietale Theta-Rhythmen sowie fokale spikes und sharp waves. Bei bestimmten Fragestellungen wurden außerdem Herde mit langsamem Wellen, Seitenasymmetrien und fokale Veränderungen anderen Typs in die Auswertung einbezogen. Wir beschränkten unsere Untersuchungen zunächst auf diese Merkmale, da sie hinreichend sicher zu definieren sind und somit relativ „harte“ Daten darstellen. EEG-Veränderungen wie allgemeine Unregelmäßigkeit, Dysrhythmie, „verstärkte“ Hyperventilationsreaktion u. a. wurden bei der Befundung der Kurven zwar berücksichtigt und dokumentiert, jedoch zunächst in die statistische Analyse nicht einbezogen, da sie nur schwer scharf zu definieren sind und somit für statistische Aussagen von vornherein einen nur begrenzten Wert haben.

Tabelle 1. *Gesamtheit der ausgewerteten EEG-Merkmale und ihrer Kombinationen im einzelnen EEG oder EEG-Verlauf*

| EEG-Merkmale und ihre Kombinationen | | | | Zahl der Fälle | ♂ | ♀ |
|-------------------------------------|-------|-------|----------|----------------|-----|-----|
| spike wave | Theta | Delta | sharp w. | | | |
| 4 | | | | 4 | 2 | 2 |
| 5 | 5 | | | 5 | 3 | 2 |
| 9 | | 9 | | 9 | 7 | 2 |
| 1 | | | 1 | 1 | | 1 |
| 28 | 28 | 28 | | 28 | 17 | 11 |
| 4 | | 4 | 4 | 4 | 2 | 2 |
| 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 | 1 |
| | 63 | | | 63 | 38 | 25 |
| | 63 | 63 | | 63 | 30 | 33 |
| | 4 | | 4 | 4 | 4 | |
| 8 | 8 | 8 | | 8 | 3 | 5 |
| | 87 | | | 87 | 44 | 43 |
| | 4 | 4 | | 4 | 3 | 1 |
| | | | 11 | 11 | 5 | 6 |
| 57 | 177 | 209 | 38 | 297 | 163 | 134 |
| Fehlen der o. a. Merkmale: | | | | 279 | 161 | 118 |
| Gesamt: | | | | 576 | 324 | 252 |

Die häufigsten Merkmale sind Delta- und Theta-Rhythmen (Tab. 1). Bei 84 Kindern des Kollektivs (etwa 15%) fanden sich im EEG „Krampfpotentiale“: 46mal spike wave, 27mal fokale Spalten, 11mal spike wave und fokale Spalten. Nach dem oben und an anderem Ort [8] Gesagten besitzen diese Zahlen einen nur sehr begrenzten Aussagewert. Ein richtiges Bild von der Häufigkeit der Merkmale gewinnt man erst, wenn man die positiven Befunde auf jeweils die Gruppe von Fällen bezieht, die auf das gefragte Merkmal ausreichend untersucht wurde, d. h. so häufig, daß die Wahrscheinlichkeit des Nachweises mindestens 95% beträgt.

I. Definition der EEG-Merkmale und Bestimmung der für ihren Nachweis zufordernden Untersuchungshäufigkeit

a) *Abnorme Theta-Rhythmen* (Abb.1). Als „abnorme Theta-Rhythmen“ werden monofrequente, monomorphe 4—7/sec-Wellen bezeichnet, die bevorzugt über den parietalen Regionen in Gruppen und Folgen die altersgemäße, nicht rhythmische Grundaktivität unterbrechen oder ersetzen. Sie sind am besten in Ableitungen gegen das Ohr als Bezugs-elektrode erkennbar. Sie können auf die parietale Region begrenzt sein, sich aber auch auf die vorderen und hinteren Regionen ausbreiten, nicht selten das gesamte Kurvenbild beherrschen. Sie werden durch Augen-öffnen im Gegensatz zum occipitalen Alpha-Rhythmus nicht oder nur unvollkommen blockiert. Ihre Frequenz nimmt vom frühen Kleinkindesalter bis zum Schulalter von etwa 4/sec auf 7/sec zu.

Die abnormen Theta-Rhythmen gleichen weitgehend den für das Kleinkindesalter charakteristischen Einschlaf-Rhythmen. Während abnorme Theta-Rhythmen im allgemeinen in längeren Folgen und mit ausgesprochen parietaler Betonung auftreten, zeigen Einschlaf-Rhythmen häufig eine ausgeprägte Gruppierung, wobei sich die Gruppen in der unipolaren Ableitung meistens bis frontal ausbreiten. Eine sichere Abgrenzung zwischen einer abnormen Rhythmisierung und Einschlaf-Rhythmen ist indessen nur bei äußerster Sorgfalt des Untersuchers möglich. Die Aufmerksamkeit des Kindes muß immer wieder energisch gefordert werden, um auch das leichteste Dösen (bei Kindern sehr oft schon bei geöffneten Augen) zu verhindern.

Theta-Rhythmen wurden bei insgesamt 177 Kindern (100 Knaben, 77 Mädchen) gefunden. Von den 885 Kurven dieser Kinder enthielten 438 (49,4%) das Merkmal. Das aus den Zahlen ersichtliche bevorzugte Betroffensein von Knaben wird noch deutlicher, wenn man nur Fälle berücksichtigt, in denen Theta-Rhythmen mehr als zweimal nachgewiesen wurden: 50 Kinder, 32 Knaben (64%, 49,1—77,0%) und 18 Mädchen (36%, 22—50,8%). Die Vertrauengrenzen beziehen sich auf $p = 0,05$.

Die Theta-Rhythmen zeigen in ihrem Auftreten keine Abhängigkeit vom Lebensalter. Die Häufigkeit positiver Kurven bei den betroffenen Kindern schwankt in allen Altersklassen zwischen 50% und 66%. Unter Berücksichtigung des oben dargelegten Vorgehens ergibt sich, daß mindestens 3 Ableitungen im Einzelfall notwendig sind, um etwa vorhandene Theta-Rhythmen mit 95%iger Wahrscheinlichkeit zu erfassen. Dieses Kriterium wird im folgenden bei dem Vergleich von theta-positiven und theta-negativen Kindern berücksichtigt, d. h. theta-negative Fälle mit weniger als 3 Ableitungen werden als nicht ausreichend untersucht ausgeschieden.

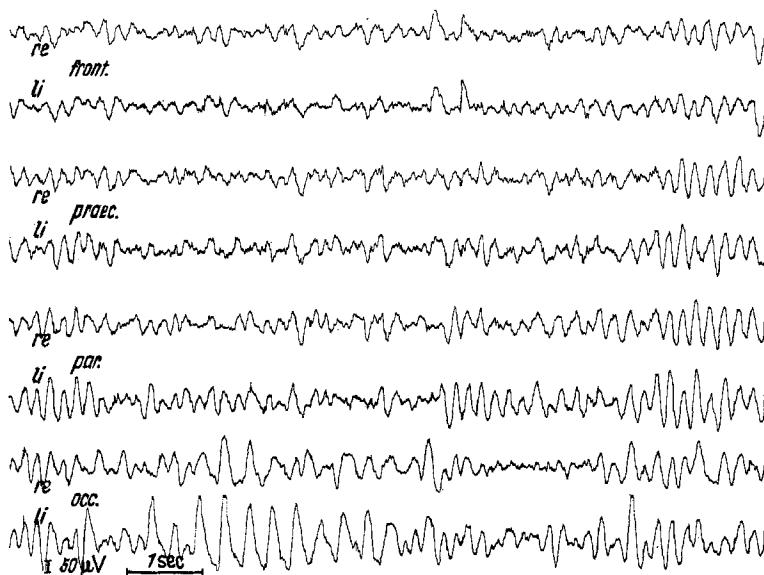


Abb.1. Fred W., 2 Jahre, 9 Monate. EEG-Nr. 3239/64. Abnorme Theta- und Delta-Rhythmen

