

26

Pädiatrische Fortbildungskurse für die Praxis
Cours de Perfectionnement en Pédiatrie pour le Praticien

Herausgeber – Rédacteur
E. Rossi, Universitäts-Kinderklinik, Bern

Epilepsie im Kindesalter

2., neu bearbeitete Auflage



S. Karger · Basel · München · Paris · London · New York · Sydney

26

Pädiatrische Fortbildungskurse für die Praxis
Cours de Perfectionnement en Pédiatrie pour le Praticien

Herausgeber – Rédacteur
E. Rossi, Universitäts-Kinderklinik, Bern

Epilepsie im Kindesalter

2., neu bearbeitete Auflage

Redaktion dieses Bandes
TH. BAUMANN, Aarau und R. FREY, Baden

32 Abbildungen und 17 Tabellen



S. Karger · Basel · München · Paris · London · New York · Sydney 1972

S. Karger · Basel · München · Paris · London · New York · Sydney
Arnold-Böcklin-Strasse 25, CH-4000 Basel 11 (Schweiz)

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in andere Sprachen, vorbehalten.
Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es auch nicht gestattet, dieses Buch
oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu ver-
vielfältigen.

© Copyright 1972 by S. Karger AG, Verlag für Medizin und Naturwissenschaften,
Basel

Printed in Switzerland by Basler Druck- und Verlagsanstalt AG, Basel

Clichés: Steiner & Co., Basel

Vorwort zur 2. Auflage

Die in den «Pädiatrischen Fortbildungskursen» veröffentlichten Referate zur Epilepsie im Kindesalter, welche an der Tagung der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie 1968 gehalten wurden, sind auf äusserst grosses Interesse gestossen, so dass bereits eine Neuauflage notwendig wurde. Der Grossteil der Abhandlungen wurde von den Autoren in verdankenswerter Weise auf den neuesten Stand der Erkenntnisse gebracht, so dass die Neuauflage wiederum ein nützliches Hilfsmittel im Kampfe gegen die Epilepsie sein wird.

TH. BAUMANN und R. FREY

Index

Vorwort zur 2. Auflage	IV
BAUMANN, TH., Aarau: Einleitung	1
DOOSE, H., Kiel: Zur Genetik der Epilepsie	3
DUMERMUTH, G. und SCOLLO-LAVIZZARI, G., Basel: Pathophysiologie der Epilepsie	11
ISLER, W., Zürich: Symptomatische Epilepsie	32
VASSELLA, F., Bern: Die stoffwechselbedingten Epilepsien	40
BEAUMANOIR-ROGER, A. et GUEDICHE, A., Genève: Syndromes de West et de Lennox. Etude comparative	57
LUTZ, J., Zürich: Psychiatrische Aspekte der kindlichen Epilepsie	81
WYSS, R., Münsingen: Forensische Probleme bei epileptischen Kindern und Jugendlichen	86
KRUSE, R., Kehl-Kork: Epilepsitherapie im Kindesalter. Diagnostische und therapeutische Gesichtspunkte für die Praxis	90
HIRT, H. R., Basel: Nebenwirkungen der Antiepileptika und deren Prophylaxe und Therapie	118
Index Vol. 1-34	132

Einleitung

TH. BAUMANN

Kantonale Kinderklinik (Alt-Chefarzt: PD Dr. TH. BAUMANN), Aarau (Schweiz)

Seit Jahrtausenden, seit Bestehen des *Homo sapiens*, in der langen und noch nicht völlig abgeschlossenen Epoche der Menschheit, in welcher eine fast ausschliesslich magische, glaubensmässige Medizin getrieben wurde, sind alle Krankheiten und insbesondere die Epilepsie, die als Hauptthema unserer diesjährigen Jahresversammlung zur Diskussion steht, als Besessenheit durch Dämonen, Götter und Göttinnen gedeutet worden.

Aber so wie der archaische Kronos durch den jüngeren Zeus einstmals gestürzt wurde, so wurde allmählich die magische Medizin durch die empirische Medizin abgelöst. Es kam der moderne Arzt, der Neuerer Hippokrates, der von der Epilepsie sagt: «Diese Krankheit ist in gar keiner Beziehung göttlicher als andere Krankheiten. Das Wesen ihrer Entstehung ist das gleiche wie bei anderen Krankheiten.»

