

(Aus der Physiologischen Abteilung des Kaiser Wilhelm-Instituts für Hirnforschung und der Sonderstelle zur Erforschung der Kriegsschäden des Zentralnervensystems, Berlin-Buch.)

Zur Pathogenese der genuinen Epilepsie und anderer Anfallskrankheiten auf Grund hirnelektrischer Befunde.

Von

A. E. Kornmüller.

Mit 6-Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Mai 1941.)

Die vorliegende Mitteilung soll die Frage der Pathogenese der Epilepsie vorwiegend von den Ergebnissen hirnelektrischer Untersuchungen über Anfallskrankheiten her angehen¹.

Dabei können wir uns auf nahezu 10jährige eigene Erfahrungen stützen. Nach Untersuchungen über experimentelle Epilepsie an Tieren² sind wir am Kaiser Wilhelm-Institut für Hirnforschung in den letzten Jahren auf Grundlage dieser tierexperimentellen Ergebnisse mit hirnelektrischen Untersuchungen am Menschen³ beschäftigt. Die ersten elektrenkephalographischen Feststellungen am Menschen hat *Berger*⁴ gemacht. Vorwiegend von unseren tierexperimentellen Arbeiten ausgehend haben dann Amerikaner Untersuchungen am Menschen über die Epilepsie angestellt; in erster Linie sind *Gibbs* mit *Lennox*⁵ und daneben *Jasper* und Mitarbeiter⁶ zu nennen.

Von den hirnelektrischen Potentialschwankungen, die man an Anfallskranken aus dem Formenkreis der Epilepsie beobachten kann, sind die durch besonders steile und große Entladungen gekennzeichneten

¹ Zusammenfassende Darstellungen über die Epilepsie meistens mit ausführlichen Schrifttumsangaben finden sich z. B. in dem Bericht über die 16. Jahresversammlung der Gesellschaft deutscher Nervenärzte Düsseldorf 1926 (Dtsch. Z. Nervenheilk. **94**), bei *W. G. Lennox* und *St. Cobb*: *Epilepsy*. London 1928, in dem Bericht über den 2. internat. Neur.-Kongreß in London 1935, bei *H. W. Gruhle*: *Bumkes Handbuch der Geisteskrankheiten*, Bd. 8, Teil 4, S. 667. 1930 und in *Bumke-Foersters Handbuch der Neurologie*, Bd. 17. 1935. Siehe auch *F. Mauz*: Die Veranlagung zu Krampfanfällen. Leipzig 1937. — *Stauder, K. H.*: Konstitution und Wesensveränderung der Epileptiker. Leipzig 1938 und *Pohlisch, K.*: Handbuch der Erbkrankheiten, Bd. 3, S. 1. 1940.

² Zusammenfassungen in den Fortschr. Neur. **7**, 391, 414 (1935) und im Rahmen einer Monographie (*Kornmüller, A. E.*: Die bioelektrischen Erscheinungen der Hirnrindenfelder. Leipzig: Georg Thieme 1937).

³ Siehe z. B. *R. Janzen u. A. E. Kornmüller*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **150**, 283 (1940). — *Kornmüller u. Janzen*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **152**, 78 (1941). Dort finden sich auch weitere Schrifttumsangaben. — ⁴ *Berger, H.*: Klin. Wschr. **1936 I**, 217. — *Nova Acta Leop.* (Halle), N. F. **6**, 173 (1939). — ⁵ *Gibbs, F. A., E. L. Gibbs* and *W. G. Lennox*: Arch. of Neur. **36**, 1225 (1936); **39**, 298 (1938). — ⁶ *Jasper, H. H. and W. A. Hawke*: Arch. of Neur. **39**, 885 (1938).

Krampfströme (Kornmüller 1932), die im folgenden mit KS abgekürzt werden, am ehesten „spezifisch“ (s. z. B. I auf Abb. 5C). Andere Abänderungen der hirnelektrischen Spannungsproduktion, wie abnorm träge Wellen, finden sich nicht nur bei der Epilepsie, sondern auch bei einer Reihe anderer Erkrankungen.

KS konnten wir in allen grauen Teilen des Gehirns, wo dies geprüft wurde, durch extrem starke Reize (chemische, mechanische und elektrische) auslösen. Daraus ergab sich die Auffassung, daß *alle* ganglienzellhaltigen Abschnitte des Zentralnervensystems in einen „krampfartigen“ Erregungszustand gebracht werden können.

Bei umschriebener Auslösung von KS über vielen Hirnabschnitten konnte gleichzeitig *kein motorischer Krampf* an den Tieren beobachtet werden. Erst wenn sich (zufolge nervöser Irradiation oder durch Reizausbreitung) auch KS über bestimmten „motorischen“ Abschnitten zeigten, wurden dem Rhythmus dieser Entladungen entsprechende Krämpfe beobachtet.

Da also offenbar alle grauen Teile des Zentralnervensystems in „krampfartige“ Erregungen geraten können, ist eine große Mannigfaltigkeit von anfallsweisen (durch KS angezeigten) abnormen Geschehen im Zentralnervensystem vorstellbar. Allein von genuine Epileptikern bzw. von Anfällen solcher Kranker sind so viele klinische Bilder bekannt geworden, daß man zu dem Schluß kommen kann, daß die genuine Epilepsie eine Erkrankung ist, die das ganze Gehirn betrifft.

Bei der Auswertung der hirnelektrischen Befunde von genuine Epileptikern¹ sieht man sich auch zuerst einer großen Mannigfaltigkeit gegenüber. Bei einem umfangreichen Material fällt aber auf, daß sich ähnliche Feststellungen oft wiederholen.

Wir haben darum die Befunde dem *Grade ihrer Abweichungen von der Norm* entsprechend in Gruppen zusammengefaßt. Von diesen wird nun berichtet.

Die *leichteste bzw. früheste Abänderung des bioelektrischen Normalbildes und deren Lokalisation* mußte für Fragen der Pathogenese der genuine Epilepsie als Krankheitseinheit von besonderem Interesse sein. Dafür sind außerdem die Abänderungen des hirnelektrischen Bildes vorzuziehen, die schon im Intervall „spontan“ auftraten oder ausgelöst werden konnten, ohne daß es dabei zu Anfällen kam. Diese Forderungen erfüllte folgender an vielen Kranken gemachte Befund.

Ausschließlich oder vorwiegend über dem *Stirnhirn* sind *abnorm träge Potentialschwankungen* vorhanden (s. Abb. 1B und D). Diese Wellen haben gegenüber den normalen (einer Frequenz von etwa 10/Sek.) häufig

¹ Die Herren Doz. *Selbach* (Klinik Prof. *de Crinis*) und Dr. *Wand* (Berlin) haben diese Untersuchung durch Überweisung von Kranken sehr gefördert. Den genannten Herren danke ich ebenso wie Herrn Dr. *Gremmler*, der die Ableitungen einzelner Patienten durchgeführt hat.

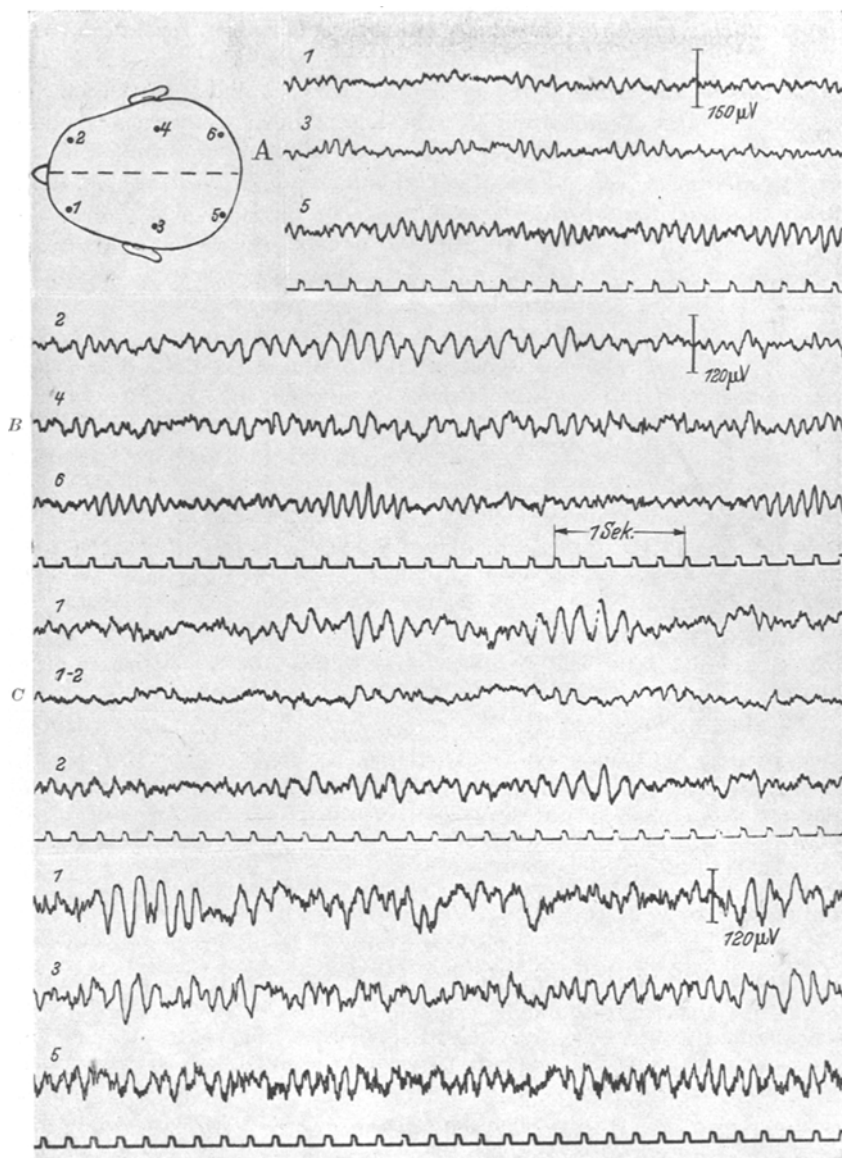


Abb. 1. Links oben: Die Elektrodenlagen für die Registrierungen auf allen Abbildungen. Die Ableitpunkte mit ungeraden Zahlen liegen links, und zwar 1 frontal, 3 zentral und 5 occipital. Die Ableitpunkte mit geraden Zahlen liegen symmetrisch dazu rechts, und zwar 2 frontal, 4 zentral und 6 occipital. Daneben (A): Von einem Gesunden gleichzeitige unipolare Ableitungen (= gegen die Ohrklappen) von einem frontalen (1), einem zentralen (3) und einem occipitalen Punkt (5). Darunter: Von 2 Kranken mit genuiner Epilepsie (B und C von M. H. und D von D. H.), „spontane“ Potentialschwankungen. Je 3 (durch eine Zeitmarkierung getrennte) Ableitungen wurden gleichzeitig gewonnen, und zwar auf B unipolar von frontal (2), zentral (4) und occipital (6) rechts; auf C von frontal links (1), bifrontal (1—2) und frontal rechts (2). D Ableitungen wie bei A.