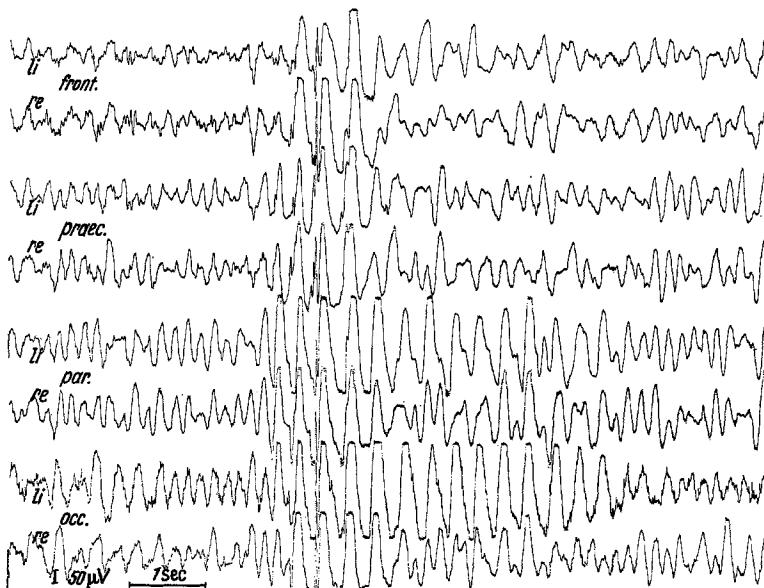


Abb.2. Fred W., 3 Jahre, 4 Monate. EEG-Nr. 1592/65. Abnorme Theta- und Delta-Rhythmen sowie bilateralsynchrone irreguläre spike wave

b) Occipitale Delta- und Theta-Rhythmen. Als occipitale Delta-Rhythmen werden rhythmische, überwiegend monomorphe 2,5 bis 3,5/sec-Wellen mit occipitaler, selten parieto-occipitaler Lokalisation bezeichnet (Abb.1). Sie werden durch Augenöffnen fast regelmäßig blockiert und durch Augenschluß aktiviert. Sie können in kurzen Gruppen (z.B. nur nach Augenschluß), in längeren Folgen und kontinuierlich auftreten. Unter Hyperventilation nehmen sie an Zahl und Ausprägung zu und erscheinen dann oft in paroxysmalen Gruppen mit Ausdehnung bis auf die vorderen Regionen. — Neben Delta-Rhythmen werden in dieser Gruppe auch die sehr viel selteneren abnorm rhythmischen, monomorphen occipitalen Theta-Wellen geführt, die wie die Delta-Wellen bei Augenöffnung blockiert werden.

Die genannten abnormen Rhythmisierungen wurden bei 209 Kindern, bei Knaben und Mädchen in gleicher Häufigkeit gefunden. 340 von 760 Ableitungen der Kinder zeigten das Merkmal. Delta-Rhythmen sind im 1. bis 3. Lebensjahr signifikant seltener zu finden als bei älteren Kindern. Unter Berücksichtigung der Vertrauengrenzen ($p = 0,05$) müssen im 1. bis 3. Lebensjahr mindestens 5, bei älteren Kindern mindestens 2 Ableitungen zur Aufdeckung bzw. zum sicheren Ausschluß des Merkmals vorgenommen werden.

c) Spike wave (Abb.2). In dieser Gruppe werden die verschiedenen Formen von bilateral-synchronen spike wave zusammengefaßt: reguläre, irreguläre, Polyspike wave. Zu betonen ist, daß in der Mehrzahl der Fälle dieses Kollektivs die spike wave außerordentlich irregulären Charakter haben. Die hochfrequente Spitze ist überwiegend klein und zeigt eine sehr inkonstante zeitliche Bindung an die langsame Welle. Diese ist meistens stark verzerrt. Wir sind zur Zeit an einem größeren Material um die genauere Kennzeichnung dieser besonderen spike wave-Form bemüht. Nicht einbezogen sind in diese Gruppe Generalisationsformen von fokalen sharp wave, die sogenannten generalisierten sharp and slow wave (sogenanntes Petit mal-Variant).

Spike wave wurden bei 57 Kindern (36 Knaben, 21 Mädchen) gefunden. 118 von 429 Ableitungen dieser Kinder zeigten das Merkmal. Knaben überwiegen unter den positiven Fällen, die relative Häufigkeit ist indessen für beide Geschlechter gleich. Eindeutig ist dagegen eine Altersgebundenheit des Merkmals: der Prozentsatz positiver Kurven nimmt bei den 57 spike-wave-positiven Kindern von etwa 16% in den ersten Lebensjahren über 25% im späteren Kleinkindesalter bis 45% im Schulalter zu. Die Manifestationswahrscheinlichkeit der spike wave ist im Schulalter signifikant größer als im Kleinkindesalter ($p < 0,05$), für Knaben und Mädchen dabei in den einzelnen Altersklassen gleich. Bei Berücksichtigung der Vertrauengrenzen ($p = 0,05$) hat eine einzelne EEG-Untersuchung in den ersten Lebensjahren nur etwa 10%, im 3. und

4. Lebensjahr fast 20%, vom 5. Lebensjahr an 30% Wahrscheinlichkeit, das Merkmal bei den Patienten aufzudecken. Die Zahl der für einen sicheren Nachweis oder Ausschluß des Merkmals notwendigen EEG-Ableitungen ergibt sich aus diesen Werten. Es sei hier nochmals betont, daß diese Angaben lediglich für das spezielle, von uns untersuchte Kollektiv Gültigkeit haben und keineswegs allgemein für den Nachweis von spike wave (z.B. bei spike wave-Epilepsien des Schulalters) angewendet werden dürfen.

d) Fokale spikes und sharp waves. Bei 38 Fällen unseres Kollektivs (22 Knaben, 16 Mädchen) wurden fokale spikes und sharp waves gefunden. 113 von 298 Kurven dieser Kinder waren für dieses Merkmal positiv. Es besteht keine Geschlechtsgebundenheit, aber eine deutliche Altersabhängigkeit: Bei den positiven Kindern traten die entsprechenden EEG-Befunde im Alter von 1—3 Jahren signifikant seltener auf als im späteren Krankheitsverlauf ($p < 0,05$). Der untere Grenzwert des Vertrauensbereiches liegt bei ein- bis dreijährigen bei 15%, bei älteren Kindern bei etwa 45%. Es müssen also 7 bzw. 3 EEG abgeleitet werden, wenn das Merkmal mit 95%iger Wahrscheinlichkeit gefunden oder ausgeschlossen werden soll.

e) Herde mit langsamem Wellen, Seitenasymmetrie u. a. Bei 62 Kindern des Kollektivs (26 Knaben, 36 Mädchen) wurden Herdveränderungen dieses Typs gefunden. Auffallend ist, daß dieses Merkmal im Gegensatz zu allen anderen EEG-Symptomen bei Mädchen häufiger ist. Das postkonvulsive EEG ist für die Auffindung von Herden besonders geeignet. 50% der in der postkonvulsiven Phase gefundenen Herde persistieren im weiteren Verlauf und wandeln sich zum Teil in Spitzenherde um.