Die hippokratische Medizin sah das Wesen des epileptischen Anfalles bereits in einer erstaunlichen Analogie zu unseren heutigen pathophysiologischen Auffassungen: auf dem Boden einer vererbaren schleimigen Konstitution kommt es zu einer Verstopfung der zum Gehirn führenden Gefässe mit Schleim und damit zu einer Verminderung der Luftzufuhr. In die heutige medizinische Terminologie übersetzt heisst dies: die Epilepsie ist eine zerebrale Stoffwechselkrankheit, die sich auf dem Boden einer besonderen Konstitution bzw. Erbanlage entwickelt.

Im Mittelalter wurden die hippokratischen Erkenntnisse wiederum weitgehend vergessen. Dies geschah, wie mir scheint, stark unter dem Einflusse der christlichen Heilslehre mit ihren zahlreichen Wunderheilungen und mit ihrer Austreibung der Dämonen und Teufel bei Epileptikern. Irrenexorzismen kamen wieder in Schwung, die schon vom Empiriker Hippokrates bespöttelt wurden!

Die Menschheit stand dieser Krankheit «der schreienden Not», wie sie genannt wurde, fassungs- und machtlos gegenüber, bis 1853 durch Zufall die Bromsalze und ca. 70 Jahre später ebenfalls wieder durch Zufall das

Luminal als Antiepileptika entdeckt wurden. Dann setzten intensive tierexperimentelle Untersuchungen über krampfhemmende Pharmaka ein, welche die Hydantoine, die Oxazolidine und weitere äusserst wirksame Antiepileptika ergaben.

Nicht unerwähnt sei die grossartige Entdeckung des Hirnstrombildes durch HANS BERGER im Jahre 1929, welche die diagnostischen und therapeutischen Beurteilungen in ungeahntem Ausmasse erweiterte. Wir stehen, trotz aller erfreulicher und zum Teil grossartiger diagnostischer und therapeutischer Ergebnisse in den letzten 100 Jahren, erst vor Teilerfolgen in der Therapie der Epilepsie, da wir das zugrunde liegende pathogenetische Prinzip noch nicht völlig durchschauen. Aber mit den heute zur Verfügung stehenden Mitteln können bei konsequenter und über Jahre oder Jahrzehnte sich erstreckender Anwendung bei einer Grosszahl der Patienten die Anfälle zum Verschwinden oder doch in ihrer Stärke und Häufigkeit stark vermindert werden, wodurch eine Invalidität vermieden oder doch vermindert werden kann.

Wir bedürfen aber ob dieser Erfolge der Therapie die *Prophylaxe*, die wir für gewisse Formen der Epilepsie in der Hand haben, nicht vergessen und müssen sie, da ja vielfach vorbeugen leichter ist als heilen, noch gehörig intensivieren. Ich denke da insbesondere an einen intensiven Ausbau der Schwangerenfürsorge, wodurch die Frühgeburtlichkeit herabgesetzt werden kann mit ihrer überdurchschnittlichen Gefährdung des Gehirnes durch die verschiedensten Momente. Aus den gleichen Gründen sind eine Intensivierung der Verhütung der ante- und perinatalen Morbidität, eine Intensivierung der Vakzinationsprophylaxe gegen die verschiedensten, das Zentralnervensystem befallenden Krankheiten und ein intensiver Kampf gegen die sich häufenden Verkehrs- und Arbeitsunfälle u.a.m. notwendig.

Wir konnten für unsere Tagung eine grosse Zahl prominenter in- und ausländischer Referenten gewinnen, welche Ihnen einen ausgezeichneten Überblick über den gegenwärtigen Stand der Pathophysiologie der Epilepsie, über die verschiedenen Epilepsieformen und deren Behandlung, über die psychischen Veränderungen und die forensischen Aspekte der Epilepsie im Kindesalter und über die Gefahren der Antiepileptika geben werden.

Ich freue mich, dass ein Teil dieser Referate an dieser Stelle veröffentlicht werden kann, da ich überzeugt bin, dass die in der Praxis stehenden Kolleginnen und Kollegen aus den Darstellungen einen grossen Gewinn ziehen werden.

Zur Genetik der Epilepsie

H. DOOSE

Universitäts-Kinderklinik Kiel

Aussagen über die Bedeutung genetischer Faktoren in der Pathogenese der Epilepsie stützten sich ursprünglich auf zwei Beobachtungen: Man fand einerseits in den Familien von Epileptikern eine vielfach grössere Erkrankungshäufigkeit als in der Normalbevölkerung und zum anderen, dass die Konkordanzrate für epileptische Anfälle bei eineiigen Zwillingen bedeutend höher liegt als bei zweieiigen.

