

Aus der Anstalt Bethel bei Bielefeld (Chefarzt: Prof. Dr. G. SCHORSCH)

## Klinische und hirnelektrische Befunde bei 120 anfallsfrei gewordenen Epileptikern\*

Von

INGE V. HEDENSTRÖM und GERHARD SCHORSCH

(Eingegangen am 21. Juli 1958)

### Einleitung

Katamnestische Untersuchungen an einer größeren Gruppe von Epileptikern sind von GUTTMANN (1929) und von KIRSTEIN (1942) durchgeführt worden; ihre Befunde stützen sich in den meisten Fällen auf die schriftlichen Mitteilungen ehemaliger klinischer Patienten bzw. ihrer Angehörigen, so daß man hinsichtlich einer Anfallsfreiheit auf die Angaben von Kranken, bei denen dissimulatorische Tendenzen nicht sicher auszuschließen sind, angewiesen ist. In einer Anstalt besteht demgegenüber die Möglichkeit, bei Epileptikern die Verminderung der Anfälle bis zur Anfallsfreiheit zu verfolgen und sich dabei auf die Beobachtung eines geschulten Pflegepersonals zu stützen.

Wir versuchten, in unserem Krankengut bei 120 Anstaltpfleglingen, die nicht mehr an Anfällen leiden, die Umstände, unter denen sie anfallsfrei wurden, festzustellen: ob bei diesen Patienten das Zurückgehen der Anfälle mit dem zunehmenden Alter in Verbindung zu bringen war oder die medikamentöse Dosis kurz vor dem Ausbleiben der Anfälle erhöht wurde oder andere Faktoren bedeutsam erschienen. Außerdem waren wir bestrebt, die Frequenz und die Form der Anfälle, an denen die Kranken früher gelitten hatten, zu bestimmen, setzten sie in Vergleich zur Häufigkeit und Anfallsform von 300 noch an Anfällen leidenden Anstaltsepileptikern und suchten nach Merkmalen, die prognostische Schlüsse auf den Verlauf des Leidens zulassen.

ALSTRÖM (1950) meint, daß nach 5 anfallsfreien Jahren von einer Heilung gesprochen werden kann, da nach seinen Erfahrungen diejenigen Patienten, welche 5 Jahre lang keinen Anfall mehr gehabt haben, für den Rest ihres Lebens praktisch anfallsfrei bleiben. ALSTRÖM beobachtete, ebenso wie LENNOX, daß psychisch unauffällige Epileptiker, unabhängig von der Art und Ursache ihrer Erkrankung, durchschnittlich früher anfallsfrei wurden als die Kranken mit einer Wesensänderung. Der gleiche Befund wurde von ZENKER, GROH u. ROTH an epileptischen Kindern gemacht.

\* Die Arbeit wurde mit der Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

Nachuntersuchungen an 220 pyknoleptischen Kindern wurden u. a. von PACHE durchgeführt; er fand, daß ein Drittel der Kinder anfallsfrei wurde. Seine Ergebnisse sind günstiger als die von D. JANZ, der bei 163 pyknoleptischen Kindern 10—14 Jahre nach dem Beginn der Erkrankung nur in 16% der Fälle eine Anfallsfreiheit von mindestens 2 Jahren feststellte. Nach seinen Untersuchungen liegt die Wahrscheinlichkeit einer Spontanheilung bei der Pyknolepsie damit nicht viel höher als bei anderen Petit Mal-Epilepsien, die 12% für die „Propulsiv-Petit Mal-Epilepsie“ und 7% für die „Oral-Petit Mal-Epilepsie“ beträgt.

PAAL fand bei katamnestischen Untersuchungen an 38 pyknoleptischen Kindern, daß 6—17 Jahre später 36% anfallsfrei geworden waren; er bezog das EEG in seine Untersuchungen mit ein und konnte weder nach dem klinischen Bilde noch aus dem EEG eine sichere Prognose stellen; auch nach 17 anfallsfreien Jahren registrierte er noch atypische Krampfwellen.