II. Beziehungen der EEG-Symptome zueinander im Krankheitsverlauf

Das Ziel der dargestellten Untersuchung ist es festzustellen, welche EEG-Symptome im Verlauf des Einzelfalls besonders häufig zusammen oder nacheinander vorkommen. Es wird dabei jeweils von einem Teilkollektiv ausgegangen, das für ein bestimmtes Merkmal positiv ist, und als Vergleich ein Kollektiv gewählt, das unter Berücksichtigung der für dieses Merkmal festgelegten Untersuchungskriterien negativ ist. Beide Kollektive müssen außerdem für das Merkmal, bezüglich dessen Häufigkeit sie verglichen werden sollen, ausreichend im obengenannten Sinne untersucht sein. Ein solches Vorgehen ist unerlässlich, auch wenn die zu vergleichenden Kollektive dadurch sehr klein werden.

a) Theta-Rhythmen (Tab. 2). Nach Tab. 2 treten bei theta-positiven Kindern signifikant häufiger Delta-Rhythmen auf als bei theta-negativen. Für spike wave läßt sich eine solche Häufung nicht feststellen. Die Werte für spike wave liegen zwar bei theta-positiven Kindern auf-

Tabelle 2. Häufigkeit verschiedener EEG-Merkmale bei Patienten mit und ohne Theta-Rhythmen (Methodik des Vorgehens siehe S. 414 und 416)

| | | ausreichend untersucht | | | positiv | | | negativ | | | χ^2 |
|-------------------------------|-----------------------|------------------------|----|----|---------|----|----|---------|----|----|----------|
| | | ges. | ♂ | ♀ | ges. | ♂ | ♀ | ges. | ♂ | ♀ | |
| spike wave | $\vartheta +$ | 55 | 37 | 18 | 26 | 18 | 8 | 29 | 19 | 10 | 1,25 |
| | $\vartheta \emptyset$ | 23 | 12 | 11 | 7 | 5 | 2 | 16 | 7 | 9 | |
| Delta-Rhythmen | $\vartheta +$ | 92 | 53 | 39 | 73 | 41 | 32 | 19 | 12 | 7 | 19,20 |
| | $\vartheta \emptyset$ | 73 | 38 | 35 | 33 | 17 | 16 | 40 | 21 | 19 | |
| Delta-Rhythmen und spike wave | $\vartheta +$ | 55 | 37 | 18 | 25 | 17 | 8 | 30 | 20 | 10 | 1,79 |
| | $\vartheta \emptyset$ | 23 | 11 | 12 | 6 | 5 | 1 | 17 | 6 | 11 | |
| Spitzenherde | $\vartheta +$ | 84 | 50 | 34 | 14 | 10 | 4 | 70 | 40 | 30 | 0,003 |
| | $\vartheta \emptyset$ | 74 | 39 | 35 | 13 | 7 | 6 | 61 | 32 | 29 | |

Tabelle 3. Häufigkeit verschiedener EEG-Merkmale bei Patienten mit mehrfach nachgewiesenen abnormen Theta-Rhythmen (Methodik siehe S. 414 und 416)

| | | ausreichend untersucht | | | positiv | | | negativ | | | χ^2 |
|-------------------------------|-----------------------|------------------------|----|----|---------|----|----|---------|----|----|----------|
| | | ges. | ♂ | ♀ | ges. | ♂ | ♀ | ges. | ♂ | ♀ | |
| spike wave | $\vartheta +$ | 32 | 23 | 9 | 20 | 16 | 4 | 12 | 7 | 5 | 7,71 |
| | $\vartheta \emptyset$ | 46 | 26 | 20 | 13 | 7 | 6 | 33 | 19 | 14 | |
| Delta-Rhythmen | $\vartheta +$ | 44 | 27 | 17 | 40 | 24 | 16 | 4 | 3 | 1 | 17,03 |
| | $\vartheta \emptyset$ | 121 | 64 | 57 | 66 | 34 | 32 | 55 | 30 | 25 | |
| Delta-Rhythmen und spike wave | $\vartheta +$ | 32 | 23 | 9 | 19 | 15 | 4 | 13 | 8 | 5 | 7,39 |
| | $\vartheta \emptyset$ | 46 | 26 | 20 | 12 | 7 | 5 | 34 | 19 | 15 | |
| Spitzenherde | $\vartheta +$ | 43 | 28 | 15 | 8 | 6 | 2 | 35 | 22 | 13 | 0,005 |
| | $\vartheta \emptyset$ | 115 | 61 | 54 | 19 | 11 | 8 | 96 | 50 | 46 | |

fallend hoch, eine Signifikanz ergibt sich indessen nicht. Keinerlei Unterschiede zeigen theta-positive und theta-negative Kinder für Spitzenherde ($\chi^2 = 0,003$).

Andere Verhältnisse ergeben sich, wenn man das Kollektiv der theta-positiven Patienten auf jene Fälle einengt, in denen Theta-Rhythmen in mindestens 2 EEG-Ableitungen gefunden wurden (50 Kinder, 32 Knaben, 18 Mädchen). Trotz der kleinen Zahl der Fälle ergeben sich eindeutige Unterschiede (Tab.3): theta-positive Kinder zeigen signifikant häufiger als theta-negative im Verlauf Delta-Rhythmen und spike wave.

Aus diesen Zahlen ergibt sich, daß in 62,5% der Fälle mit mehrfach nachgewiesenen Theta-Rhythmen im Verlauf spike wave auftreten (Vertrauensgrenzen bei $p = 0,05$: 43,7—78,9%).

Auffallend ist in Tab. 2 und 3 das Überwiegen von Knaben unter den Fällen mit Theta-Rhythmen und spike wave. Das Verhältnis beträgt in Tab. 3 16:4 = 80% Knaben und 20% Mädchen (Vertrauensbereiche bei $p = 0,05$: 56,3—94,3% und 5,7—43,7%).

Tabelle 4. Häufigkeit verschiedener EEG-Merkmale bei Patienten mit und ohne abnormale Delta-Rhythmen (Methodik des Vorgehens siehe S. 414 und 418)

| | | ausreichend untersucht | | | positiv | | | negativ | | | χ^2 |
|----------------|--------------------|------------------------|----|----|---------|----|----|---------|----|----|----------|
| | | ges. | ♂ | ♀ | ges. | ♂ | ♀ | ges. | ♂ | ♀ | |
| spike wave | $\delta +$ | 63 | 40 | 23 | 31 | 22 | 9 | 32 | 18 | 14 | 5,00 |
| | $\delta \emptyset$ | 15 | 9 | 6 | 2 | 1 | 1 | 13 | 8 | 5 | |
| Theta-Rhythmen | $\delta +$ | 139 | 76 | 63 | 89 | 51 | 38 | 50 | 25 | 25 | 15,66 |
| | $\delta \emptyset$ | 59 | 33 | 26 | 19 | 12 | 7 | 40 | 21 | 19 | |
| Spitzenherde | $\delta +$ | 100 | 58 | 42 | 17 | 12 | 5 | 83 | 46 | 37 | 0,03 |
| | $\delta \emptyset$ | 52 | 28 | 24 | 9 | 5 | 4 | 43 | 23 | 20 | |

b) *Occipitale Theta- und Delta-Rhythmen* (Tab. 4). Bei Patienten mit abnormen occipitalen Rhythmen zeigen sich überzufällig häufig parietale Theta-Rhythmen und spike wave. Ein typischer EEG-Verlauf ist in Abb. 1 und 2 wiedergegeben. Die Kombination von Delta-Rhythmen und spike wave betrifft Knaben mehr als Mädchen (70,9% gegenüber 29,1%, Vertrauensgrenzen bei $p = 0,05$: 51,96—85,78% bzw. 14,22 bis 48,04%). Kinder mit und ohne Delta-Rhythmen zeigen in etwa gleicher Häufigkeit im Verlauf fokale sharp wave.