eine *deutlich vergrößerte Amplitude*¹. Ihre Frequenz ist dagegen abnorm niedrig, sie beträgt ungefähr 6/Sek. oder weniger. Siehe auf Abb. 1 *B* vor allem die Ableitung 2 und auf *D* die Kurve 1 und vergleiche diese mit der frontalen (1) Ableitung auf dem Ausschnitt *A*, der entsprechende Registrierungen von einem Gesunden zeigt. Selten werden auch 7 bis 8 Schwankungen/Sek. ausgezählt, während an demselben Kranken über hinteren Hirnabschnitten normale Frequenzen der Potentialschwankungen (vorwiegend 10/Sek.) vorhanden sind. Bemerkenswert ist, daß diese abnorm trägen Potentialschwankungen über einem großen Teil ihres Ableitungsgebietes meist weitgehend formgleich und synchron (=phasengleich) sind, so daß z. B. gleichzeitige *bipolare Ableitungen* zwischen symmetrischen Punkten beider Frontallappen *keine oder nur eine geringe Potentialdifferenz* ergeben² (s. Abb. 1 *C*). Diese Wellen sind oft nur in *seltenen* und *kurzen* Gruppen feststellbar. Manchmal waren langdauernde oder an verschiedenen Tagen wiederholte Registrierungen zu ihrer Ermittlung erforderlich.

Viel deutlicher können solche Bilder unter besonderen Bedingungen hervortreten, z. B. im Zusammenhang mit der *Hyperventilation*³ (ohne daß in der Regel dabei ein Anfall ausgelöst wird). Beispiele dafür bringen die Abb. 2 und 3.

Abb. 2 zeigt von dem Kranken *Sch. K.* auf *A* einen Ausschnitt aus einer Kontrollregistrierung. Diese läßt frontal (2) eine Gruppe von Schwankungen einer Frequenz von 6/Sek. erkennen, wie sie ganz gelegentlich „spontan“ auftraten. Die gleichzeitig vorgenommene Ableitung von zentral (4) und occipital (6) zeigt Schwankungen der normalen Frequenzen (vorwiegend 10 und daneben 20 Hz⁴).

Nach dieser Kontrollregistrierung wurde mit der Hyperventilation begonnen. Diese führte bald zu einem Bild, wie es auf *B* dargestellt ist. Die 6 Hz-Schwankungen frontal (2) sind deutlich gesteigert. Man vergleiche ihre Amplituden mit denen von 2 auf *A*. Die beiden anderen gleichzeitig vorgenommenen Ableitungen von zentral (4) und occipital (6) zeigen gegenüber der Kontrolle (*A*) keine so starken Abänderungen.

Bei fortgesetzter Hyperventilation (*C*) änderte sich das Bild derart, daß neben vereinzelt 6 Hz-Schwankungen über dem Stirnhirn noch trägere Wellen (einer Frequenz von etwa 3/Sek.) auftraten. Diese Schwankungen wurden in der Regel über allen 3 Ableitungen registriert, sie sind also nicht nur über dem Frontalhirn vorhanden. Trotzdem ist auffällig, daß auch diese Potentialschwankungen über dem Stirnhirn in der Regel deutlicher sind als über hinteren Hirnabschnitten. [Man beachte, daß auf *C* frontal (2) die besagten Wellen oben abgeplattet sind, weil die Potentialschwankungen größer sind, als die Ausschlagfähigkeit des Schreibers.]

¹ Auf jeder Abbildung ist ein Eichwert (rechts oben) eingetragen. Dieser gilt auf den Abb. 2, 3 und 6 für alle Kurven eines Bildes. Auf den Abb. 1, 4 und 5 sind mehrere Eichwerte eingetragen. Jeder gilt von der Kurve an, auf der er eingezeichnet ist.

² Abnorm träge Potentialschwankungen über dem Stirnhirn, die nicht dieses Merkmal haben, sondern seitendifferent sind, müssen in der Regel anders bewertet werden. Siehe unten.

³ Es ist ein besonderes Verdienst von *O. Foerster*, den Hyperventilationsversuch in die Klinik der Epilepsie eingeführt zu haben.

⁴ Hertz (Hz) = Zahl der Schwankungen pro Sekunde.

Abb. 3 stammt von einem anderen Kranken (*Sch. F.*). *A* bringt wiederum einen Ausschnitt aus der Kontrollregistrierung, die weitgehend als normal

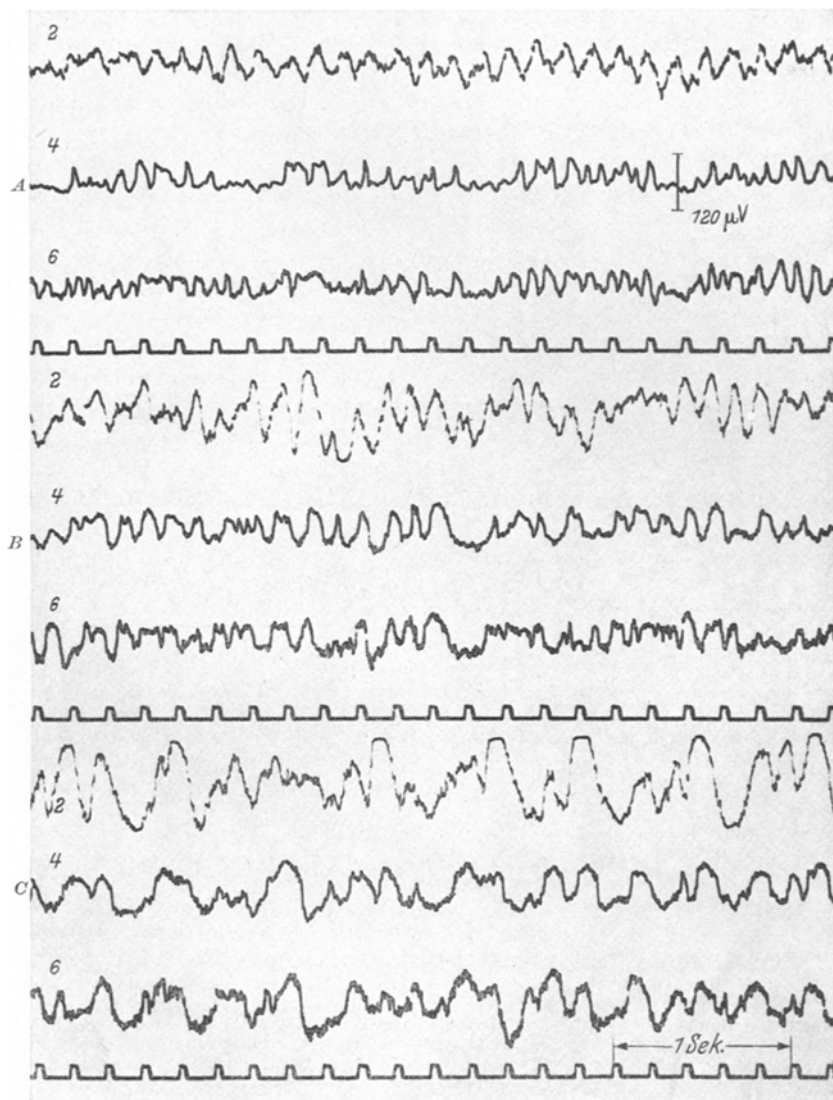


Abb. 2. Genuine Epilepsie (*Sch. K.*). Je 3 gleichzeitige unipolare Ableitungen (gegen beide Ohrhäppchen) von frontal (2), zentral (4) und occipital (6) rechts. Die Elektrodenlagen siehe

Abb. 1 links oben. *A* Kontrolle vor der Hyperventilation. *B* und *C* während der Hyperventilation.

anzusprechen ist. Dafür ist typisch, daß frontal im Verhältnis zu den beiden anderen gleichzeitig vorgenommenen Ableitungen die geringste bioelektrische Aktivität

vorhanden ist. Auf *B* dagegen, während der Hyperventilation registriert, ist die bioelektrische Spannungsproduktion frontal eindeutig größer als auf den beiden hinteren Ableitungen. Es zeigen sich abnorm träge große Potentialschwankungen, die eine Frequenz von etwa 6.Hz (und gelegentlich auch weniger) aufweisen.

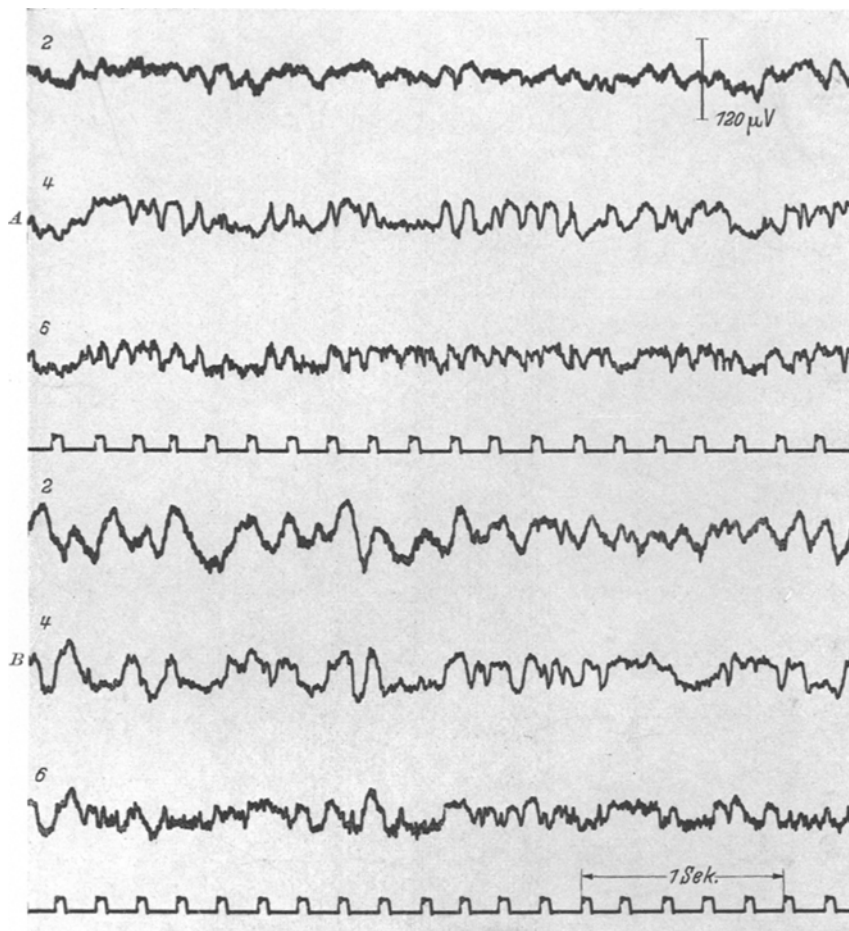


Abb. 3. Genuine Epilepsie (*Sch. F.*). Je 3 gleichzeitige unipolare Ableitungen (gegen beide Ohrhäppchen) von frontal (2), zentral (4) und occipital (6) rechts. Die Elektrodenlagen siehe Abb. 1 links oben. *A* Kontrolle vor der Hyperventilation. *B* während der Hyperventilation.