LANDOLT sieht eine Korrelation zwischen dem EEG und dem klinischen Bilde hinsichtlich der paroxysmalen Erscheinungen als günstig an: „Gelingt es, die Kurve zu normalisieren, so ist meist eine erhebliche Besserung, wenn nicht gar Anfallsfreiheit erreicht.“ Diese Korrelation sei besonders bei der petit mal-Epilepsie deutlich, wie schon LENNOX nachweisen konnte. Eine sichere Beziehung zwischen dem klinischen Bilde und dem EEG, betont LANDOLT, bestehe jedoch nicht in jedem Falle; so beobachteten VON BRUNN u. FAHRENI, daß eine Normalisierung des Kurvenbildes häufig schon einsetzt, bevor sich klinisch eine deutliche Besserung zeigt. NIEDERMEYER mißt dem EEG-Befund bei der Kontrolle des Therapieerfolges nur sekundäre Bedeutung bei, weil das Hirnstrombild nicht selten der klinischen Besserung nachhinkt oder vorübergehend Verschlechterungstendenzen aufweist.

Die Ergebnisse der Untersuchungen an gesunden Sippenangehörigen von Epileptikern zeigen, daß ein pathologisches EEG mit den für eine Epilepsie charakteristischen Potentialen auch bei Personen, die nie an Anfällen gelitten haben, auftreten kann. Diese Befunde (LÖWENBACH, KORNmüLLER, LENNOX, GIBBS u. GIBBS, HARVALD, RICHTER) bezeugen, daß zu den hirnelektrischen Zeichen einer erhöhten Krampfbereitschaft noch ein zusätzlicher Faktor hinzutreten muß, um das klinische Bild eines Anfallsleidens auszulösen. NIEDERMEYER spricht von einer klinischen Manifestationsschwelle epileptischer Phänomene, die überschritten werden muß, um klinisch faßbare Erscheinungen hervorzurufen.

Wir haben an unseren 120 anfallsfrei gewordenen Epileptikern mehrfache hirnelektrische Untersuchungen vorgenommen und berichten im folgenden über diese Befunde und die ihnen entsprechenden klinischen Besonderheiten.

### Methodik

Unsere Untersuchungen wurden an 120 anfallsfrei gewordenen Epileptikern im Alter zwischen 16 und 78 Jahren durchgeführt. Die Zeit zwischen dem letzten Anfall und der jetzigen Untersuchung schwankt bei den einzelnen Kranken zwischen 1 Jahr und 37 Jahren.

Um die anfallsfrei gewordenen Epileptikern gewonnenen Befunde mit denen von Patienten, die noch an Anfällen leiden, vergleichen zu können, wurden 300 nicht anfallsfrei gewordene Anstaltsepileptiker im Alter zwischen 15 und 79 Jahren in die Untersuchung einbezogen. Sowohl bei den 120 Patienten der einen als auch bei den 300 Kranken der anderen Gruppe wurden die Krankengeschichten auf

verschiedene Fragestellungen hin durchgesehen und die erhaltenen Auskünfte listenmäßig erfaßt. Außerdem stellten wir mit Hilfe der Anfallsbogen, in die für jeden Anstaltsepileptiker die Anfälle eingetragen werden, bei den anfallsfrei gewordenen Patienten fest, an welcher Anfallsform sie in den Jahren vor dem Sistieren der Anfälle gelitten hatten — ob es sich bei dem jeweiligen Patienten um eine general-Epilepsie gehandelt hatte oder ob „kleine Anfälle“, wie in früheren Jahren alle nicht generalisierten Anfälle genannt wurden, im Vordergrund des klinischen Bildes gestanden hatten oder ob sowohl die eine als auch die andere Anfallsform beobachtet worden war.