c) *Spike wave* (Tab. 5). Bei Kindern mit spike wave sind in überzufälliger Häufung Theta-Rhythmen (mehrfach nachgewiesen, Zeile 2 der Tab. 5) und die Kombination von Theta- und Delta-Rhythmen nachzuweisen. Für die nicht durch mehrfache Untersuchungen abgesicherte Theta-Rhythmisierung ergibt sich kein signifikantes Ergebnis, wofür wahrscheinlich methodische Gründe, d. h. die Unsicherheit der Abgrenzung dieses Merkmals gegenüber dem Normbereich verantwortlich zu machen sind (siehe unten). Auffallend ist auch in dieser Aufstellung das Überwiegen der Knaben unter den Fällen mit spike wave und Theta-Rhythmen (18 Knaben gegenüber 6 Mädchen, Vertrauensgrenzen bei $p = 0,05$: 53,29—90,23% bzw. 9,77—46,71%). Spitzenherde und andere fokale Veränderungen sind bei Kindern mit und ohne spike wave in gleicher Häufigkeit zu finden.

d) *Fokale spikes und sharp waves*. Wie nach den oben dargestellten Ergebnissen zu erwarten, lassen sich keine Beziehungen zu spike wave und abnormen Rhythmusbildungen herstellen. Die Werte für positive

Tabelle 5. Häufigkeit verschiedener EEG-Merkmale bei Patienten mit und ohne spike wave (Methodik des Vorgehens siehe S. 414 und 418)

| | | ausreichend untersucht | | | positiv | | | negativ | | | χ^2 |
|-------------------------------------|-----|------------------------|----|----|---------|----|----|---------|----|----|----------|
| | | ges. | ♂ | ♀ | ges. | ♂ | ♀ | ges. | ♂ | ♀ | |
| Theta-Rhythmen | SW+ | 47 | 31 | 16 | 35 | 24 | 11 | 12 | 7 | 5 | 0,66 |
| | SWØ | 45 | 26 | 19 | 29 | 19 | 10 | 16 | 7 | 9 | |
| mehrfach nachgewies. Theta-Rhythmen | SW+ | 47 | 31 | 16 | 24 | 18 | 6 | 23 | 13 | 10 | 4,76 |
| | SWØ | 45 | 26 | 19 | 12 | 7 | 5 | 33 | 19 | 14 | |
| Delta-Rhythmen | SW+ | 41 | 27 | 14 | 37 | 25 | 12 | 4 | 2 | 2 | 3,81 |
| | SWØ | 45 | 26 | 19 | 32 | 18 | 14 | 13 | 8 | 5 | |
| Theta- und Delta-Rhythmen | SW+ | 41 | 27 | 14 | 22 | 16 | 6 | 19 | 11 | 8 | 6,55 |
| | SWØ | 45 | 26 | 19 | 11 | 7 | 4 | 34 | 19 | 15 | |
| Spitzenherde | SW+ | 42 | 28 | 14 | 10 | 7 | 3 | 32 | 21 | 11 | 0,03 |
| | SWØ | 45 | 26 | 19 | 11 | 6 | 5 | 34 | 20 | 14 | |
| Herde mit langsamem Wellen | SW+ | 47 | 31 | 16 | 12 | 7 | 5 | 35 | 24 | 11 | 0,35 |
| | SWØ | 45 | 26 | 19 | 15 | 6 | 9 | 30 | 20 | 10 | |

und negative Befunde verteilen sich gleichmäßig auf Kinder mit und ohne Spitzenherde. Auf eine tabellarische Wiedergabe der Werte kann deshalb verzichtet werden.

e) *Herde mit langsamem Wellen* u. a. Bei Patienten mit dieser EEG-Veränderung sind allein Spitzenherde in überzufälliger Häufung anzutreffen. Von 44 diesbezüglich ausreichend untersuchten Kindern bekamen 13 im Verlauf fokale sharp wave, von 144 Vergleichsfällen nur 14 ($\chi^2 = 5,15$). Spike wave und abnorme Rhythmisierungen sind in entsprechend zusammengestellten Vergleichsgruppen nicht unterschiedlich häufig.

Zusammenfassend erlauben die dargelegten Ergebnisse folgende Schlußfolgerungen:

Abnorme Theta- und Delta-Rhythmen sowie spike wave kommen im einzelnen EEG wie vor allem im Verlauf in überzufälliger Häufung zusammen vor. Die Kombination von abnormer Rhythmisierung und spike wave zeigen Knaben häufiger als Mädchen. — Diese Verhältnisse werden zum Teil nur dann eindeutig, wenn aus dem Kollektiv der theta-positiven Fälle alle jene eliminiert werden, die das Merkmal nicht in mindestens 2 Ableitungen zeigen. Es ist zu vermuten, daß auf diesem Wege falsch eingeordnete Grenzfälle ausgeschieden werden.

III. Beziehungen zwischen klinischen und EEG-Befunden

Für die Prüfung elektroklinischer Korrelationen ergaben sich zwei Möglichkeiten: von den klinischen Daten oder vom EEG auszugehen. Dienten klinische Befunde als Ausgangspunkt, so mußten zunächst Fälle mit nicht genauen Angaben und weiterhin für jede Fragestellung die Fälle eliminiert werden, die für das zu prüfende EEG-Merkmal im Sinne der bestimmten Kriterien nicht ausreichend untersucht waren. Wurden die Vergleichskollektive nach dem EEG-Befund gebildet, so durften nur jeweils positive Fälle mit gesichert, d. h. bei ausreichend häufiger Untersuchung negativen Fällen verglichen werden.

Es wurde insgesamt eine sehr große Zahl von Fragen geprüft. Auf die Wiedergabe aller Werte wird schon aus Platzgründen verzichtet. Es werden nur die nach rechnerischer Prüfung verwertbaren Ergebnisse besprochen.

a) Familiäre Anfallsbelastung und EEG. Familiär mit Krämpfen belastete Patienten zeigen häufiger als die Vergleichsgruppen im EEG Spizienherde ($\chi^2 = 8,04$). Ob hier eine familiäre Bereitschaft zu frühkindlichen Anfällen oder Epilepsie verantwortlich ist, kann nicht entschieden werden, da die Ergebnisse bei Ausgang vom EEG- bzw. klinischen Befund unterschiedlich sind.

Mit frühkindlichen Anfällen familiär belastete Fälle zeigen in auffallender Häufung Theta-Rhythmen im EEG. Der Unterschied ist aber nicht signifikant, wenn auch sehr bemerkenswert ($\chi^2 = 3,54$).

b) Cerebrale Vorschäden und EEG. Patienten mit gesicherten oder sehr wahrscheinlichen Vorschäden haben im EEG häufiger als Vergleichskinder Herde mit langsamem Wellen, Seitenasymmetrien u. a. ($\chi^2 = 6,10$). Spizienherde sind dagegen nicht auffallend häufig. Für eine solche Entwicklung ist wahrscheinlich ein genetischer Faktor zusätzlich von Bedeutung (siehe oben).

c) Anfallsform und EEG. Herde mit langsamem Wellen, Seitenasymmetrien u. a. finden sich gehäuft bei Kindern mit länger als $1/2$ Std anhaltenden Krämpfen ($\chi^2 = 10,7$). Eine gleiche, rechnerisch indessen nicht ganz zu sichernde Beziehung gilt für Spizienherde ($\chi^2 = 3,57$).