Die gleichen Bilder wie auf Abb. 2 und 3 können u. a. auch ohne Hyperventilation, z. B. „spontan“, auftreten, manchmal aber auch als Einleitung („bioelektrische Aura“) eines Anfallsgeschehens.

Auf sehr seltene Abweichungen von dem bis jetzt geschilderten Verhalten kann im Rahmen dieser kurzen Mitteilung nicht näher eingegangen werden.

Derartige abnorme Befunde vorwiegend über dem Stirnhirn sind aber nicht etwa spezifisch für die genuine Epilepsie. In unserem Material

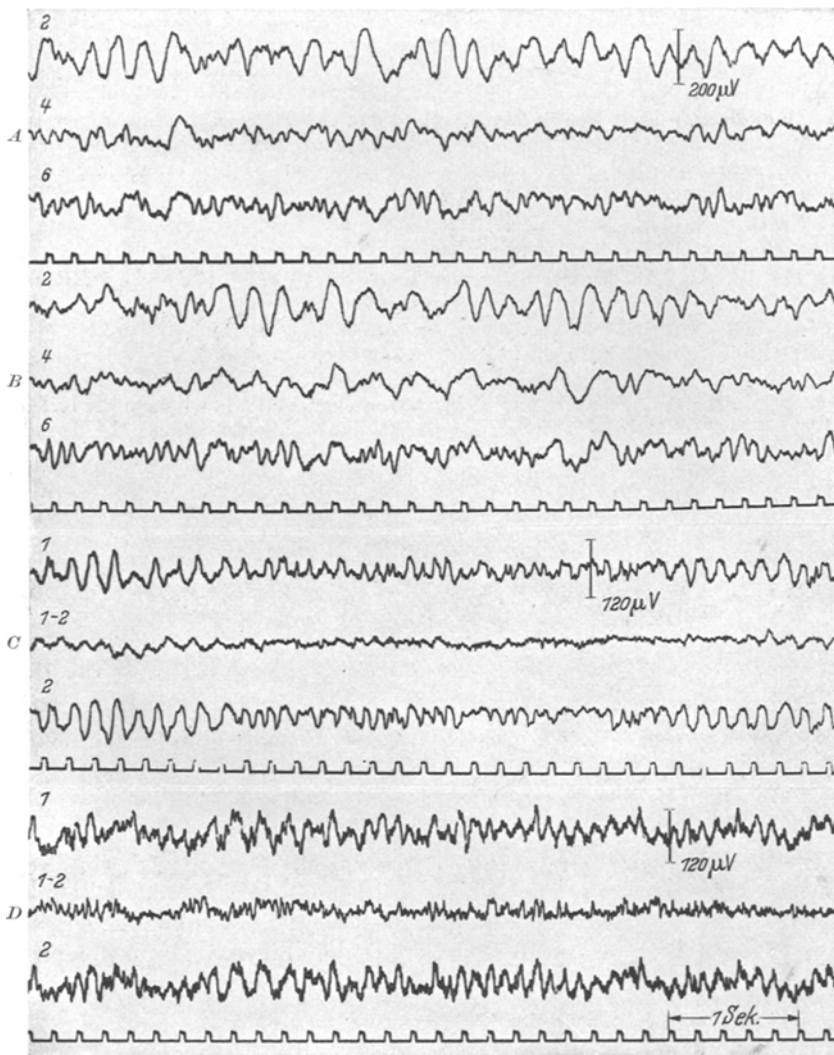


Abb. 4. *A* und *B* Basale Meningitis (*J. H.-L.*). Gleichzeitige unipolare Ableitungen von frontal (2), zentral (4) und occipital (6) rechts. *C* von einem Kranken (*W. R.*) mit einer Schädel-Hirnverletzung. Gleichzeitige Ableitungen frontal links (1) und frontal rechts (2) unipolar und bipolar zwischen beiden Punkten (1—2). *D* von einer Kranken (*L. H.*) mit Hypertonie und Thalamusblutung. Die gleiche Ableitung wie auf *C*. Die Elektrodenlagen siehe Abb. 1 links oben.

von hirnelektrischen Untersuchungen finden sich solche auch an einer großen Zahl von *Kranken*, die nicht an einer genuine Epilepsie, sondern

an *verschiedenen anderen Hirnerkrankungen* litten. Diese Tatsache war besonders aufschlußreich für pathogenetische Fragen der genuinen Epilepsie. Auf Abb. 4 werden dazu Beispiele gebracht.

Abb. 4 zeigt auf *A* und *B* Registrierungen von einem Kranken (*J. H.-L.*) mit einer *basalen Meningitis* (Sektionsbefund). Es handelt sich um gleichzeitige unipolare Ableitungen von frontal (2), zentral (4) und occipital (6). Wiederum ist auffällig, daß frontal die stärkste Abänderung des Normalbildes zu sehen ist. Diese besteht in großen Potentialschwankungen einer Frequenz von etwa 5/Sek., von denen auf den anderen Ableitungen nur geringe Andeutungen zu beobachten sind.

Nebenbei bemerkt hat eine Arteriographie an diesem Kranken Verschmälerungen und Füllungsdefekte an den basalen Gefäßen ergeben.

Abb. 4 *C* zeigt Ableitungen von einem Kranken (*W. R.*), bei dem eine *Schädel-Hirnverletzung* mit intrakraniell gelegnem Metallsplitter (eingedrungen in die linke Schläfe) vorliegt. Gleichzeitig wurde von je 2 symmetrischen Punkten über dem Stirnhirn unipolar (1 und 2) und bipolar zwischen beiden (1—2) abgeleitet. Man erkennt gruppenweise auftretende Potentialschwankungen einer Frequenz von 6/Sek., die in ihrer Form und in ihrem zeitlichen Ablauf zwischen den beiden Ableitestellen weitgehend gleichartig sind, so daß sich bipolar nur sehr geringe Potentialdifferenzen ergeben. Über hinteren Hirnabschnitten wurden solche abnorm trägen Wellen nicht beobachtet.

Abb. 4 *D* zeigt im Prinzip den gleichen Befund, wie eben (von Abb. 4 *C*) beschrieben wurde, von einer Kranken (*L. H.*), bei der klinisch eine *Hypertonie mit Thalamusblutung*¹ bestand. Auffällig war an dieser Kranken eine ungewöhnlich starke Adipositas.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß unter anderem bei *Kopftraumen* (stumpfen wie scharfen *Hirnverletzungen*), ebenso wie bei *Hirndruck*, besonders *Hydrocephalus internus occlusus*, oft der gleiche Befund gemacht werden konnte.

Sehr wichtig ist die Feststellung, daß auch der *akute Sauerstoffmangel* an Gesunden gleiche Befunde ergibt (s. Kornmüller, *Palme* und *Strughold*²). Die Registrierungen der Abb. 2 *B* und *C* könnten z. B. sehr gut Ausschnitte aus Ableitungen bei akutem Sauerstoffmangel darstellen. Ein zusammenfassender Bericht über das ganze Material wird erst in einer späteren Mitteilung gegeben.

Ein etwas *vorgeschrittener Befund* bei genuinen Epileptikern ist der, daß zu dem eben Mitgeteilten (träge Potentialschwankungen großer Amplitude über vorderen Hirnabschnitten) kurze KS-Gruppen hinzukommen, die wiederum über *frontalen* Abschnitten am deutlichsten sind und gegen occipital an Ausprägung abnehmen. Gelegentlich sind sie über occipitalen Hirnabschnitten gar nicht abzuleiten. Dieser Befund konnte öfter gemacht werden, ohne daß während der KS-Entladungen

¹ In früheren Arbeiten konnten bereits verschiedene Hinweise über die hirnelektrische Lokalisation von tiefer liegenden Prozessen bzw. Schädigungen des Gehirns gemacht werden [Kornmüller: Dtsch. med. Wschr. 1939 II, 1601, Ber. 3. internat. Neur.-Kongreß Kopenhagen 1939 und a. a. O.].

² Kornmüller, A. E., F. Palme u. H. Strughold: Luftfahrtmed. 5, 161 (1941). Dort findet sich auch weiteres Schrifttum.