Gleichzeitig versuchten wir, Auskunft darüber zu erhalten, ob bei den einzelnen Kranken die Anfälle früher selten oder häufig aufgetreten waren. Zunächst stellten wir bei jedem anfallsfrei gewordenen Epileptiker lediglich die Zahl der Anfälle im Jahre vor dem Beginn seiner Anfallsfreiheit fest; das Resultat vermittelte jedoch insofern ein unzutreffendes Bild, als der Anschein erweckt wurde, daß viele der anfallsfrei gewordenen Epileptiker an seltenen Anfällen gelitten hatten, während in Wirklichkeit etwa bei einem Patienten, der im 60. Lebensjahr anfallsfrei wurde, in früheren Jahren viel häufiger Anfälle aufgetreten waren als im Jahre vor seiner Anfallsfreiheit. Aus diesem Grunde war es notwendig, sich von jedem Patienten ein Bild über die Art des Anfallsleidens aus den Anfallsaufzeichnungen während des gesamten Anstaltsaufenthaltes zu machen. Bei den Patienten, die bald nach der Anstaltsaufnahme mit dem Beginn der medikamentösen Behandlung anfallsfrei wurden, war eine sichere Aussage über die Form und Frequenz der Anfälle oft unmöglich; in diesen Fällen mußte die Frage mit dem Vermerk „unbekannt“ beantwortet werden.

Die Resultate dieser Untersuchungen an den anfallsfrei gewordenen Epileptikern wurden mit denen an Kranken, die noch an Anfällen leiden, verglichen; bei den letzteren haben wir die Form und die Häufigkeit der Anfälle aus dem Jahre 1957 und — soweit möglich — auch der zurückliegenden Jahre festgestellt.

Bei einem Teil der Anstaltpatienten reichen die Anfallsaufzeichnungen in eine Zeit zurück, in der die heutige Einteilung der Anfallsformen noch nicht gebräuchlich war. Daher unterscheiden wir, um einheitliche Merkmale miteinander vergleichen zu können, im Rahmen dieser Untersuchung nur 3 Formen des Anfallsleidens: 1. vorwiegend große Anfälle, 2. vorwiegend kleine Anfälle, 3. kombinierte große und kleine Anfälle; dabei ist zu berücksichtigen, daß der Ausdruck „kleine Anfälle“ sowohl Absencen wie auch petits maux und psychomotorische Anfälle umfaßt.

Noch mehr als bei anderen Schematisierungen erscheint eine Unterteilung hinsichtlich der Häufigkeit der Anfälle willkürlich zu sein; ein Vergleich der Summe aller Anfälle, die im Jahre vor der Anfallsfreiheit auftraten, mit der Anzahl der Anfälle, welche die noch an Anfällen leidenden Kranken im Jahre 1957 erlitten, ergibt aus den oben erwähnten Gründen ein falsches Bild. Von „seltenen“ Anfällen reden wir dann, wenn ein Patient im Verlaufe eines Jahres nicht mehr als höchstens 6 große Anfälle oder 12 kleine Anfälle oder 2—3 große und 7—8 kleine Anfälle gehabt hat.

Bei den in den nachfolgenden Tabellen angegebenen Zahlen, die sich auf das Alter der Kranken oder auf die Anzahl der anfallsfreien Jahre beziehen, handelt es sich um die für jede Gruppe berechneten Mittelwerte mit ihrer einfachen Streuung ( $\sigma$ ). In diesen Fällen bedeuten die Zahlen nach dem Komma nicht den Bruchteil eines Jahres sondern die Anzahl der Monate.

Wir nahmen an jedem anfallsfrei gewordenen Epileptiker mehrfache — mindestens zwei — hirnlelektrische Ableitungen vor. Während der Standarduntersuchung mit uni- und bipolaren Ableitungen wurde ein Hyperventilationsversuch von 3 min Dauer durchgeführt; andere Provokationsmaßnahmen wurden nicht vorgenommen.