Erwartungsgemäß sind die genannten EEG-Veränderungen überzufällig häufig bei Patienten mit Herdzeichen in oder nach dem Anfall nachzuweisen (für Spizienherde $\chi^2 = 5,20$, für Herde anderen Typs $\chi^2 = 23,5$).

Bei Kindern, die im Verlauf spike wave boten, sind Herdanfälle seltener als in der Kontrollgruppe ($\chi^2 = 4,54$).

d) Rezidivhäufigkeit und EEG. Patienten mit einer abnormen Theta-Rhythmisierung des Intervall-EEGs zeigen gegenüber Kontrollen eindeutig vermehrte Rezidive, und umgekehrt findet man in Fällen mit mehr

als einem Rezidiv überzufällig häufig Theta-Rhythmen. Diese Beziehungen sind zum Teil rechnerisch nur zu sichern, wenn man ausschließlich Fälle mit mehrfach nachgewiesenen Theta-Rhythmen zum Vergleich heranzieht ($\chi^2 = 4,06$ und $5,95$). Für andere EEG-Merkmale ist eine Beziehung zur Rezidivhäufigkeit nicht nachzuweisen.

e) *Afebrile Anfälle und EEG.* Wie bereits bei der Darstellung der klinischen Befunde dargelegt wurde [9], ist aus methodischen Gründen das Risiko von späteren afebrilen Anfällen in unserem Kollektiv nicht sicher zu bestimmen. Die 33 Fälle mit afebrilen Anfällen stellen hinsichtlich Beobachtungsdauer, Untersuchungshäufigkeit und Behandlung eine Auslese dar. Aus diesen Gründen ist das Kollektiv auch für einwandfreie Vergleiche bezüglich der Häufigkeit bestimmter EEG-Merkmale nicht geeignet. — Es ist indessen auch ohne einen solchen Vergleich offensichtlich, daß — erwartungsgemäß — „Krampfpotentiale“ gehäuft vorkommen: 12mal spike wave, 7mal fokale sharp wave, 4mal beides. Man muß dabei berücksichtigen, daß nicht alle Fälle ausreichend untersucht wurden (auf spike wave 17 von 33, auf Spitzen 21 von 33). Unsere Befunde stellen somit Minimalwerte dar. Besonders auffällig ist, daß in 4 Fällen generalisierte spike wave und fokale sharp wave kombiniert vorkamen, denn insgesamt wurde diese Merkmalskombination nur bei 11 von 576 Kindern beobachtet.

C. Besprechung der Ergebnisse

In einer vorhergehenden Mitteilung [9] war über klinische Befunde und Verlaufsbeobachtungen unseres Kollektivs von 576 Fieberkrampf-Patienten berichtet worden. Aufgabe der vorliegenden Untersuchung war es, die an 1901 EEG-Kurven dieser Kinder gewonnenen Befunde zu analysieren und zu den klinischen Befunden in Beziehung zu setzen.

Bei der statistischen Auswertung der EEG-Befunde stießen wir auf bedeutende methodische Probleme. Es wurde nämlich rasch deutlich, daß die — sonst allgemein übliche — summarische Angabe der Befunde ein vollkommen falsches Bild ergeben mußte, da ein Teil der von uns dokumentierten Befunde sich als ausgeprägt altersabhängig erwies und dazu im Verlauf des Einzelfalles mit einer nicht unerheblichen Inkonsistenz auftrat. Wie oben (S. 414) und an anderer Stelle [8] ausführlich dargestellt, wurde es notwendig, zunächst die mittlere Manifestationswahrscheinlichkeit und den Altersgang der einzelnen Merkmale zu ermitteln und daraus die Untersuchungskriterien abzuleiten, die für eine möglichst sichere Auffindung oder den Ausschluß der Symptome im Einzelfall erfüllt sein mußten. Es erhielt somit jede EEG-Ableitung für jedes Merkmal einen anderen Faktor, der bei altersgebundenen Merkmalen je nach Lebensalter unterschiedliche Größe hat. Dieser Faktor wurde bei der statistischen Auswertung der EEG-Befunde jeweils in Rechnung gestellt.

Es folgt aus diesem Vorgehen zwangsläufig, daß bei einem Teil der Auswertungen zahlreiche Fälle (bis zu 50%) unberücksichtigt bleiben mußten, da nicht genügend Ableitungen für die Beantwortung der jeweiligen Fragestellungen vorlagen. — Wir sind keineswegs der Überzeugung, daß mit diesem Vorgehen alle Störfaktoren eliminiert sind, die das Ergebnis solcher Auswertungen entstellen können, meinen aber, wenigstens einige der größten Fehlermöglichkeiten ausgeschaltet zu haben.

Das zusammengefaßte Ergebnis unserer EEG-Untersuchungen lautet: bei etwa 50% der Patienten wurden in einzelnen oder mehreren EEG-Ableitungen pathologische Befunde festgestellt. Bei 85 Kindern (etwa 15%) fanden sich sogenannte „Krampfpotentiale“: 57 mal spike wave, 38 mal fokale sharp wave (in 11 Fällen Kombination der Merkmale). Diese Ergebnisse besagen wenig, wenn man berücksichtigt, daß z. B. nur 13% unseres Kollektivs so häufig untersucht bzw. so langfristig überwacht wurden, daß eine ausreichende Wahrscheinlichkeit bestand, spike wave nachzuweisen. Anders nämlich als bei den spike wave-Epilepsien des Schulalters treten bei den von uns untersuchten frühkindlichen zentrencephalen Anfällen die spike wave im Einzelfall mit einer erheblichen Inkonsistenz auf, so daß große Ableitungszahlen für ihren Nachweis oder Ausschluß erforderlich sind. Von den 78 ausreichend untersuchten Fällen boten 42% (31—54%, $p = 0,05$) spike wave. Man darf daraus verständlicherweise nicht folgern, daß der Erwartungswert für spike wave im Gesamtkollektiv zwischen 31% und 54% liegt. Mit überwiegender Wahrscheinlichkeit ist der wahre Wert aber höher als der gefundene von 10% (57 von 576 Kindern). Gleiche Überlegungen gelten für fokale sharp wave.

Es folgt aus dem Gesagten, daß aus unseren Befunden trotz der relativ großen Zahlen keine konkreten Aussagen über die wirkliche Häufigkeit „epilepsiespezifischer“ Potentiale bei Infektkrampf-Kindern abzuleiten sind.

Wichtige Hinweise bezüglich der reellen Häufigkeit einer vermehrten Krampfbereitschaft womöglich epileptischer Natur gaben uns andere EEG-Symptome: abnorme Theta- und Delta-Rhythmen. Wir fanden diese Veränderungen der Grundaktivität bei etwa 50% der auf diese Merkmale ausreichend untersuchten Patienten.

Die abnormen Theta- und Delta-Rhythmen sind zwar von anderen Epilepsieformen bekannt [6, 11, 14], im übrigen aber wenig bearbeitet worden.