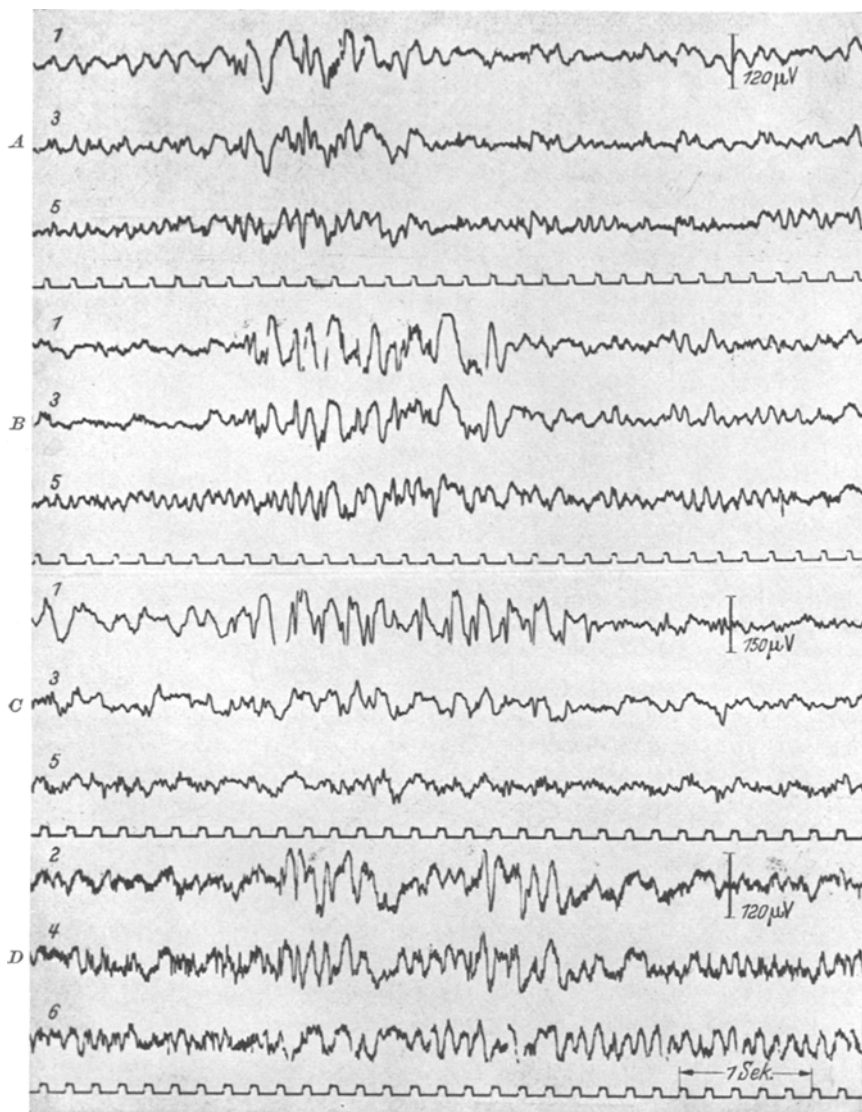


Abb. 5. *A* und *B* genuine Epilepsie (*M.H.*). Gleichzeitige unipolare Ableitungen von frontal (1), zentral (3) und occipital (5) links. *C* genuine Epilepsie (*J.G.*). Gleichzeitige unipolare Ableitungen von frontal (1), zentral (3) und occipital (5) links. *D* Von einem „Gesunden“ aus einer Epileptikersippe (*G.W.*) gleichzeitige unipolare Ableitungen von frontal (2), zentral (4) und occipital (6) rechts. Die Elektrodenlagen siehe Abb. 1 links oben.

subjektiv oder objektiv etwas Besonderes am Kranken vorlag. Es wurden insbesondere keine kleinen Anfälle gleichzeitig beobachtet (s. dazu Abb. 5).

Abb. 5 zeigt von dem Kranken *M. H.* gleichzeitige unipolare Ableitungen von frontal (1), zentral (3) und occipital (5). Über 1 auf 4 sind zuerst abnorm träge Potentialschwankungen einer Frequenz von 6/Sek. zu beobachten, während gleichzeitig die beiden anderen Ableitungen mehr oder weniger normale Wellen zeigen. Plötzlich tritt eine knapp über 1 Sek. dauernde KS-Gruppe, durch große Potentialschwankungen mit *spitzen* Abläufen gekennzeichnet, auf. Diese ist wiederum frontal am deutlichsten ausgeprägt.

Eine etwas längere derartige Aufeinanderfolge von KS-Entladungen findet sich auf *B.* Abgesehen davon, daß auch hier wiederum über vorderen Abschnitten der abnorme Befund am deutlichsten ist, ist hervorzuheben, daß $\frac{2}{5}$ Sek. lang nach Beginn dieser KS occipital (5) noch normale 10 Hz-Schwankungen vorhanden sind, die ersten abnormen Wellen also occipital später einsetzen als über vorderen Hirnabschnitten.

Hervorzuheben ist, daß dieser Kranke seit 3 Monaten anfallsfrei war und auch nach den hirnelektrischen Untersuchungen bisher 6 Monate lang ohne Anfälle geblieben ist.

Abb. 5C zeigt von einer Kranken (*J. G.*), gleichzeitig gewonnen, je eine frontale (1), zentrale (3) und occipitale (5) Ableitung. Zu Beginn von 1 sieht man bereits abnorm träge und große Wellen. Knapp 2 Sek. nach Beginn von 4 werden diese Schwankungen durch ein anderes Bild abgelöst, das vor allem durch steile Entladungen gekennzeichnet ist. Dieses hält nur $2\frac{1}{2}$ Sek. lang an. Die gleichzeitige zentrale Ableitung (3) läßt währenddessen nur wenige und kleine träge Schwankungen mit seltenen angedeuteten Spitzen erkennen. Occipital (5) ist keine Abänderung der Spannungsproduktion festzustellen. Während dieser starken Entladungen über dem Stirnhirn war an der Kranken nichts Besonderes zu beobachten, sie konnte auch nicht irgend etwas subjektiv Bemerkenswertes angeben.

Auch an „Gesunden“ aus *Epileptikersippen* kann man ähnliche abnorme Potentialschwankungen feststellen¹ wie an Erkrankten. Ein Beispiel aus unseren diesbezüglichen Befunden bringt Abb. 5D. Es handelt sich um Registrierungen von einem Mann (*G. W.*), der selbst nie einen Anfall hatte. Es konnte aber ermittelt werden, daß dessen Vater im Alter von 16—18 Jahren an epileptischen Anfällen litt.

D der Abb. 5 entspricht weitgehend den anderen Befunden dieser Abbildung, besonders *B* (s. oben).

Abb. 6 bringt von einem Kranken (*G. K.*) Bilder, die *Übergänge zu Krampfströmen* darstellen; diese weisen ebenfalls eine Betonung des abnormen Befundes über vorderen Hirnabschnitten auf.

A zeigt eine Kontrollregistrierung von frontal (1), zentral (3) und occipital (5) vor der Hyperventilation. Während der Hyperventilation traten, ohne daß klinisch etwas Anfallsartiges beobachtet wurde, gruppenweise abnorm träge und auffällig große Potentialschwankungen einer Frequenz von etwa 4/Sek. auf. Wie *B* zeigt, sind diese frontal am ausgeprägtesten. Auf 1 von *B* erkennt man in der besagten Gruppe ganz vereinzelt rasche Spitzen, die einen KS-Charakter andeuten. Dieses wird besonders deutlich auf *C*. Dort sieht man neben großen trägen Schwankungen bereits häufig rasche Entladungen (s. die Täler der trägen Schwankungen vor

¹ Auf die abnormen Potentialschwankungen bei „Gesunden“ aus *Epileptikersippen* wurde zuerst von *H. Löwenbach* [Bull. Hopkins Hosp. 65, 125 (1939)] und von *W. G. Lennox* u. *F. A. Gibbs* (Ber. 3. internat. Neur.-Kongreß Kopenhagen 1939) hingewiesen. Daß umschriebene KS an Tieren ohne klinische Erscheinungen ausgelöst werden können, haben wir in früheren Jahren wiederholt hervorgehoben.

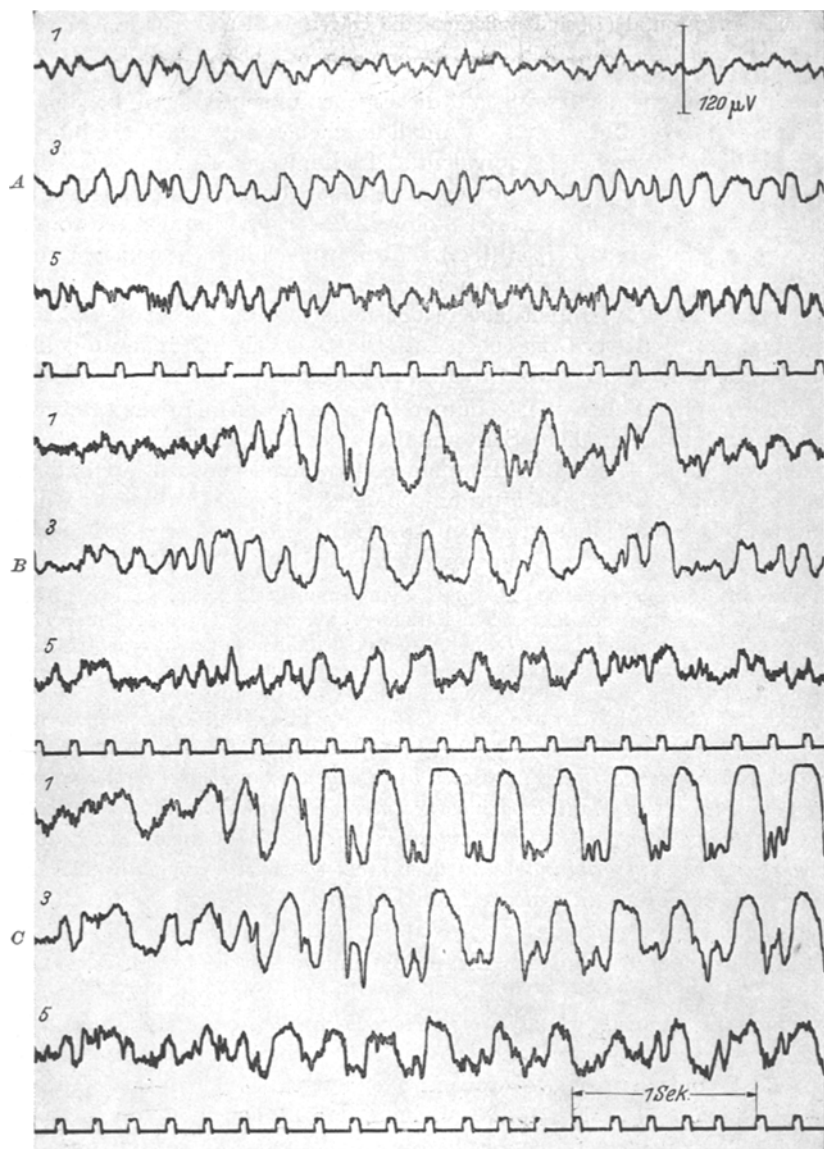


Abb. 6. Von einem Kranken mit genuiner Epilepsie (G. K.) Übergangsbilder von den „spontanen“ Potentialschwankungen zu KS-artigen Abläufen (durch Hyperventilation ausgelöst). Gleichzeitige unipolare Ableitungen von frontal (1), zentral (3) und occipital (5) links. A vor der Hyperventilation. B und C während der Hyperventilation.