Wesentliche neue Gesichtspunkte ergaben sich durch die Einbeziehung der Elektroenzephalographie in die genetischen Untersuchungen. Man gewann damit die Möglichkeit, auch klinisch gesunde Merkmalsträger zu erfassen. Bereits die ersten, schon fast 30 Jahre zurückliegenden Untersuchungen von LENNOX und seinen Mitarbeitern zeigten eindrücklich, dass die im EEG erkennbare genetisch determinierte Disposition zur epileptischen Reaktion um ein Vielfaches verbreiteter ist als die Erkrankung selbst. Vor allem wurde aber bereits damals deutlich, dass ein hereditäres dispositionelles Moment auch bei scheinbar typischen residualen oder symptomatischen Epilepsien von wesentlicher Bedeutung sein kann.

Die genannten älteren Arbeiten gaben aber zunächst keinen Aufschluss über Einzelheiten der genetischen Problematik, wie Fragen des Erbgangs und einer speziellen genetischen Typologie. Diesbezüglich neue Aspekte gewann man erst mit der rasch fortschreitenden Differenzierung der elektroenzephalographischen Diagnostik, mit der Möglichkeit nämlich, die verschiedenen pathologischen EEG-Veränderungen sicherer zu unterscheiden und bestimmten Krankheitsbildern zuzuordnen. Die neueren genetischen Untersuchungen über die Epilepsie gehen jeweils von Probanden mit speziellen EEG-Merkmalen aus. Zu nennen sind vor allem folgende Arbeiten: 1. DAVIDSON und WATSON, SCHAPER und neuerdings von HEDENSTRÖM u.a. konnten nachweisen, dass die Photosensibilität, d.h. das Auftreten von

irregulärer Krampfaktivität bei intermittierenden Lichtreizen, familiär vorkommt. Auf diese Untersuchungen wird anlässlich der Besprechung unserer eigenen Ergebnisse zurückzukommen sein.

2. Die kanadischen Autoren METRAKOS und METRAKOS untersuchten die Verwandten von Epileptikern mit 3/s-spikes and waves, also dem für die pyknoleptischen Absenzen charakteristischen EEG-Muster. Sie fanden in einem hohen Prozentsatz der klinisch gesunden Eltern und Geschwister ihrer Kranken im EEG bilateral-synchrone spikes and waves. Die EEG-Veränderungen erwiesen sich dabei als ausgeprägt altersgebunden. Der Anteil positiver Befunde erreichte bei den 4- bis 16jährigen Geschwistern fast 50%, bei den jüngeren und älteren Geschwistern sowie den Eltern waren positive Befunde wesentlich seltener. METRAKOS und METRAKOS vermuteten aufgrund dieser Ergebnisse für die spikes and waves ein Gen mit einem autosomal-dominanten Erbgang bei altersabhängig wechselnder Penetranz. MATTHES und WEBER kamen bei Untersuchungen von Familien pyknoleptischer Kinder zu ähnlichen Ergebnissen.

3. RODIN und WHELAN sowie BRAY und WISER u. a. konnten durch Familienuntersuchungen wahrscheinlich machen, dass auch für die Entstehung temporaler Krampfherde genetische Momente mitverantwortlich sein können. Sie fanden in den Familien von Patienten mit diesem EEG-Merkmal eine überzufällige Häufung analoger Veränderungen.

4. Unsere Kieler Arbeitsgruppe hat in den letzten Jahren umfangreiche Familienuntersuchungen bei kindlichen Epilepsien vorgenommen. Diese Untersuchungen seien in einigen wesentlichen Punkten referiert, weil sich an ihnen exemplarisch die Problematik genetischer Untersuchungen bei der Epilepsie demonstrieren lässt.

Wir gingen bei unseren Untersuchungen von Probanden mit einem bis dahin wenig beachteten EEG-Merkmal, der sogenannten *abnormen Theta-Rhythmisierung*, aus. Im Gegensatz zu den bis dahin bei Epileptikern genetisch untersuchten Merkmalen handelt es sich nicht um eine sogenannte hypersynchrone Potentialform, sogenannte Krampfaktivität, sondern eine Veränderung der Grundaktivität des EEG. Die sogenannten Theta-Rhythmen sind monomorphe, weitgehend monofrequente 4–6/s-Wellen, die bevorzugt über den parietalen Regionen die altersgemässe, nicht rhythmische Grundaktivität unterbrechen oder ersetzen. Sie ähneln den für das Kleinkindesalter typischen Einschlafveränderungen, sind von diesen aber bei sorgfältiger Ableitemethode gut zu unterscheiden.