Mit Sicherheit stellen sie keineswegs etwa für Krampfleiden spezifische Symptome dar, denn sie kommen bei Tumoren [12], nach Encephalitiden [28] und bei anderen, besonders den Hirnstamm affizierenden Prozessen ebenso vor. Auch bei Erwachsenen werden rhythmische occipitale 4/sec-Wellen gelegentlich beobachtet, ohne daß ihre Genese

bis heute geklärt ist [32, Lit.]. Wir haben die abnormen Rhythmisierungen aber bei keiner anderen Erkrankung in einer solchen Häufigkeit gesehen oder beschrieben gefunden, wie wir sie jetzt bei Infektkrampfkindern konstatiert haben. Die Schwierigkeit für die Bearbeitung dieser Merkmale liegt darin, daß sie keineswegs immer scharf gegen die normale Grundaktivität und insbesondere Einschlafwellen bei Kleinkindern abzugrenzen sind. Die Basis für eine zahlenmäßige Definition der Veränderungen wäre durch umfangreiche frequenzanalytische Untersuchungen zu schaffen. Wir waren bei unseren Untersuchungen indessen auf eine visuelle Auswertung der Kurven angewiesen und sind somit keineswegs sicher, Grenzbefunde nicht gelegentlich überbewertet zu haben, eine Gefahr, die besonders bei Einordnung der Theta-Rhythmen droht. Dieser Gefahr suchten wir dadurch zu begegnen, daß wir bei zahlreichen Auswertungen nur Fälle mit mehrfach nachgewiesenen Theta-Rhythmen berücksichtigten. Dadurch wurden die Ergebnisse häufig sehr viel eindeutiger bzw. statistisch signifikant. Durch diese Feststellungen wurden wir in der Überzeugung bestärkt, daß die Theta- und Delta-Rhythmen nicht etwa eine Normvariante, sondern pathologische Muster darstellen. Es ergaben sich eindeutige Beziehungen zu anderen zweifelsfrei pathologischen EEG-Merkmalen. So zeigte sich bei Prüfung exakt zusammengestellter Vergleichskollektive, daß bei Patienten mit einer abnormen Rhythmisierung in überzufälliger Häufung im Verlauf spike wave auftreten; Theta- und Delta-Rhythmen stehen dabei in einer eindeutigen Beziehung zueinander. Bemerkenswerterweise betrifft die Kombination von abnormen Rhythmen und spike wave Knaben etwa doppelt so häufig wie Mädchen. Hervorzuheben sind weiter die auffälligen Beziehungen zwischen den genannten „zentrencephalen“ EEG-Veränderungen und klinischen Daten. So war die Rezidivhäufigkeit der Infektkrämpfe bei Kindern mit abnormen Rhythmen gegenüber einem Vergleichskollektiv eindeutig vermehrt. Ferner deutet sich in unseren Ergebnissen ein vermehrtes Vorkommen von Theta-Rhythmen bei familiär mit frühkindlichen Anfällen belasteten Patienten an. Auf diesen Befund wird zurückzukommen sein.

Man könnte vermuten, daß es sich bei den abnormen Rhythmisierungen lediglich um das Symptom einer besonders großen Krampfbereitschaft des Kleinkindes handelt. Auffälligerweise finden sich diese Veränderungen nämlich besonders deutlich in jener Entwicklungsphase des Kindes, in der die morphologische Entwicklung des Gehirnes besondere Kennzeichen trägt: Nach PURPURA entwickeln sich im 2. und 3. Lebensjahr die excitatorischen Nervenzellverknüpfungen rascher als die inhibitorischen. Dies könnte mit der besonderen Krampfneigung des Kleinkindes und den auffälligen rhythmischen, oft „krampfpotential“-ähnlichen Veränderungen des Leichtschlaf-EEGs dieser Altersstufe in Verbindung gebracht werden [34, Lit.]. Es ist vorstellbar, daß es sich bei den von uns beschriebenen Veränderungen des Wach-EEGs um eine anlagebedingte Störung dieses Entwicklungsprozesses im Sinne eines persistierenden Ungleichgewichtes handelt.

Keinerlei Beziehungen zeigten spike wave und die abnorme Rhythmisierung zu fokalen Veränderungen. Herde mit sharp wave oder langsamen Wellen fanden sich in den entsprechenden Vergleichsgruppen in gleicher Häufigkeit. Fokale Veränderungen kamen erwartungsgemäß gehäuft bei Kindern mit cerebralen Vorschäden, langdauernden Krampfanfällen und Herdanfällen vor. — Besonders bemerkenswert ist, daß Spitzengerüste überzufällig vermehrt bei Kindern mit familiärer Anfallsbelastung vorkommen.

Fassen wir unsere klinischen [9] und elektrencephalographischen Ergebnisse zusammen, so lassen sich aus dem sehr heterogenen Konglomerat der sogenannten Infektkrämpfe vor allem zwei Grundtypen herauschälen:

Die erste große Gruppe bilden Fälle mit folgenden Kennzeichen: selten auftretende febrile große Anfälle, Erkrankung überwiegend im 2. oder 3. Lebensjahr, vermehrtes Betroffensein von Knaben; im EEG abnorme Rhythmisierung, in einem Teil der Fälle später spike wave; erhöhte Neigung zu Infektkrampf-Rezidiven; gelegentlich Übergang in ein chronisches Krampfleiden, wobei diese Entwicklung besonders bei Kindern mit organischen Cerebralschäden primärer oder sekundärer anfallsbedingter Natur beobachtet wird.

Es handelt sich insgesamt um eine Konstellation von Kennzeichen, die der bei anderen afebrilen frühkindlichen Grand mal- und Grand mal-Petit mal-Epilepsien [6, 11] ähnlich ist. Insbesondere gilt dies für die EEG-Veränderungen, das Erkrankungsalter und die auffallende Knabenwendigkeit.

Das beschriebene Krankheitsbild kann deshalb zwangsläufig als überwiegend gutartig verlaufende Form dem Komplex der frühkindlichen sogenannten zentrencephalen Epilepsien zugeordnet werden. Wir trennen diese Krankheitsformen nosographisch von den zentrencephalen Epilepsien des älteren Kindes, den pyknoleptischen Absencen des Schulkindes und den Absence-Grand mal-Epilepsien der Präpubertät und Pubertät. Sie sind durch den späteren Erkrankungsbeginn, das vorwiegende Betroffensein von Mädchen, die weniger deutliche oder fehlende abnorme Rhythmisierung des EEGs gekennzeichnet. Auch die unterschiedliche Familienanamnese spricht in diesem Sinne: bei den frühkindlichen zentrencephalen Anfällen überwiegen in der Familie sogenannte „okkasionelle“ Krämpfe, bei den zentrencephalen Epilepsien älterer Kinder die Epilepsien. Auffällig ist auch die in unserem Kollektiv gefundene Beziehung zwischen der Familienanamnese und der abnormen Rhythmisierung des Intervall-EEGs. Weiterhin machen die bisherigen Ergebnisse unserer elektrencephalographischen Untersuchungen des Erbumkreises eine besondere genetische Determination der frühkindlichen zentrencephalen Anfälle wahrscheinlich. — Über die

reelle Häufigkeit dieser Krankheitsform unter den sogenannten Fieberkrämpfen können nach unseren Ergebnissen nur Vermutungen geäußert werden. Der Wert dürfte zwischen etwa 30 und 50% liegen.

Der geschilderten Krankheitsform ist eine zweite Gruppe gegenüberzustellen: Kinder mit herdförmigen EEG-Veränderungen verschiedenen Typs, darunter 38 mal sharp wave. Erwartungsgemäß sind bei diesen Kindern cerebrale Vorschäden und fokale Anfallsformen besonders häufig. Diese Gruppe ist indessen nicht einheitlich: so wurden in 11 von 38 Fällen mit fokalen sharp wave im Krankheitsverlauf bilateral-synchrone irreguläre spike wave gefunden. Eine zunächst zu vermutende kausale Beziehung zwischen diesen EEG-Veränderungen ließ sich bei Prüfung entsprechender Vergleichsgruppen nicht wahrscheinlich machen. Es scheint sich vielmehr um das Zusammentreffen differenter Faktoren zu handeln. Diese Kombination von fokalen und zentrencephalen Veränderungen scheint prognostisch besonders ungünstig zu sein. Bisher bekamen bereits 4 dieser 11 Kinder eine Epilepsie. Hier scheinen analoge Verhältnisse vorzuliegen wie bei den entdifferenzierten, fokalisierten Grand mal-Petit mal-Epilepsien des Schulalters [7, 17, 25, 27]. Der ungünstige Verlauf dieser Epilepsieformen ist geläufig.