Die Elektrodenlagen siehe Abb. 1 links oben.

allem auf 1). Diese raschen Entladungen, die ein Ausdruck für eine vorgeschrittenere Veränderung darstellen, sind wiederum über vorderen Hirnabschnitten am

deutlichsten. Frontal (I) sind außerdem die trägen Wellen bereits so groß geworden, daß der Schreiber anstößt (s. die abgeplatteten oberen Abschnitte der Kurve I auf C).

Wir haben uns hier bewußt auf die Erscheinungen beschränkt, denen klinisch kein irgendwie geartetes Anfallsgeschehen entsprach. Daß aber auch die hirnelektrischen „Äquivalente“ des klinischen Anfallsgeschehens durch besonders starke Veränderungen über dem Stirnhirn im allgemeinen gekennzeichnet sind, ist ohne Zweifel. Wie andere Autoren, z. B. Gibbs (l. c.) und Jasper (l. c.), haben wir früher (gemeinsam mit Janzen, l. c.) dafür Beispiele von Registrierungen während *kleiner* Anfälle abgebildet. Es handelt sich in der Regel um das gleiche Bild, wie es hier z. B. auf Abb. 5C zu sehen ist. Die Dauer der Gruppen mit abnormen Entladungen ist aber in der Regel etwas länger.

Bei schweren Fällen von genuiner Epilepsie kann man im Intervall andauernd unregelmäßige Schwankungen erniedrigter Frequenz (in Fällen von nur 2—3 statt 10 Hz) mehr oder weniger generalisiert finden. Aber auch dabei zeigt sich öfter eine besonders starke Ausprägung des abnormen Befundes über vorderen Abschnitten, oder aber es tritt eine solche unter besonderen Bedingungen hervor.

Im Vorangehenden konnten also nach dem Grade der Abweichung vom Normalbild Gruppen von hirnelektrischen Befunden aufgestellt werden. An manchen Kranken findet man auch bei wiederholten Untersuchungen nur die bioelektrischen Kennzeichen einer dieser Gruppen; bei anderen Kranken aber konnte festgestellt werden, daß bei über längere Zeit fortgesetzten Untersuchungen von den ersten Gruppen sich bald die eine und bald die andere vorfand. Dies gilt weniger für die zuletzt beschriebenen schwersten Veränderungen.

Zusammenfassend findet man also bei der genuinen Epilepsie besonders in frühen klinischen Stadien oder bei leichteren Erkrankungen in der Regel abnorme hirnelektrische Erscheinungen vorwiegend oder zuerst über dem Stirnhirn. Derartige Befunde sind aber nicht spezifisch für genuine Epileptiker, sie sind auch an anderen Hirnkranken und außerdem an Gesunden bei akutem Sauerstoffmangel zu finden.

Im folgenden soll nun das Hauptaugenmerk auf die ersten Abänderungen bei der genuinen Epilepsie, d. h. die *abnorm großen und trägen Potentialschwankungen über vorderen Hirnabschnitten* ohne KS-Charakter (Abb. 1—4) gerichtet werden. Diese Befunde besagen, daß die Hirnrinde des Frontallappens vorwiegend oder ausschließlich in ihrer Tätigkeit abgeändert ist. Man könnte meinen, daß es sich hier und im speziellen auch bei der genuinen Epilepsie *primär* um eine *Erkrankung* im Bereiche *des Stirnhirns* handelt. In der Frage der Pathogenese der genuinen Epilepsie eine solche anzunehmen, ist aber auf Grund der mitgeteilten hirnelektrischen Befunde nicht gut möglich, und zwar u. a. aus folgenden Gründen:

1. Weil die abnormen Potentialschwankungen über einem ausgedehnten Rindengebiet weitgehend formengleich und synchron sind.

Dieser Befund spricht eher, wenn auch nicht unbedingt, dafür, daß die dadurch angezeigten abnormen Erregungen von einer gemeinsamen anderen Stelle (Fokus) her auf nervösem Wege zustande kommen.

2. Lag auch in den mitgeteilten Fällen von anderen Hirnerkrankungen keine primäre Stirnhirnschädigung vor¹. Im Falle des akuten Sauerstoffmangels ist die Noxe generalisiert (im Blut) vorhanden.

3. Eine primäre Erkrankung des Stirnhirns würde für die genuine Epilepsie wie auch für die anderen genannten Fälle nicht die Hauptsymptome erklären.

4. Selbst eine Analyse der hirnelektrischen Erscheinungen während des Anfallsgeschehens an genuinen Epileptikern hat ergeben, daß die bioelektrischen Erscheinungen nicht durch die Auswirkungen eines corticalen „Fokus“ zu erklären sind (Kornmüller u. Janzen, 1941, l. c.).

Selbstverständlich sind nicht alle abnormen Befunde über dem Stirnhirn in der gleichen Weise zu bewerten. Wenn eine Asymmetrie oder gar Halbseitigkeit des abnormen Befundes besteht, muß man daran denken, daß im Bereiche der Rinde eine Schädigung vorliegt. In unserem Material gibt es aber auch Fälle, wo offenbar träge Schwankungen als Ausdruck einer nichtprimären Schädigung der Rinde vorhanden sind und innerhalb deren Ableitungsgebiet ein umschriebenes Areal eine Reduktion dieser Wellenproduktion (als Ausdruck einer herdförmigen Schädigung in Rindennähe) aufweist.

Man kann nun, wie dies längst in Angriff genommen worden ist, die Gemeinsamkeiten suchen, die alle Kranken mit den hier interessierenden bioelektrischen Befunden aufweisen, um der Entstehung dieses ersten hirnelektrischen Symptoms und damit der Pathogenese der genuine Epilepsie näher zu kommen.

Hier soll nun ein anderer Weg beschritten werden, nämlich die Verknüpfung des hirnelektrischen Befundes mit morphologischen Tatsachen. Die Frage lautet: *Welche afferenten Faserverbindungen bestehen zum Stirnhirn?*

Aus dem Schrifttum² ist bekannt, daß die *Thalamusprojektion* zu den verschiedenen architektonischen Typen der Frontalrinde von zwei verschiedenen Kernen stammt; die zur granulären Frontalrinde kommt aus dem *Nucleus medialis dorsalis* und die zur agrulären Stirnhirnrinde von der lateralen Kernmasse, nämlich dem *Nucleus ventralis lateralis*. Diese beiden Kerngebiete sind bekanntlich unmittelbar benachbart. Es ist weiter bemerkenswert, daß die Projektion vom Nucleus medialis dorsalis, die, wie gesagt, in die granuläre Stirnhirnrinde (Regio frontalis im engeren Sinne) führt, *besonders dicht* ist. Ähnliches gilt auch für die vom Nucleus ventralis lateralis kommende Strahlung in den

¹ Dies gilt auch für zahlreiche Fälle unseres Materials, von denen hier noch nicht berichtet wird.

² Siehe die Zusammenfassungen von A. Earl Walker: *The primate Thalamus*. The Univ. Chicago Press 1938. — Ranson, S. W. u. H. W. Magoun: *Erg. Physiol.* 41, 56 (1939).

hinteren Abschnitt der agranulären Rinde (Feld 4), während die vorderen Teile der agranulären Rinde (Feld 6) eine wesentlich weniger dichte Einstrahlung solcher Fasern aufzuweisen haben. Außerdem ist hervorzuheben, daß die Fasern von den medialen Abschnitten des Nucleus ventralis lateralis zu den Gesichtsabschnitten der agranulären Stirnhirnrinde, die von der Mitte zum Arm- und die seitlichen zum Bein- „Zentrum“ ziehen.

Der Nucleus medialis dorsalis hat nach der Auffassung verschiedener Autoren *Verbindungen mit dem Hypothalamus* (Clark, Walker¹ u. a.). Walker z. B. beschrieb, daß der kleine magnocelluläre mediale Abschnitt des Nucleus medialis dorsalis seine Projektionsfasern nicht zur Hirnrinde, sondern in den Hypothalamus sendet. Nach Clark steht der Nucleus medialis dorsalis ebenfalls mit dem Hypothalamus, und zwar mit dem hinteren Kerngebiet, in Verbindung.

Zusammenfassend sollen nach den im Schrifttum vorliegenden Befunden enge Verbindungen zwischen der frontalen Hirnrinde und dem Nucleus medialis dorsalis des Thalamus bestehen. Von diesem wiederum werden Verbindungen mit dem Hypothalamus beschrieben.

Es ist darum naheliegend, die in Frage stehenden hirnelektrischen Befunde primär auf abnorme Verhältnisse im Bereich des Zwischenhirns zu beziehen, und zwar auf den Nucleus medialis dorsalis und vor allem, was sich weiter unten ergibt, auf den *Hypothalamus*. In Hinblick auf die Pathogenese der genuinen Epilepsie ist im weiteren zu prüfen, ob die Tatsachen, die die Physiologie und Pathologie des Hypothalamus erbracht haben, mit den klinischen Erscheinungen der genuinen Epilepsie im Einklang stehen oder nicht. Es soll hier noch nicht die Frage behandelt werden, ob bestimmten Kernen des Hypothalamus eine besondere Bedeutung für die Pathogenese der genuinen Epilepsie zukommt.

Zunächst würde man nicht die Frage stellen, ob bei der genuinen Epilepsie ein bestimmter Hirnabschnitt bzw. ein bestimmtes „System“ eine besondere Rolle spielt. Auch wir würden dieses als unzulässig bezeichnet haben, wenn nicht die lokalisierten Befunde, von denen oben berichtet wurde, doch zu dem Versuch genötigt hätten, die Frage nach einer primären Lokalisation der Störung der Hirntätigkeit von genuinen Epileptikern zu prüfen.

Von den Befunden der *Physiologie und Pathologie des Hypothalamus*² seien die wichtigsten angeführt. Man beachte, daß sie an bekannte Symptome bei der genuinen Epilepsie bzw. an den epileptischen Anfall erinnern. Bei Reizungen wurden stimmliche Äußerungen (vocalization),

¹ Walker, A. Earl: J. comp. Neur. 64, 1 (1936) und l. c.