Die Theta-Rhythmen des Wach-EEG sind keineswegs für Krampfleiden spezifisch, sie sind aber besonders charakteristisch für die frühkindlichen Epilepsien zentrenzephalen Typs: bestimmte Formen von grossen Anfällen

und myoklonisch-astatischen Anfällen sowie frühkindliche Absenzen. Besonders häufig finden wir die Theta-Rhythmen ausserdem bei den sogenannten Fieberkrämpfen des Kleinkindes [DOOSE, DAUTE].

Die Beobachtung analoger EEG-Veränderungen bei Geschwistern solcher Patienten regte uns zu systematischen Familienuntersuchungen an. Als Kontrollen dienten hirngesunde Kinder aus Kindergärten und Schulen.

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Untersuchungen sind folgende: Das Merkmal ist ausgeprägt altersgebunden. Es findet sich vorwiegend bei Kindern im 3. bis 5. Lebensjahr. Die Rhythmen kommen bei Probandengeschwistern wesentlich häufiger vor als bei hirngesunden Kontrollkindern (54 bzw. 12%).

Die Gesamtheit der Befunde macht eine genetische Determination dieses EEG-Merkmals sehr wahrscheinlich, sie spricht dafür, dass die sogenannten Theta-Rhythmen des Ruhe-EEG bei Kleinkindern das Symptom einer anlagebedingten vermehrten Krampfbereitschaft zentrenzephalen Typs sind.

Es ist derzeit nicht möglich, genauere Aussagen über den Erbgang zu machen, da wir bei den älteren Geschwistern und den Eltern mit den bisher angewandten visuellen Auswertemethoden eine abnorme Rhythmisierung des EEG nicht sicher erfassen können.

Der relativ hohe Prozentsatz positiver Befunde bei klinisch hirngesunden Kindern spricht dafür, dass der genannte Typ der zentrenzephalen Krampfbereitschaft ausserordentlich weit verbreitet ist und nur in einem kleinen Teil der Fälle zur Manifestation klinischer Erscheinungen, d. h. zu Krampfanfällen, führt. Die grosse Häufigkeit entsprechender Befunde in der Normalpopulation wird vielleicht verständlich, wenn man berücksichtigt, dass etwa 4% aller Kinder in der frühen Kindheit mindestens einmal an Fieberkrämpfen erkranken. Wir selbst fanden in einer früheren Untersuchung, dass bei solchen Fieberkrampfkindern abnorme Theta-Rhythmen besonders häufig sind.

In einer weiteren Untersuchung beschäftigten wir uns in Fortführung der bereits zitierten älteren Arbeiten mit der Photosensibilität. Wir verstehen unter Photosensibilität das Auftreten irregulärer spikes and waves bei Anwendung intermittierender Lichtreize. Seit langem ist bekannt, dass dieses Phänomen bei sehr zahlreichen Epileptikern nachweisbar ist, insbesondere bei der sogenannten photogenen Epilepsie, z. B. der Fernseh-Epilepsie oder den sehr seltenen selbstinduzierten photogenen Anfällen. Darüberhinaus gibt es aber gerade im Kindesalter sehr zahlreiche photosensible Epileptiker, bei denen eine photogene Auslösung von Anfällen niemals beobachtet wurde.

Wir untersuchten 160 Geschwister von photosensiblen epileptischen Kindern und verglichen die Ableitungen im Blindversuch mit denen von 268 hirngesunden Kontrollkindern. Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist zusammengefasst folgendes: Die Photosensibilität kommt bei den Probandengeschwistern stark gehäuft vor, nämlich bei 27,1% der 1- bis 15jährigen Kinder. Im Kontrollkollektiv dagegen fanden wir nur einen mittleren Prozentsatz von 6,7%. Das Merkmal zeigt eine ausgeprägt altersabhängige Penetranz. Der maximale Prozentsatz positiver Befunde findet sich bei den Probandengeschwistern zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr (36%). Bei jüngeren und älteren Kindern sowie bei den Eltern waren nur sehr viel weniger positive Reaktionen zu erzielen.