Besonders bemerkenswert ist, daß bei Patienten mit fokalen sharp wave überzufällig häufig eine familiäre Belastung mit Epilepsie besteht. Dies mag als Hinweis auf einen speziellen genetischen Faktor gewertet werden, der mit dem von RODIN u. WHELAN sowie BRAY u. WISER beschriebenen identisch sein könnte.

Mit Ausnahme dieser Befunde haben unsere Untersuchungen keinen Beitrag zur Genetik der Infektkrämpfe geliefert. Dies erscheint nicht erstaunlich, da die Verhältnisse nach den derzeitigen Kenntnissen zu kompliziert zu liegen scheinen, als daß sie durch Untersuchungen wie die unsrigen geklärt werden könnten. Sicherlich spielen in der Pathogenese der Epilepsie eine Reihe unterschiedlicher genetischer Faktoren eine Rolle [4, 16, 18, 23, 30, 31]: ihre Beziehungen zueinander sind im wesentlichen unbekannt; sie sind in unterschiedlicher Weise knaben- und mädchenwendig; die entsprechenden EEG-Merkmale zeigen differente, altersabhängige Manifestationsmaxima, und schließlich führen sämtliche Faktoren nur in einem kleinen Teil der Fälle zur klinischen Manifestation eines cerebralen Anfallsleidens. Daraus folgt, daß sich die auf die Familienanamnese stützende Angabe einer „erblichen Belastung“ für weiterführende genetische Untersuchungen praktisch unbrauchbar ist.

Insgesamt sprechen unsere klinischen und elektrencephalographischen Befunde dafür, daß sich in dem großen pathogenetisch uneinheitlichen Komplex der sogenannten Fieber- oder Infektkrämpfe mindestens zwei, elektrencephalographisch und vielleicht auch genetisch differente

Krankheitsformen verbergen. Nach ihren elektrencephalographischen Kennzeichen könnte man sie als überwiegend benigne verlaufende Kleinkind-Epilepsien bezeichnen. Damit kommen unsere Ergebnisse den früher von LENNOX, MILLICHAP u. a. geäußerten Vorstellungen entgegen, wonach die Fieberkrämpfe als eine gutartige Form der Epilepsie anzusprechen sind.

Prospektiv geplante Langzeitbeobachtungen, wie sie z.B. von der Kopenhagener Arbeitsgruppe [3, 13] geplant sind, werden zeigen, wie hoch der von uns nur grob zu schätzende Anteil der beschriebenen Krankheitsformen am Gesamtkomplex der Fieberkrämpfe ist.

Für die Diskussion über die allgemeine Pathogenese der Infektkrämpfe, insbesondere die Bedeutung der krampfauslösenden Faktoren — Fieber, Infektion, Erregertyp, Bluthirnschrankenstörung usw. — haben unsere Untersuchungen keine neuen Gesichtspunkte ergeben. Es sei auf die ausführlichen Besprechungen dieser Fragen in anderen Arbeiten verwiesen [1, 2, 29, 33].

Für die klinische Praxis ergeben sich ebenso nur begrenzt neue Aspekte. Die früher von BAMBERGER u. MATTHES, MILLICHAP et al., SCHMIDT u. WARD u. a. angegebenen prognostischen Kriterien haben sich im wesentlichen bestätigt, wenn eine statistische Absicherung der Beziehungen auch nicht immer möglich war. Hervorzuheben ist, daß eine abnorme Rhythmisierung des EEGs nach unseren Ergebnissen als ein sehr wichtiges prognostisches Kriterium anzusehen ist: Rezidive treten bei diesen Kindern signifikant häufiger auf; eine sorgfältige elektrencephalographische Überwachung bis in das Schulalter erscheint im Hinblick auf die mögliche Entwicklung von spike wave und afebriler Anfälle dringend notwendig.

Zusammenfassung

Die EEG-Verlaufsbeobachtungen (1901 Kurven) bei 576 Kindern mit Infektkrämpfen werden einer Analyse unterzogen:

1. Für die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde ein spezielles Verfahren erarbeitet, das der Inkonstanz und Altersgebundenheit der einzelnen EEG-Merkmale Rechnung trägt.

2. Bei 15% der Patienten fanden sich „Krampfpotentiale“ (spike wave und bzw. oder sharp wave) im EEG. Statistische Überlegungen machen deutlich, daß die wahre Häufigkeit solcher Veränderungen wahrscheinlich wesentlich höher liegt.

3. Bei etwa 50% der Patienten zeigte das EEG eine abnorme Rhythmisierung im Theta- und Delta-Bereich. Die EEG-Merkmale treten im einzelnen EEG oder im EEG-Verlauf überzufällig häufig mit spike wave zusammen auf.

4. Nach elektrencephalographischen und klinischen Befunden läßt sich aus dem heterogenen Komplex der sogenannten Fieberkrämpfe ein

besonders häufiger Krankheitstyp mit folgenden Kennzeichen heraus- schälen: selten auftretende febrile große Anfälle, Erkrankung überwiegend im 2. und 3. Lebensjahr, vermehrtes Betroffensein von Knaben; im EEG abnorme Rhythmisierung, in einem Teil der Fälle später spike wave; erhöhte Neigung zu Infektkrampf-Rezidiven; gelegentlich Übergang in ein chronisches Krampfleiden, wobei diese Entwicklung besonders bei Kindern mit organischen Cerebralschäden primärer oder sekundärer anfallsbedingter Natur beobachtet wird.

5. Der geschilderte Krankheitstyp wird nosographisch als überwiegend gutartig verlaufende Form dem Komplex frühkindlicher so- genannter zentrencephaler Epilepsien zugeordnet. Bisherige Ergebnisse von Untersuchungen des Erbumkreises sprechen für eine genetische Bedingtheit dieser Krankheitsform.

6. Als uneinheitliche 2. Gruppe werden Fälle mit herdförmigen EEG- Veränderungen, insbesondere fokalen sharp wave herausgestellt. Für das Auftreten von „Krampfherden“ scheinen genetische Momente mitverantwortlich zu sein. Die Kombination von fokalen und „zentrencephalen“ EEG-Veränderungen ist prognostisch besonders ungünstig.

7. Altersgebundenheit und erhebliche Inkonstanz der pathologischen EEG-Merkmale bei Fieberkrampf-Kindern machen systematische Verlaufsuntersuchungen mit sehr zahlreichen Ableitungen bis in das Schulalter notwendig, wenn eine Aussage über die tatsächliche Häufigkeit der geschilderten Verlaufsformen gewonnen werden soll.

Summary

The results of a follow-up study in 576 children with febrile convulsions are presented. 1901 electroencephalograms were analyzed by a special statistical method which takes into account the individual inconstancy and the age-dependancy of the EEG anomalies.

1. 15% of the patients showed bilaterally synchronous spikes and waves and/or focal sharp wave discharges. This number represents a minimum, since the frequency of pathological tracings depends on factors such as the number of EEG examinations, duration of follow-up and especially the age of the patient. Considering these factors the true number of pathological tracings may be higher than 15%.

2. In about 50% of the patients abnormal theta and delta rhythms were found. In this group bilateral synchronous spikes and waves were found more frequently than in cases without abnormal rhythmicity.