Da erfahrungsgemäß bei hirnelektrischen Beobachtungsreihen die EEG-Befunde der einzelnen Untersucher mit dem Maßstab, der bei der Auswertung angelegt wurde, differieren und dadurch der Vergleich erschwert wird, haben wir unsere Einteilung der hirnelektrischen Kriterien so definiert, wie es für unsere Untersuchungen an anfallsfrei gewordenen Epileptikern sinnvoll und ausreichend erschien.

*1. Im Bereich der Norm.* Zu dieser Gruppe zählen alle diejenigen EEGs, die nicht die unter 2—5 beschriebenen Veränderungen aufweisen, sowie diejenigen Hirnstrombilder mit noch nicht als pathologisch zu wertenden hirnelektrischen Abweichungen, wie sie nach den Angaben im Schrifttum (JUNG, GIBBS u. GIBBS) in 5—10% der EEGs von gesunden Erwachsenen zu finden sind.

Diese Kategorie wurde nochmals unterteilt:

a) *unauffälliges EEG* mit einem regelmäßigen und seitengleichen Alpha-Rhythmus. Der Hyperventilationseffekt beschränkt sich auf eine Aktivierung der Alpha-Wellen, ohne daß eine deutliche Frequenzniedrigung der Potentiale beobachtet wird. Zum unauffälligen EEG gehören ebenfalls: 1. das flache EEG mit Alpha-Wellen niedriger Amplitude und 2. das Beta-Wellen-EEG, bei dem besonders über vorderen Hirnabschnitten Beta-Wellen die dominierenden Potentiale darstellen.

b) *das frequenzlabile EEG* nach JUNG mit einem unregelmäßigen Grundrhythmus, der aus Potentialen rasch wechselnder Frequenz und Amplitude besteht, wobei besonders die Wellen hoher Frequenz hervortreten, ein Bild, das von GIBBS u. GIBBS als „slightly fast activity“ ( $F_1$ ) bezeichnet wird.

c) *Die konstitutionelle Dysrythmie.* Bei diesen Hirnstrombildern streuen während des Ruhe-EEGs einzelne Zwischenwellen ein; es besteht eine geringe Allgemeinveränderung, die JUNG als konstitutionelle Variation bezeichnet; oder es folgt auf ein unauffälliges Ruhe-EEG ein verstärkter Hyperventilationseffekt mit einer Frequenzniedrigung der Potentiale; dieser Hyperventilationseffekt überdauert jedoch die Mehratmung nicht länger als 20 sec; nach dieser Zeit entspricht das Hirnstrombild wieder der Ausgangslage (KORNMÜLLER).

2. *Leichte Allgemein- bzw. Hyperventilationsveränderung* (leichte Allg. bzw. HV-Veränd.). Darunter rechnen wir die Hirnstrombilder, die zunächst im Ruhe-EEG zwischen den Alpha-Wellen Zwischenwellen aufweisen, ein Bild, das von JUNG als leichte Allgemeinveränderung bezeichnet wird. Hinzu tritt ein Hyperventilationseffekt, der sich durch eine Vermehrung der Zwischenwellen oder durch das Auftreten einzelner, kurzer Gruppen dysrhythmischen Charakters auszeichnet. Oder es handelt sich um ein unauffälliges Ruhe-EEG, das von einer deutlichen Hyperventilationsveränderung, wie sie unter 3 beschrieben wird, gefolgt ist. Der Hyperventilationseffekt überdauert die Mehratmung um mehr als 20 sec.