Die Ergebnisse lassen insgesamt die Deutung zu, dass die photokonvulsive Reaktion der Ausdruck einer speziellen Krampfbereitschaft hereditären Typs ist. Auffallend hoch ist zweifellos der Prozentsatz positiver Befunde in der Kontrollgruppe. Wir finden damit ein Ergebnis, das dem für die Theta-Rhythmen beschriebenen ähnelt. Wir erfassen auch mit der Photosensibilität offenbar einen sehr weit verbreiteten dispositionellen Faktor, der nur relativ selten zur klinischen Manifestation von Anfällen führt.

Die Gesamtheit der heute vorliegenden Untersuchungen über die Genetik der Epilepsie lässt folgende Schlussfolgerungen zu: Entsprechend den schon vor 25 Jahren erarbeiteten Ergebnissen von LENNOX u. a. lässt sich nachweisen, dass in der Pathogenese der Epilepsie genetische Momente eine sehr bedeutsame Rolle spielen. Wir haben es aber offenbar entgegen früheren Vermutungen nicht nur mit einem, sondern mit mehreren unterschiedlichen Faktoren zu tun, die durch jeweils charakteristische EEG-Merkmale gekennzeichnet sind: 3/s-spikes and waves, Photokonvulsivreaktion, abnorme Theta-Rhythmisierung der Grundaktivität und vielleicht auch eine besondere Form temporaler Spitzenherde.

Die Frage, ob die genannten EEG-Symptome wirklich Merkmale voneinander unabhängiger genetischer Momente darstelle oder ob sie nicht – jedenfalls zum Teil – unterschiedlich altersgebundene Symptome ein und derselben Störung sind, ist zur Zeit noch nicht verbindlich zu beantworten. Man stösst bei der Bearbeitung dieses Problems auf beträchtliche Schwierigkeiten, und zwar aus folgenden Gründen:

1. Erschwerend für eine genetische Typologie der Epilepsie wirkt zunächst, dass die verschiedenen genetisch determinierten EEG-Merkmale bei zahlreichen Patienten kombiniert vorkommen. Dies könnte für eine nichtzufällige Beziehung der Merkmale zueinander sprechen. Andererseits wird man schon in einer Normalpopulation in einem gewissen Prozentsatz, der sich aus dem Produkt der für die einzelnen Kriterien geltenden Einzelwahr-

scheinlichkeiten ergibt, solche Kombinationen erwarten müssen. Vermehrt wird man sie aber sicherlich in einem Kollektiv von Epileptikern finden, da bei Individuen mit einer entsprechenden Merkmalskombination die Wahrscheinlichkeit der klinischen Manifestation von Anfällen besonders gross sein wird.

2. Das klinische Bild – die Anfallsform – gibt uns bei genetischen Untersuchungen nur bedingt brauchbare Hinweise. Die diesbezüglichen Analysen unserer Kollektive haben gezeigt, dass der Anfallstyp keineswegs spezifisch ist. Wir finden in den Gruppen mit unterschiedlichen genetischen Merkmalen praktisch alle bekannten Anfallsformen, von den BNS-Krämpfen über die Absenzen und das Grand mal bis zu den fokalen Anfällen.

Aus anderen klinischen Beobachtungen können wir aber einige interessante Gesichtspunkte für die genetische Typologie ableiten. So betrifft z. B. die frühkindliche Epilepsie mit Theta-Rhythmen ohne Photosensibilität ganz überwiegend Knaben, während die photosensiblen Epilepsien der gleichen Altersstufe vorwiegend bei Mädchen beobachtet werden. Bei gleichem Erkrankungsalter und gleichen Anfallsformen verläuft die letztgenannte Epilepsieform darüberhinaus eindeutig ungünstiger. Wir haben also brauchbare Anhaltspunkte dafür, dass wir es wirklich mit Epilepsien unterschiedlichen genetischen Typs zu tun haben.

Die dargestellten Ergebnisse und Überlegungen haben zunächst zweifellos sehr theoretischen Charakter, und es fragt sich, welche Konsequenzen sich aus ihnen für eine praktisch-klinisch orientierte Nosologie der Epilepsie ergeben.