² Die letzten Zusammenfassungen siehe bei S. W. Ranson u. H. W. Magoun: l. c., und bei O. Gagel u. O. Foerster: Ber. 3. internat. Neur.-Kongreß Kopenhagen 1939.

Pupillenerweiterung, Schweiß-, Tränen- und Speichelsekretion, Kontraktion der Harnblase, Stuhlentleerung, Blutdruckänderungen und Beschleunigung und Vertiefung der Atmung festgestellt. Diese Befunde sind von verschiedenen Autoren bestätigt worden. Sie erinnern sehr an das Erscheinungsbild des Anfalls bei der genuinen Epilepsie. Auch *vasomotorische* Wirkungen sind von verschiedenen Autoren mitgeteilt worden. Über die Wirkungen des Zwischenhirns auf Kreislauf und Atmung siehe die Monographie von *W. R. Heß*¹.

Psychische Störungen wurden von *Foerster* und *Gagel* wie auch von anderen Autoren bei Prozessen bzw. Eingriffen im Bereich des Hypothalamus beschrieben. Bekanntlich wird psychischen Störungen in der Klinik differentialdiagnostisch für die genuine Epilepsie gegenüber anderen Formen der Epilepsie eine große Rolle beigemessen.

Jedenfalls machen Abänderungen im Bereich des Hypothalamus psychische Veränderungen, ob primär oder, was mir näherliegend erscheint, sekundär durch nervöse Wirkung auf die Hirnrinde, ist in diesem Zusammenhang unwesentlich. Natürlich wird es auch psychische Veränderungen bei genuiner Epilepsie geben, die nicht auf Wirkungen des Hypothalamus zu beziehen sind. Dies mag besonders für ältere Fälle, bei denen durch die wiederholten Anfälle Schädigungen vor allem im Bereich der Hirnrinde entstanden sind, zutreffen.

Die Erfahrungen über psychische Veränderungen bei Erkrankungen im Bereiche des Hypothalamus beziehen sich vorwiegend auf Beobachtungen bei Tumoren und anderen Prozessen dieses Hirnabschnittes. Dabei werden wohl eher Ausschaltungen als Reizungen des Hypothalamus vorliegen. Man muß aber meines Erachtens Reizungen und damit verknüpft gesteigerte Tätigkeit als das Primäre bei der Epilepsie ansehen. Daß eine gesteigerte Tätigkeit mit Lähmungsphasen abwechselt, ist wohl sicher.

Der Hypothalamus ist auch am Zustandekommen des Schlafes beteiligt (*v. Economo, Heß, Pette, Pötl* u. a.). Störungen im Schlaf bzw. abnorme Schlafzustände sind von Epileptikern bekannt. Außerdem könnte erwogen werden, ob nicht die *Bewußtlosigkeit* im Anfall zu dem „Schlafsteuerungszentrum“ in Beziehung steht. Es ist vorstellbar, daß die abnorm gesteigerte Tätigkeit bestimmter Hypothalamusabschnitte eine Irradiation von Erregungsstößen in das „Schlafsteuerungszentrum“ zur Folge hat und so eine besonders starke Tätigkeit desselben ausgelöst wird. Mit KS einhergehende Erregungen dieses „Zentrums“ müßten zu einem zwangsläufigen Schlaf (= Bewußtlosigkeit) führen. Nebenbei bemerkt kann die Bewußtlosigkeit, wie in früheren Arbeiten (*Kornmüller* 1935, l. c. und gemeinsam mit *Janzen*²) ausgeführt wurde, auch noch auf anderen Wegen zustande kommen. Siehe auch *Berger* (l. c.).

Bekanntlich treten bei manchen Epileptikern die Anfälle im Schlaf auf. Man könnte sich vorstellen, daß die dabei vorhandene besondere Aktivität des „Schlafsteuerungszentrums“ auf nervösem Wege andere Zwischenhirnabschnitte, die zum

¹ *Heß, W. R.*: Das Zwischenhirn und die Regulation von Kreislauf und Atmung. Leipzig: Georg Thieme 1938. Dort finden sich auch eingehende Schrifttumsangaben.

² *Kornmüller, A. E.* u. *R. Janzen*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 149, 74 (1939).

Auftreten der Anfälle wesentlich sind, „reflektorisch“ zu der Anfallstätigkeit (KS-Produktion) anregt.

Sicher ist, daß der Hypothalamus mit dem *Stoffwechsel* viel zu tun hat. Auf seine Wirkungen auf den Fett-, Kohlehydratstoffwechsel und den Wasserhaushalt, wahrscheinlich auch den Calciumstoffwechsel — tetanieförmiger Zustand bei Zwischenhirntumoren — sei besonders hingewiesen. Weiter sind seine Beziehungen zu den inkretorischen Drüsen (nicht nur der Hypophyse) bekannt. Stoffwechselprodukte, Inkrete und andere humorale Faktoren spielen eine große Rolle bei den pathogenetischen Erwägungen über die Epilepsie. Siehe z. B. die Berichte von *Foerster, Georgi, Wuth, de Crinis* u. a. auf der Tagung der Gesellschaft deutscher Nervenärzte in Düsseldorf 1926 (l. c.). Auch alle diese Faktoren lassen sich sehr wohl mit dem Hypothalamus in Beziehung bringen. Dabei erhebt sich allerdings die Frage, ob es sich dabei um Ursachen oder um Folgen der Hypothalamusstörung handelt. Es ist vielleicht nicht richtig, eine solche Alternative zu stellen. Möglicherweise kommt beides vor, nämlich, daß die bei der genuinen Epilepsie angenommene Hypothalamusschädigung zu Veränderungen des Stoffwechsels (im weiteren Sinne) führt und umgekehrt ein gestörter Stoffwechsel (und vielleicht auch schon die physiologischen Stoffwechselprodukte) einen Hypothalamus, dessen Reizschwelle erniedrigt ist, sehr leicht in abnorme Tätigkeit bringen können.

Schließlich ist der Hypothalamus an der Regulation der Körpertemperatur sicher beteiligt. Über Temperaturveränderungen vor, während und nach dem Anfall liegen gesicherte Befunde vor.

Die erwähnten stoffwechselphysiologischen Vorgänge wurden neuerdings, gestützt durch klinische und physiologisch-chemische Beobachtungen, von der Schule *de Crinis* zu einer Arbeitshypothese zusammengefaßt: *Selbach*¹ sieht im epileptischen Krankheitsgeschehen eine konstitutionell und erblich bedingte zentrale Fehlsteuerung mit partieller Unterwertigkeit des sympathischen Systems und wertet den Anfall als zentral ausgelöste und gesteuerte Gesamtumschaltung in ergotroper Richtung (dissimilatorische Phase) als Schutzfunktion gegen eine einseitige trophotrope Steuerung (assimilatorische Phase) des Hirnzell-Stoffwechsels. Von neueren Arbeiten scheinen besonders die groß angelegten klinischen und experimentellen Untersuchungen von *H. W. Janz*² über die Konstitution und Krampfbereitschaft bei Epileptikern diese Ansicht zu bestätigen.

Hervorzuheben sind im Zusammenhang dieser Arbeit die wichtigen Untersuchungen der Schule *Pette*³ zur Pathogenese des epileptischen Anfalls bzw. der Anfallsbereitschaft. Es wurde das Verhalten von Wasserhaushalt, Blutbild, Blutdruck, Stoffwechsel, Puls und Temperatur, Körpergewicht, sowie das Verhalten akuter Belastungen studiert, und zwar als eventuelle Indikatoren der jeweiligen Phase der Anfallsbereitschaft. Umgekehrt wurden auch die Auswirkungen des Anfalls selbst auf die verschiedenen vegetativen Äußerungen untersucht. Die Einzelheiten müssen in der zitierten Arbeit nachgelesen werden.

¹ *Selbach, H.*: Klin. Wschr. 1938 I, 585. — ² *Janz, H. W.*: Arch. f. Psychiatr. 112, 136 (1940). — ³ *Pette, H. u. R. Janzen*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 145, 1 (1938).

Die aus hirnelektrischen und anatomischen Tatsachen gebildeten Auffassungen, daß bei der genuinen Epilepsie primär eine Dysfunktion im Bereiche des Zwischenhirns, und zwar vorwiegend oder ausschließlich innerhalb des Hypothalamus, vorliegt, wurde an Hand von Befunden der Physiologie und Pathologie des Hypothalamus geprüft. Dabei hat sich eine gute Übereinstimmung gezeigt.

Die Dysfunktion im Bereich des Zwischenhirns wird sich erwartungsgemäß *klinisch* durchaus nicht in jedem Falle ohne weiteres ermitteln lassen, und zwar aus folgenden Gründen:

Die hirnelektrischen Zeichen der Dysfunktion können über langen Zeitabschnitten fehlen, nur spärlich auftreten oder erst bei besonderen Bedingungen deutlich werden. Nach dem hirnelektrischen Befund ist die Tätigkeitsabänderung meist nicht anhaltend, oder aber sie besteht in einem ständigen Wechsel gesteigerter und verminderter Aktivität. Das Ergebnis der üblichen *speziellen klinischen Prüfungen des Zwischenhirns* kann darum bei diesem Sachverhalt sehr wohl in Fällen und besonders bei nur einmaliger Untersuchung negativ sein, ohne der hier mitgeteilten Auffassung zu widersprechen. *Bei diesen klinischen Prüfungen* sind darum ständige *hirnelektrische Kontrollen unerlässlich*.

Kurz sei in diesem Zusammenhang noch einmal auf die oben erwähnten Tatsachen der Physiologie und Pathologie des Hypothalamus hingewiesen. Aus ihnen ergibt sich, daß man bei einer größeren Zahl von Symptomen an eine Beteiligung des Zwischenhirns denken könnte, als man es in der Klinik im allgemeinen tut.