3. *Deutliche Allgemein- bzw. Hyperventilationsveränderung* (deutl. Allg. bzw. HV-Veränd.). Darunter rechnen wir die Hirnstrombilder, bei denen zunächst im Ruhe-EEG Zwischenwellen die vorherrschenden Potentiale darstellen und die Alpha-Wellen zurücktreten, ein Bild, das von JUNG als mäßige Allgemeinveränderung bezeichnet wird. Hinzu tritt ein Hyperventilationseffekt, der entweder dem der 2. Gruppe entspricht oder ausgeprägter als jener ist. Oder es liegt ein EEG vor, bei dem zunächst nur eine leichte Allgemeinveränderung wahrgenommen wird; im Hyperventilationsversuch sieht man jedoch träge Wellen mit einer Frequenz von 3—4/sec oder sehr große, zumeist frontal betonte Steilwellen von 5—6/sec; oder es treten Potentiale hoher Frequenz und hoher Amplitude auf, die von GIBBS u. GIBBS als „very fast activity“ ( $F_2$ ) bezeichnet werden. Von diesen Potentialen besteht ein fließender Übergang zu den Abläufen, die krampfstromverdächtig wirken, jedoch noch nicht mit Sicherheit als Krampfpotentiale bezeichnet werden können.

Die von JUNG als schwere Allgemeinveränderung bezeichnete Form des EEGs haben wir im Rahmen unserer Untersuchungen an anfallsfrei gewordenen Kranken nicht gesehen.

4. *Krampfpotentiale* (KP). Dazu zählen die spikes and waves, die atypischen spikes and waves, die Krampfstromeinzelabläufe (KORMÜLLER), die Beta-Krampfspitzen. Sie treten häufiger in einem EEG mit einer Allgemein- bzw. Hyperventilationsveränderung auf, setzen jedoch zuweilen aus einem zunächst unauffälligen Hirnstrombild plötzlich ein.

5. *Herdzeichen* (HZ). Eine Asymmetrie der Spannungsproduktion wird in einem hochgespannten, pathologischen Hirnstrombild leichter als in einem EEG mit Alpha-Wellen kleiner Amplitude wahrgenommen, jedoch findet sich mitunter eine isolierte, fokale Alpha-Wellen-Reduktion, ohne daß eine Allgemeinveränderung vorliegt. Jede Seitendifferenz der Spannungsproduktion wurde im EEG-Befund vermerkt; bei der endgültigen Bewertung wurden jedoch nur die sicheren Zeichen einer herdförmigen Störung der Hirnfunktion herangezogen.

Die pathologischen hirnelektrischen Zeichen können einzeln oder in Verbindung mit anderen auftreten, so daß ein pathologischer EEG-Befund häufig die Summe mehrerer elektrenkephalographischer Abweichungen darstellt.

### Ergebnisse

Aus 120 Kranken, die seit mindestens einem Jahr anfallsfrei waren, wurden 100 Patienten nach folgenden Gesichtspunkten ausgewählt:

1. Die Anfälle der Patienten waren früher in der Anstalt beobachtet worden.
2. Nach dem Sistieren der Anfälle waren die Kranken weiterhin unter Beobachtung in der Anstalt geblieben; ambulante Patienten oder ehemalige Anstaltspfleglinge, die sich zu einer Nachuntersuchung wieder vorgestellt hatten, sind, auch wenn bei ihnen hirnelektrische Untersuchungen vorgenommen waren, zunächst nicht miterfaßt worden, weil bei ihnen eine objektive Kontrolle fehlt.
3. Anstaltspatienten, bei denen ein anfallsartiges Geschehen nicht mehr beobachtet worden war, die jedoch bei der Befragung anfallsartig anmutende Bewußtseinsveränderungen schilderten wie z. B. eine plötzliche Wortfindungsstörung oder ein Schwindelgefühl, wurden nicht als sicher anfallsfreie Kranke angesehen; auch dann nicht, wenn der hirnelektrische Befund normal war oder es sich eindrucksmäßig bei den vorgebrachten Beschwerden um altersbedingte Störungen handelte.
4. Außer dem zum Stillstand gekommenen Anfallsleiden hatte der Patient keine Erkrankung, die das Hirnstrombild beeinflussen konnte; so wurden z. B. Patienten ausgeschlossen, wenn sie ein einseitiges Parkinsonsyndrom oder choreatische Bewegungsstörungen aufwiesen oder nach einer Tumoroperation anfallsfrei geworden waren.
5. Die Patienten hatten entweder ausschließlich an großen Anfällen oder daneben auch an anderen Anfallsformen gelitten; bei allen 100 Kranken fanden sich in der Anamnese auch grands maux.
6. Bei den Kranken sind mehrmals — mindestens zweimal — hirnelektrische Untersuchungen vorgenommen worden, weil zuweilen die hirnelektrischen Befunde auch bei anfallsfrei gewordenen Epileptikern