Es ist heute noch vielfach üblich, die Epilepsien nach klinischem Bild, neurologischem Befund und Anamnese in sogenannte residuale und genuine bzw. idiopathische Formen zu unterteilen. Dabei werden unter den erstgenannten jene Erkrankungen zusammengefasst, für die eine organische Hirnschädigung nachweisbar ist, und von genuiner Epilepsie wird andererseits in jenen Fällen gesprochen, bei denen hirnorganische Symptome fehlen und möglicherweise eine familiäre Belastung mit Epilepsie vorliegt. Gegen eine solche Klassifizierung der Epilepsie sind Bedenken zu erheben, nämlich u. a. folgende:

Zunächst erhellt aus den genetischen Untersuchungen ohne weiteres, wie gering der Aussagewert der Familienanamnese ist. Wir sehen nämlich, dass bei den nach dem EEG-Befund sicher disponierten Angehörigen die Rate klinischer Manifestationen ausserordentlich gering ist. Nur etwa jeder 20. bioelektrische Merkmalsträger erkrankt an epileptischen Anfällen. Das bedeutet, dass eine negative Familienanamnese für die pathogenetische

Deutung der Epilepsie irrelevant ist. Ähnliche Überlegungen gelten für die Bewertung hirnorganischer Symptome. Auch bei scheinbar typischen Residualepilepsien mit neurologischen Herdzeichen und Partialanfällen kann elektroenzephalographisch eine familiäre Disposition zu Krampfanfällen nachweisbar sein.

Aus solchen Feststellungen wird ohne weiteres deutlich, dass eine Unterteilung der Epilepsien in sogenannte residuale und genuine Formen heute nicht mehr sinnvoll ist, dass man bei einem solchen Vorgehen jedenfalls dem sehr komplexen Problem der Pathogenese der Epilepsie nicht mehr gerecht wird.

Es fragt sich, an welchen Kriterien sich heute eine nosographische Klassifizierung der Epilepsie orientieren soll. Neben dem klinischen Bild muss sicherlich das EEG mehr als bisher Berücksichtigung finden. Man kommt damit zunächst zu einer Konzeption, die im grundsätzlichen der von PENFIELD und JASPER vor Jahren vorgetragenen gleicht: Man wird danach als zwei Hauptgruppen die sogenannten zentrenzephalen oder primär generalisierten und die fokalen oder Partialepilepsien unterscheiden. Eine solche alternative Unterteilung der Epilepsien in zwei grosse Gruppen ist indessen unvollständig. Zwischen der typischen zentrenzephalen Epilepsie und der klassischen Partialepilepsie findet sich nämlich eine Gruppe, die elektroenzephalographisch fokale *und* zentrenzephalale Merkmale bietet. Klinisch können primär generalisierte wie fokale Anfälle im Vordergrund stehen. Diese Gruppe, die man fokal-zentrenzephalale Epilepsien nennen könnte, ist im Kindesalter bedeutend grösser, als es zunächst schien. Geht man nämlich bei der Einordnung des einzelnen Falles nicht vom Einzelbefund aus, sondern legt ihr die während langjähriger Longitudinaluntersuchungen gewonnenen Befunde zugrunde – wie wir sie heute für viele Kinder zur Verfügung haben –, so ergibt sich folgendes: Das EEG des Kindes erfährt im Verlaufe der Kindheit bedeutende Veränderungen. Abgesehen von der typischen altersabhängigen Wandlung der Grundaktivität zeigen auch die pathologischen EEG-Merkmale – wie oben besprochen – eine eindeutige Altersabhängigkeit. So findet man z. B. bei einer beträchtlichen Zahl insbesondere frühkindlicher Partialepilepsien bei systematischen elektroenzephalographischen Verlaufsuntersuchungen vorübergehend EEG-Muster zentrenzephalen, d. h. genetischen Typs, – z. B. eine abnorme Rhythmisierung und irreguläre spikes and waves oder eine Photokonvulsivreaktion. Diese EEG-Symptome treten dann jeweils in der für den einzelnen Typ charakteristischen Altersstufe, d. h. dem Alter der maximalen Penetranz des Merkmals auf. Sie können später unter Umständen wieder vollkommen verschwinden.

An einem Krankheitsverlauf seien diese Verhältnisse deutlich gemacht: Ein Kleinkind erkrankt anlässlich eines Keuchhustens an fokalen Anfällen mit typischem EEG-Befund (fokale Spitzenpotentiale). Im Alter von 5 Jahren bietet das Kind motorische Herdanfälle. Im EEG ist jetzt aber neben dem Herdbefund eine Photosensibilität nachweisbar. Mit 10 Jahren beherrschen Absenzen das klinische Bild, und im EEG finden sich bilateral-synchrone 3/s-spikes and waves.