Auf die Beziehungen zwischen *Epilepsie und Hypoxämie* muß noch kurz eingegangen werden, da die Hypoxämie als kausaler Faktor bei der Theorienbildung über den epileptischen Anfall oft vertreten wurde (*Nothnagel, Foerster, Lennox* und viele andere). Meines Erachtens bestehen aber keine sicheren Beziehungen zwischen Hypoxämie und genuiner Epilepsie. Beiden gemeinsam ist, daß sie primär mit einer abnormen Tätigkeit im Bereich des Hypothalamus verknüpft sind. Nach unseren Erfahrungen scheinen verschiedenartige Noxen imstande zu sein, die in einem abnormen Zustand befindlichen Zwischenhirnabschnitte zu einer pathologischen Tätigkeit zu veranlassen und damit einen von der Qualität der Noxe unabhängigen, in seiner Art aber gleichartigen Pathomechanismus im Zentralnervensystem auszulösen. Eine bestimmte Noxe scheint uns selbst im Einzelfall von Epilepsie nicht als ätiologisch unbedingt ausschlaggebend zu sein, das Primäre dürfte die Dysfunktion im Bereich der besagten Hirnabschnitte sein. Diese kann durch die verschiedensten „Noxen“ verstärkt oder auch erst manifest gemacht werden.

Wir haben uns bisher ausschließlich auf die hirnelektrischen Besonderheiten im anfallsfreien Intervall gestützt. Deswegen betreffen diese Ausführungen die genuine Epilepsie als Krankheitseinheit und nicht den *epileptischen Anfall*. Mit diesem wollen wir uns im

Zusammenhang mit den vorangehenden Ausführungen nun kurz beschäftigen¹. Hirnelektrisch ist dieses Anfallsgeschehen wohl durch KS gekennzeichnet, die bei der genuinen Epilepsie meist ebenfalls über vorderen Hirnabschnitten am ausgeprägtesten sind.

Von den morphologischen Tatsachen ausgehend, über die oben berichtet wurde, könnte man sich vorstellen, daß zufolge des gesteigerten Erregungszustandes der oben besprochenen Abschnitte des Zwischenhirns im Laufe der Zeit eine Irradiation von Erregungen auf andere, vor allem benachbarte, Kerne erfolgt. Bei der Auswertung der von der Norm stärker abweichenden hirnelektrischen Bilder wird unser Augenmerk besonders auf den Nucleus ventralis lateralis gerichtet. Dieser liegt seitlich dem Nucleus medialis dorsalis an. Seine medialen Abschnitte haben, wie schon erwähnt, afferente Verbindungen zu den Gesichtabschnitten der Felder 4 und 6, seine mittleren Abschnitte zum Arm- und seine seitlichen zum Bein-, „Zentrum“ der genannten Felder. Eine Irradiation müßte sich also zuerst im Bereiche des Gesichts und von da absteigend auf Arme und Beine in motorischen Erscheinungen äußern. Dieses entspricht ja auch dem üblichen Typ der Krampfausbreitung bei Anfällen der genuinen Epileptiker.

Mit der Irradiation vom Nucleus medialis dorsalis zu Nachbarkernen möchten wir auch die Befunde der Abb. 5 und 6 deuten. Auf diesen ist dargestellt, daß bei genuinen Epilepsien neben den abnorm trägen Potentialschwankungen über dem Stirnhirn als Ausdruck eines vorgeschritteneren Stadium vorwiegend dort und an Ausprägung abnehmend über der Zentralregion KS-Gruppen zu finden sind. Occipital sind die Abänderungen noch geringgradig.

Während bei der reinen fokalen Rindenepilepsie, wie wir aus unseren Untersuchungen an Tieren wissen, die transcorticale Ausbreitung der durch KS gekennzeichneten Erregungen sehr langsam erfolgt², ist bei den *Anfällen* der genuinen Epilepsie (und der Pyknolepsie) sehr auffällig, daß die gesamte Rinde der dorsalen Konvexität (die sich mit der Methodik direkt erfassen läßt) sehr rasch in einen durch KS gekennzeichneten Erregungszustand gerät. Diese Tatsache läßt sich morphologisch am leichtesten dadurch erklären, daß eine Irradiation der durch KS gekennzeichneten Erregungen in die räumlich eng beieinanderliegenden Kerne des Thalamus erfolgt. Auf das Anfallsgeschehen unter

¹ Über die Auffassungen älterer Autoren, bestimmten Abschnitten des Hirnstammes eine besondere Bedeutung für das Anfallsgeschehen zuzuschreiben (wie *Ziehen*, *Binswanger* und *Muskens*), wurde früher (1935, l. c.) berichtet. Von Autoren, die im besonderen dem vegetativen Nervensystem bzw. dem Zwischenhirn eine Beteiligung an den Anfällen und der Anfallsbereitschaft zugeschrieben haben, seien noch *H. Pette* (l. c.) und *G. Specht* (in *L. R. Müllers* „Die Lebensnerven“, 2. Aufl. Berlin: Springer 1924) genannt. Siehe auch *H. Berger* (l. c.). *W. Penfield*, Arch. of Neur. 22, 358 (1929) hat von einem Kranken mit Hirntumor (im vorderen oberen Teil des 3. Ventrikel) epileptische Anfälle, ausgelöst von autonomen Zentren des Zwischenhirns, beschrieben.

² Kornmüller, A. E.: Dtsch. Z. Nervenheilk. 139, 81 (1936).

dem hier dargelegten Blickwinkel wird weiter unten noch einmal eingegangen werden. Eine Diskussion der einzelnen Formen von Anfällen erfolgt in einer späteren Mitteilung.

Nach dem Gesagten wäre für die genuine Epilepsie eine erblich bedingte Dysfunktion im Bereiche des Hypothalamus als pathogenetisch wesentlich anzusehen. Diese besteht in periodisch auftretenden abnorm gesteigerten Tätigkeiten in diesen Hirnabschnitten. Diese wiederum haben selbstverständlich *zufolge ihrer nervösen Verbindungen sekundären Einfluß auf andere graue Teile des Zentralnervensystems.* Vom Cortex wird zuerst und am stärksten das Stirnhirn betroffen.

Wenn die *Histopathologie* (Spielmeier¹, Scholz² u. a.) bisher für die Pathogenese der genuine Epilepsie keine befriedigenden Befunde geliefert hat, so liegt dies wohl daran, daß, wie sich aus der gesteigerten Tätigkeit folgern läßt, kein Ausfall von Ganglienzellen wesentlich sein kann. Das gleiche könnte auch für einige andere Hirnerkrankungen, die kein morphologisches Substrat erkennen lassen, gelten.

Die im Bereiche des Zwischenhirns angenommene Dysfunktion wirkt sich, soweit wir dieses aus den Potentialschwankungen über dem Stirnhirn ablesen möchten, wahrscheinlich derart aus, daß periodisch eine gesteigerte Tätigkeit schon im Intervall auftritt, die von Phasen verminderter Aktivität abgewechselt wird. *Die abnorme Tätigkeit im Bereiche des Hypothalamus schafft möglicherweise die Voraussetzungen zu dem Anfallsgeschehen.* Es kann erwogen werden, ob die bekannten Wirkungen des Hypothalamus auf den Stoffwechsel im weiteren Sinne, den Kreislauf u. a., den Boden für das Anfallsgeschehen vorbereiten. Die Irradiation vom Nucleus medialis dorsalis auf benachbarte Kerne, die mit dem *motorischen System* zu tun haben, wurde bereits oben diskutiert.

Mit dem Wort „*Dysfunktion*“ (des Hypothalamus) verknüpfen wir hier ganz konkrete *Vorstellungen*, die sich auf Grund zahlreicher hirnelektrischer Befunde bei unseren Untersuchungen über die experimentelle Epilepsie (l. c.) gebildet haben. Es dürfte sich um eine Tätigkeitsabänderung handeln, wie sie der experimentell gesetzte epileptogene Fokus aufweist. Dieser ist gegenüber der mehr oder weniger gleichmäßigen und andauernden Normaltätigkeit des betreffenden Griseum durch Phasen abnorm gesteigerter Tätigkeit (KS) gekennzeichnet. Letztere werden von Stadien fehlender oder reduzierter Tätigkeit abgelöst. Die Versuchsbedingungen, die eine solche Tätigkeit hervorrufen, sind entweder *starke Reize* oder eine *Erniedrigung der Reizschwelle* des betreffenden Griseum.

Die großen und steilen Entladungen in Form von KS besagen, daß im Verhältnis zur normalen Tätigkeit *besonders viele Ganglienzellen* immer wieder *gleichzeitig* in Erregung geraten. Derartige Erregungen zeigen, wie sich an Hand von hirnelektrischen Registrierungen sicher erkennen ließ³, eine viel größere *Irradiation* in andere Grisea als die normalen.

Im Zusammenhang mit den bisherigen Ausführungen soll noch kurz auf *andere Formen der Epilepsie*, des weiteren auf die *Pyknolepsie* und

¹ Spielmeier, W.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **94**, 54 (1926). — ² Scholz, W.: Z. Neur. **145**, 471 (1933). — ³ Kornmüller, A. E.: 1936, l. c.

die *Narkolepsie* kurz eingegangen werden, da wir auch darüber ein größeres Material von hirnelektrischen Untersuchungen besitzen.

Auch an einer großen Zahl von Kranken, bei denen sicher eine *symptomatische Epilepsie* vorlag (darunter auch solche mit Anfällen von ausgesprochenem *Jacksonotyp* und hirnelektrisch faßbaren herdförmigen Schädigungen der Hirnrinde bzw. autoptisch gesicherten Prozessen), wurde der oben besprochene Befund abnorm träger und links-rechts-synchroner Potentialschwankungen über vorderen Hirnabschnitten gemacht. Es ist naheliegend, auch in diesen Fällen anzunehmen, daß Dysfunktionen des Zwischenhirns vorliegen, welche das Auftreten dieser epileptischen Anfälle begünstigen. Wir sind davon überzeugt, daß in den meisten Fällen vor dem Auftreten des Grundleidens (z. B. Hirntumor, -verletzung) keines der hirnelektrischen Zeichen, die oben als Signale für Zwischenhirnschädigungen bewertet wurden, zu finden gewesen wären¹. Daß z. B. bei einer Hirnverletzung der eine diesen hirnelektrischen Befund und meist auch Anfälle bekommt, dürfte von verschiedenen Faktoren abhängen. Als Beispiele seien erwähnt die Schwere der Schädigung, zusätzliche Bedingungen (Hirnschwellung, Hirndruck u. a. m.) und konstitutionelle Besonderheiten. Darüber soll hier noch nicht im einzelnen berichtet werden. In den Zwischenhirnstörungen darf man aber keine *conditio sine qua non* zum Auftreten epileptischer Anfälle sehen. Wissen wir doch aus vielen Untersuchungen an Tieren, daß es nicht schwer gelingt, epileptische Anfälle durch experimentelle Bedingungen auszulösen, die nicht das Zwischenhirn treffen. Entsprechende Fälle gibt es ohne Zweifel auch in der menschlichen Pathologie. In unserem Material von Kranken mit symptomatischer Epilepsie sind genügend Fälle, die trotz eingehender Untersuchung keine der von uns als Zwischenhirnsymptome angesprochenen hirnelektrischen Befunde aufweisen.