3. Evaluating the electroencephalographic and clinical findings a special type of febrile convulsions showed up. This type is characterized by the following criteria: onset of febrile grand mal mostly in the 2nd or 3rd year of life, a male to female ratio of about 2:1, theta and delta rhythms, sometimes followed by a spike and wave pattern in later

childhood, higher risk of recurrent febrile convulsions and tendency to non-febrile seizures. Primary or secondary organic brain lesions are very important determinants for the development of epilepsy in these cases.

4. This special type of febrile convulsion should be classified as a benign form of the so called centrencephalic epilepsy of early childhood. Preliminary results of EEG investigations in siblings and parents suggest that a genetic factor is operative.

5. Another important type of febrile convulsions is characterized by focal EEG abnormalities. The appearance of spike and sharp wave foci seems to be dependent on genetic factors and organic lesions. The combination of centrencephalic and focal EEG abnormalities is prognostically unfavourable.

6. In view of the age-dependance and the considerable inconstancy of the EEG abnormalities the importance of a careful follow-up of children with febrile convulsion with frequent EEG examinations until puberty is to be stressed. Only then the true frequency of EEG abnormalities and different nosologic types of febrile convulsions as reported above can be estimated.

Literatur

- [1] BAMBERGER, Ph., u. A. MATTHES: Anfälle im Kindesalter. Basel u. New York: S. Karger 1959.
- [2] BETKE, K.: Die initialen Infektkrämpfe des Kleinkindes. Med. Klin. **49**, 1205 (1954).
- [3] BRAESTRUP, P. W., E. FRANTZEN, M. LENNOX-BUCHTAL, and A. NYGAARD: Febrile convulsions in children. XI. International Congress of Pediatrics, Tokyo 1965.
- [4] BRAY, P. F., and W. C. WISER: Evidence for a genetic etiology of temporal-central abnormalities in focal epilepsy. New Engl. J. Med. **271**, 926–933 (1964).
- [5] CAVAZZUTI, G. B., e A. TROVARELLI: Contributo, allo studio delle convulsioni febbrili dell'infanzia. Considerazioni su 230 casi. G. Psichiat. Neuropat. **89**, 499–534 (1961).
- [6] DOOSE, H.: Das akinetische Petit mal. I. und II. Mitteilung. Arch. Psychiat. Nervenkr. **205**, 625–636, 637–654 (1964).
- [7] — Verlaufsformen der kindlichen Epilepsie. Fortschr. Neurol. Psychiat. (im Druck).
- [8] —, u. C. E. PETERSEN: Über den Aussagewert einzelner EEG-Ableitungen im Kindesalter. Nervenarzt (im Druck).
- [9] — — E. VÖLZKE u. E. HERZBERGER: Fieberkrämpfe und Epilepsie. I. Ätiologie, klinisches Bild und Verlauf der sogenannten Infekt- oder Fieberkrämpfe. Arch. Psychiat. Nervenkr. **208**, 400–412 (1966).
- [10] —, u. D. SCHEFFNER: Maschinelle Dokumentation von klinischen und EEG-Befunden in einer Anfallsambulanz. Meth. int. Med. **1**, 62–64 (1962).
- [11] — E. VÖLZKE u. D. SCHEFFNER: Verlaufsformen kindlicher Epilepsien mit Spike wave-Absencen. Arch. Psychiat. Nervenkr. **207**, 394–415 (1965).
- [12] DUMERMUTH, G.: Elektroenzephalographie im Kindesalter. Stuttgart: G. Thieme 1965.

- [13] FRANTZEN, E., M. LENNOX-BUCHTAL, and A. NYGAARD: Febrile convulsions: A clinical and electroencephalographic study. 6. International Congress of Electroencephalography and clinical Neurophysiology, Wien 1965.
- [14] HESS, R., u. Th. NEUHAUS: Das Elektroenzephalogramm bei Blitz-Nick-Salaam-Krämpfen und bei anderen Anfallsformen des Kindesalters. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **189**, 37–58 (1952).
- [15] HORSTMANN, W., u. W. SCHINNERLING: Zur Prognose der sogenannten Fieberkrämpfe. *Mschr. Kinderheilk.* **111**, 52–57 (1963).
- [16] JANZ, D.: Anfallsbild und Verlaufsform epileptischer Erkrankungen. *Nervenarzt* **26**, 20–28 (1955).
- [17] — Verlaufsgestalten idiopathischer Epilepsien. *Nervenarzt* **34**, 333–338 (1963).
- [18] KOCH, G.: Krampfbereitschaft. *Analecta Genetica*, Roma 1955.
- [19] LENNOX, M. A.: Febrile convulsions in childhood. A clinical and electroencephalographic study. *Amer. J. Dis. Child.* **78**, 868 (1949).
- [20] LENNOX, W. G.: Significance of febrile convulsions. *Pediatrics* **11**, 341 (1953).
- [21] LERIQUE-KOECHLIN, A., MISES, TEYSSONNIÈRE DE GRAMONT et LOOSKY-NEKHOBACHEFF: L'EEG dans les convulsions fébriles. *Rev. neurol.* **99**, 11 (1958).
- [22] MATTHES, A., u. H. KRUSE: Genetische Untersuchungen bei kindlichen petit-mal-Epilepsien. Jahrestagung der Deutschen Sektion der Int. Liga gegen Epilepsie, Tübingen 1966.
- [23] METRAKOS, K., and J. D. METRAKOS: Is the Centrencephalic EEG inherited as a dominant? *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **13**, 289 (1961).
- [24] MILLICHAP, J. G., J. A. MADSEN, and L. M. ALEDORT: Studies in febrile seizures. V. Clinical and electroencephalographic study in unselected patients. *Neurology (Minneapolis)* **10**, 643–653 (1960).
- [25] NEIMANIS, G.: Klinische und morphologische Befunde bei 4 Fällen von psychomotorischer Epilepsie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **183**, 258–267 (1962).
- [26] PETERMANN, M. G.: Febrile convulsions. *J. Pediatrics* **41**, 536–540 (1952).
- [27] RABE, F.: Zum Wechsel des Anfallscharakters kleiner epileptischer Anfälle während des Krankheitsverlaufes. *Dtsch. Z. Nervenkr.* **182**, 201–230 (1961).
- [28] RADERMECKER, J.: *Systématique et Electroencéphalographie des Encéphalites et Encéphalopathies*. Paris: Masson & Cie. 1956.
- [29] — Les convulsions hyperthermiques chez l'enfant. *Acta neurol. psychiat. belg.* **58**, 50–64 (1958).
- [30] RODIN, E. A., and J. L. WHELAN: Familial occurrence of focal temporal electroencephalographic abnormalities. *Neurology (Minneapolis)* **10**, 542–545 (1960).
- [31] SCHAPER, G.: Familiäres Vorkommen der Photosensibilität. In: *Klinische Elektroenzephalographie*. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1961.
- [32] SCHERZER, E.: Über die gutachtliche Wertung des 4/sec-Rhythmus nach Schädeltraumen. *Psychiat. et Neurol. (Basel)* **150**, 8 (1965).
- [33] SCHMIDT, R. P., and A. A. WARD: Febrile convulsions. *Epilepsia* **III**, 4, 41–47 (1955).
- [34] SCHULTE, F. J., u. B. HEREMANN: Elektroenzephalographie beim Neugeborenen. *Mschr. Kinderheilk.* **113**, 457–465 (1965).
- [35] TURINESE, A.: Sulle convulsioni febbrili dell'infanzia. Studio clinico et elettroencefalografico. *Riv. Pat. nerv. ment.* **80**, 807–828 (1959).

Priv.-Doz. Dr. H. DOOSE
Kinderklinik der
Christian Albrechts-Universität
23 Kiel-Hassee, Fröbelstr. 15/17