In einem solchen Fall würde man bei der Bewertung nur des Einzelbefundes die Krankheit im frühen Kleinkindesalter als Partialepilepsie, in der Pubertät aber als primär generalisierte (zentrenzephale) Epilepsie auf dem Boden einer genetischen Disposition ansehen. Hinreichenden Aufschluss über die Genese der Epilepsie ergibt erst die Längsschnittuntersuchung. Im Hinblick auf unsere Kenntnisse von der Genetik der zentrenzephalen Krampfbereitschaft ist es nämlich sicher nicht erlaubt, in dem geschilderten Fall aus der zeitlichen Aufeinanderfolge der EEG-Symptome im Krankheitsverlauf auf eine kausale Beziehung zu schliessen. Man darf vielmehr annehmen, dass dieses Kind im Alter von 2 Jahren auf eine Pertussis-Infektion mit einem Krampfanfall reagierte aufgrund einer endogenen Disposition, die entsprechend dem typischen Manifestationsmaximum erst im Schulalter elektroenzephalographisch fassbar wird. Dass eine solche Deutung richtig ist, haben unsere Familienuntersuchungen inzwischen eindeutig gezeigt.

Die Verlaufsbilder dieser fokal-zentrenzephalen Epilepsien machen besonders deutlich, wie schwierig eine sichere nosographische Klassifizierung der Epilepsie im Einzelfall sein kann. Zu sicheren Aussagen kommt man oft nur, wenn man den Verlauf der Erkrankung während der ganzen Kindheit klinisch und elektroenzephalographisch verfolgen kann. Es kommt gerade darauf an, jene Entwicklungsperioden des Kindes zu erfassen, in denen die spezifischen elektroenzephalographischen Symptome, die auf eine hereditäre Disposition hinweisen, fassbar sind. Untersuchen wir ausserhalb dieser Perioden, z. B. bei Säuglingen oder jugendlichen und erwachsenen Epileptikern, wird die erreichbare Information wesentlich geringer sein, und wir können oft – jedenfalls mit den heute zur Verfügung stehenden Methoden – eine wirklich eindeutige Klassifizierung der Epilepsie im besprochenen Sinne nicht mehr vornehmen. Hier sind Untersuchungen der Familienangehörigen, der Kinder bzw. der Geschwister der Kranken oft wegweisend.

Zusammenfassend darf man aus den heute vorliegenden Ergebnissen schliessen, dass genetisch-determinierte dispositionelle Faktoren in der Pathogenese der Epilepsie eine sehr viel grössere Bedeutung haben, als bis-

her angenommen wurde, und dass es darüberhinaus mehrere unterschiedliche Typen der Disposition zur epileptischen Reaktion gibt. Es möchte schliesslich deutlich geworden sein, dass wir heute letzten Endes noch weit von der Klärung der genetischen Problematik wie überhaupt der sehr komplexen Pathogenese der Epilepsie entfernt sind.

Detaillierte Literaturangaben finden sich in DOOSE, H.; GERKEN, H. und VÖLZKE, E.: *Z. Kinderheilk.* 101: 242–257 (1967) und DOOSE, H.; GERKEN, H.; HIEN-VÖLPEL, K. F. und VÖLZKE, E.: *Neuropädiatrie* 1: 56–73 (1969).

Pathophysiologie der Epilepsie

G. DUMERMUTH und G. SCOLLO-LAVIZZARI

Universitäts-Kinderklinik Zürich
und Neurologische Universitätsklinik Basel

1. Elektro- physiologie der Hirnaktivität

Die Grundlage epileptischer Störungen ist eine paroxysmale abnorm gesteigerte Tätigkeit bestimmter Neuronenpopulationen. Für das Verständnis dieser pathologischen Erscheinungen sind gewisse Grundkenntnisse der elektrophysikalischen und elektrochemischen Vorgänge im Bereich der Nervenzelle notwendig. Es erschien uns deshalb wichtig, in diesem ersten Abschnitt in stark schematisierter Form einige elektrophysiologische Grundlagen zu erläutern. Die Ausführungen folgen den kompakten Darstellungen von STEVENS [1966] und von KATZ [1966] und stellen die Vorgänge in einem stark vereinfachten und idealisierten Neuronensystem dar, wie sie sich auf Grund der bisher vorliegenden neurophysiologischen Forschungsergebnisse vermuten lassen.