Wie oben an Hand von Beispielen (Abb. 4) dargelegt wurde, ist der Befund bestimmter abnorm träger Potentialschwankungen über dem Stirnhirn, der als Symptom für eine Dysfunktion im Bereich des Zwischenhirns bzw. des Hypothalamus angesprochen wurde, auch noch bei Kranken verschiedener anderer Diagnosen zu finden. Einzelne dieser Fälle waren es, die uns zufolge ihres klinischen Befundes zuerst zu der Vermutung brachten, in den besagten hirnelektrischen Symptomen einen Ausdruck für eine Dysfunktion im Bereich des Hypothalamus zu erblicken. Es war auch zu erwarten, daß nicht nur erblich bedingte Dysfunktionen der besagten Hirnabschnitte dieses Bild ergeben. Sofern

¹ Es gibt allerdings Gesunde, die durch eine besondere hirnelektrische Aktivität des Stirnhirns auffallen, ohne aber, was hier zur Frage stand, abnorme Frequenzen der Potentialschwankungen aufzuweisen. Es wird zu prüfen sein, ob diese Personen oder Blutsverwandte derselben Besonderheiten in Richtung der hier besprochenen Störungen zeigen.

dies bis jetzt an Kranken mit den genannten hirnelektrischen Befunden geprüft wurde, haben sich auch klinisch meist *Symptome für das Zwischenhirn* ergeben. In einzelnen Fällen wurden außerdem von Sippenangehörigen des Kranken Störungen bekannt, die man mit dem Zwischenhirn in Beziehung bringen könnte. Im einzelnen soll darüber erst später einmal berichtet werden.

Bei einer vorläufigen *statistischen Auswertung* eines größeren Teiles unseres Materials, das den besagten Befund über vorderen Hirnabschnitten aufweist, hat sich ergeben, daß auch an den Kranken, die nicht an einer genuinen Epilepsie litten, in einem besonders hohen Prozentsatz irgendein anfallsweises cerebrales Geschehen (einschließlich Absencen und anderer Anfälle von Bewußtseinsverlust) beobachtet wurde. Dieses war in mehr als 80% *epileptiform*. In 3 Fällen handelte es sich um *migräneartige Erscheinungen*. Bei dem einen dieser Kranken (Kopftraumatiker) traten solche nur einmal auf („die Mutter litt viel an Kopfschmerzen“). Bei einem Patienten gingen Anfälle von Bewußtseinsverlust mit *tetaniiformen* Krämpfen einher. In wenigen Fällen lagen *Narkolepsien* vor. Bei mehreren sind aus den Krankenblättern nur Anfälle von „Schwindel“ zu entnehmen. Ob solche mit den epileptiformen und migräneartigen Anfällen in eine Reihe gestellt werden dürfen, muß hier offen bleiben. Eine eingehende Statistik würde jetzt zu weit führen. Nebenbei bemerkt, konnten an Kranken mit *Schizophrenie*, die hier nicht berücksichtigt wurden, in mancher Hinsicht ähnliche hirnelektrische Befunde sowohl „spontan“ als auch unter besonderen Bedingungen, wie Hyperventilation, gemacht werden. Darüber soll erst in einer späteren Mitteilung berichtet werden.

In den oben beschriebenen hirnelektrischen Abänderungen über vorderen Hirnabschnitten sind nach unseren Erfahrungen demnach nicht nur *Zeichen für das Bestehen einer Dysfunktion im Bereiche des Zwischenhirns*, sondern meist, aber nicht ausnahmslos, auch solche *für das Vorliegen einer besonderen Bereitschaft zu „cerebralen“ Anfällen* (im weiteren Sinne) zu erblicken.

Die eben gemachte *Einschränkung bezüglich der Anfallsbereitschaft* bedarf noch einer Erläuterung. Die oben mitgeteilten Befunde betreffen hirnelektrische Erscheinungen des *anfallsfreien* Intervalls und sind schon darum nicht unbedingt als *Zeichen für das Auftreten von Anfällen* zu bewerten. Aber selbst die in Abb. 1 dargestellten Befunde sind im allgemeinen als Übergangsbilder zwischen den normalen hirnelektrischen Potentialschwankungen einerseits und den durch KS gekennzeichneten Erscheinungen des Anfallsgeschehens andererseits anzusehen.

Bei einzelnen Kranken kommt es offenbar nicht zu vorgeschrittenen Stadien und dementsprechend nicht zu einem Anfallsgeschehen, sei es, daß die angenommene Dysfunktion im Bereiche des Zwischenhirns nur geringgradig ist, sei es, daß besondere Umstände das Auftreten eines Anfallsgeschehens hemmen.

Unter den „gesunden“ *Mitgliedern von Epileptikersippen* finden sich, wie oben mitgeteilt (Abb. 5D), einige, die ähnliche Abänderungen des

hirnelektrischen Normalbildes aufweisen, wie Erkrankte im Intervall (Löwenbach, l. c., Lennox u. Gibbs, l. c.). Auch diese Befunde möchten wir in die hier dargelegte Arbeitshypothese einbeziehen, d. h. als Auswirkungen von Dysfunktionen in bestimmten Abschnitten des Zwischenhirns ansehen.

Die *Pyknolepsie* ergibt hirnelektrisch weitgehend ähnliche Befunde wie die genuine Epilepsie in frühen Stadien. Eine Bevorzugung des Stirnhirns konnten wir bezüglich der KS gelegentlich sicher beobachten. Diese Feststellung soll aber keinesfalls schon jetzt verallgemeinert werden. Es hat den Anschein, daß zwischen der genuine Epilepsie und der Pyknolepsie ein ähnliches Verhältnis besteht wie zwischen der *Huntington*schen und der *Sydenhamschen* Chorea.

Die *Narkolepsie* läßt im allgemeinen keine KS auf der Hirnrinde erkennen¹, unterscheidet sich also diesbezüglich bioelektrisch von der Epilepsie und Pyknolepsie. Immerhin sind nach unserem Material auch bei dieser Erkrankung hirnelektrisch Abänderungen über dem Stirnhirn zu erfassen (s. oben). Es ist interessant, daß auch im physiologischen Schlaf Gesunder die stärksten Abänderungen in der Regel über vorderen Hirnabschnitten zu finden sind (Loomis, Harvey, Hobart, Davis, Grüttner und Bonkáló²). Man könnte auch darin einen Ausdruck dafür sehen, daß ein hypothalamisches Griseum (das „Schlafsteuerungszentrum“) zufolge der faseranatomischen Verbindung eine besondere Wirkung auf das Stirnhirn ausübt.

Auf die zuletzt erwähnten Anfallskrankheiten wird unter den hier dargelegten Perspektiven in einer anderen Mitteilung näher eingegangen.

Die vorliegende Arbeit soll eine Reihe von entsprechenden *pathogenetischen Untersuchungen über einige Hirnerkrankungen* eröffnen.

Zusammenfassung.

1. Für Untersuchungen über die Pathogenese der genuine Epilepsie als Krankheitseinheit sind in erster Linie solche hirnelektrischen Befunde heranzuziehen, die an leichten oder frischen Fällen derartiger Erkrankungen im anfallsfreien Intervall erhoben werden.

2. Die stärksten hirnelektrischen Abweichungen von der Norm weist „spontan“ oder unter besonderen Bedingungen in der Regel das Stirnhirn auf. Das gilt im allgemeinen auch für schwere und vorgeschrittene Erkrankungen.

3. Diese Abänderungen im Bereiche des Stirnhirns werden genauer beschrieben. Typisch ist vor allem der weitgehend gleichartige und gleichzeitige Ablauf der abnormen Potentialschwankungen über symmetrischen Stellen beider Frontallappen. Derartige Befunde sind wahr-

¹ Siehe R. Janzen: Dtsch. Z. Nervenheilk. 149, 93 (1939).

² Grüttner, R. u. A. Bonkáló: Arch. f. Psychiatr. 111, 152 (1940). Dort findet sich das weitere Schrifttum.

scheinlich nicht als primäre Störungen des Stirnhirns, sondern als nervöse Auswirkungen eines tiefer liegenden „Fokus“ anzusehen.

4. Faseranatomische Tatsachen weisen darauf hin, daß der „Fokus“ im Zwischenhirn, im besonderen im Bereich des Hypothalamus, zu suchen ist.

5. Tatsachen der Physiologie und Pathologie lassen bei der genuinen Epilepsie und deren Anfallsgeschehen Beziehungen zum Hypothalamus annehmen.

6. Der gleiche hirnelektrische Befund wie bei der genuinen Epilepsie im Intervall konnte auch bei einer Reihe anderer Erkrankungen gemacht werden. Auch bei diesen Fällen lagen — sofern dies bis jetzt geprüft wurde — Anhaltspunkte für eine Beteiligung des Zwischenhirns vor. Der größte Teil dieser Kranken zeigte auch Anfälle, die aber nicht nur epileptiform, sondern von verschiedener Art waren. Das besagte hirnelektrische Symptom kann, wenn auch nicht ausnahmslos, als Zeichen erhöhter Anfallsbereitschaft bewertet werden.

7. Es wird die *Auffassung* vertreten, daß bei der genuinen Epilepsie pathogenetisch eine *Dysfunktion im Bereich des Zwischenhirns, vor allem des Hypothalamus, wesentlich ist*, und zwar vorwiegend in den Teilen des letzteren, die mit dem Nucleus medialis dorsalis des Thalamus in Verbindung stehen. *Diese Dysfunktion im Bereiche der genannten Abschnitte wirkt sich auf nervösem Wege auf andere Hirnabschnitte* (von der Hirnrinde am stärksten frontal) *aus*. Bei fortschreitender Erkrankung wird das hirnelektrische wie das klinische Bild auch von Folgen des Anfallsgeschehens mitbestimmt.

8. Außer der genuinen Epilepsie werden auch bestimmte *symptomatische Epilepsien* und andere cerebrale Anfallskrankheiten kurz mit den vorangehenden Befunden und Erwägungen in Zusammenhang gebracht.