Das menschliche Gehirn setzt sich neben anderen Elementen aus etwa 10 Milliarden funktionellen Einheiten, den *Neuronen*, zusammen, welche in einer komplexen Organisation zu einer hochdifferenzierten Struktur vereinigt sind (vgl. Abb. 8). Diese Einheiten stellen bereits allein wieder sehr komplizierte Gebilde dar, deren Funktion vielleicht mit derjenigen eines kleinen Prozessrechners verglichen werden kann: Sie besitzen an den *Dendriten* und am *Zellkörper* bis zu 10000 Eingänge (*Synapsen*), wahrscheinlich einen eigenen Informationsspeicher (bzw. «Gedächtnis») in bestimmten eigenen Proteinstrukturen sowie einen Ausgang, das *Axon*, über welches die verarbeitete Information wieder weitergeleitet wird. Versorgung und Unterhalt erfolgen durch einen aktiven Energiehaushalt. Die Dicke des Zellkörpers beträgt etwa 30 μm , die Länge der Dendriten 200–300 μm , und die Länge des Axons 50 μm bis über 1 m [STEVENS, 1966]. Die ganze Oberfläche des Zellkörpers und der Dendriten ist von Synapsen praktisch vollständig überdeckt. Die *Informationsübertragung* zwischen den Neuronen erfolgt impulsförmig mit Hilfe von sogenannten *Aktionspotentialen*. Dendriten, Soma und Axon der Ganglienzelle sind von einer semipermeablen Membran eingehüllt, welche aus zwei Schichten dicht

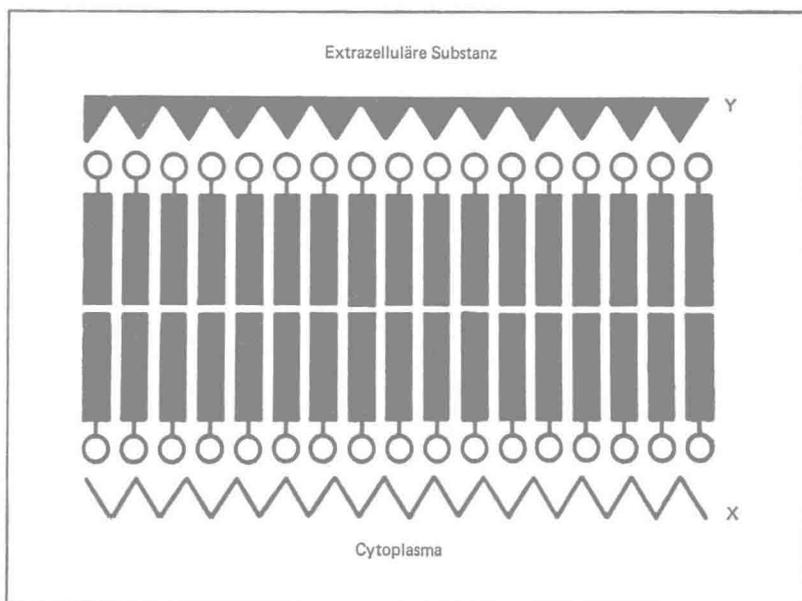


Abbildung 1

Schema der Oberflächenmembran mit den geordneten Lipoidmolekülen, deren hydrophile Enden gegen die Proteinschichten X und Y ausgerichtet sind [ROBERTSON, 1962, übernommen aus OCHS, 1965].

aneinandergereihter und straff orientierter Lipoidmoleküle besteht, die von Eiweissmolekülen umgeben sind (Abb.1). Die Dicke beträgt ca. 7–8 μm . Im Ruhezustand ist diese Membran stark polarisiert, zwischen dem Zellinneren und Zelläusseren besteht eine elektrische Spannungsdifferenz von etwa -60 bis -90 mV. Diese entsteht durch das starke wechselseitige Konzentrationsgefälle von Natrium- und Kaliumionen, das durch eine energieverbrauchende aktive «Natrium-Kalium-Pumpe» aufrecht erhalten wird (Abb.2). Wird nun durch eine äussere Einwirkung diese Membran um mehr als 8–10% *depolarisiert*, so bricht das Ruhepotential vollständig zusammen, mit einer überschüssigen Potentialschwankung von ca. 10–60 mV (Abb.3). Dieser Vorgang dauert weniger als eine msec, bis der Durchgang für die Natriumionen wieder gesperrt wird.

Von diesem Moment an wird die Membran stärker als im Ruhezustand für K-Ionen durchlässig, und es baut sich von neuem das Ruhepotential auf.

Dieser schnelle elektrische Potentialwechsel wird als Aktionspotential bezeichnet. Das Aktionspotential folgt dem *Alles-oder-nichts-Gesetz* und be-