Tabelle 1

		Beginn des Anfallsleidens	Lebensalter zur Zeit des letzten Anfalls	Form der Anfälle	Frequenz der Anfälle		unbekannt häufig selten	unbekannt
♂	♀				über dem 50. J.	26.—50. J.		
100 anfallsfrei gewordene Epileptiker . . . . .		62	38	55	45	22	54	16
300 Patienten, die noch an Anfällen leiden in Prozent		58,3	41,7	54,7	45,3	21,7	20	54
							19,3	6,7
							33,7	11

im Laufe wiederholter Ableitungen voneinander differieren.

Das Studium der Vorgeschichte dieser 100 anfallsfrei gewordenen Epileptiker ergab, daß bei einem großen Teil von ihnen früher eine grand mal-Epilepsie bestanden hatte. Wir verglichen die Form und Frequenz der Anfälle, wie sie bei diesen Patienten vor ihrer Anfallsfreiheit beobachtet worden waren, mit den Ergebnissen einer gleichen Untersuchung an 300 noch an Anfällen leidenden Anstalts-epileptikern. Die Tab. 1 stellt die Befunde beider Gruppen gegenüber; dabei sieht man, daß bei den 100 anfallsfrei gewordenen Patienten eine grand mal-Epilepsie doppelt so oft als bei den 300 noch an Anfällen leidenden Kranken zu verzeichnen ist, während ein Anfallsleiden mit vorwiegend kleinen Anfällen bei der 1. Gruppe viel seltener ist als bei der 2. Gruppe, auch wenn man berücksichtigt, daß in der 1. Gruppe bei 5 Patienten keine genauen Angaben über ihre Anfallsform gemacht werden können. Unter den anfallsfrei gewordenen Epileptikern hatten mehr Patienten an seltenen Anfällen gelitten als unter den Kranken der 2. Gruppe.

Die anderen klinischen Daten, die wir zum Vergleich angeführt haben, zeigen innerhalb der beiden Gruppen nicht so große Unterschiede wie die Befunde hinsichtlich der Form und Frequenz der Anfälle. So stimmen die Ergebnisse einer Untersuchung über den Beginn des Anfallsleidens sowie über frühkindliche Krämpfe in beiden Gruppen fast überein.

Als Beginn der Erkrankung wurde dasjenige Alter angesehen, von dem an ein Kontinuum der Krankheit bestanden hatte; wenn also im Kleinkindesalter einmal ein „Fieberkrampf“ beobachtet, der Patient jedoch anschließend 8 Jahre anfallsfrei geblieben war und im Alter von 9 Jahren Abscenen, mit 10 Jahren kleine Anfälle bekommen hatte und im Alter von 12 Jahren der erste große Anfall hinzutreten war, so wurde das Alter von 9 Jahren als der Beginn des Anfallsleidens aufgefaßt; die als „Fieberkrämpfe“ oder als „Zahnkrämpfe“ bezeichneten Anfälle des frühen Kindesalters wurden in diesen Fällen gesondert gezählt.

Dem Einwand, daß die Patienten vorwiegend im höheren Alter anfallsfrei geworden sind, begegnet die Gegenüberstellung des Lebensalters zur Zeit des letzten Anfalls. Unter 100 Epileptikern befand sich vor 1 bis 37 Jahren, zu Beginn ihrer Anfallsfreiheit, ungefähr die gleiche Anzahl von Kranken im Jugend-, im Erwachsenenalter und im Senium wie unter 300 noch an Anfällen leidenden Patienten im Jahre 1957.

Tabelle 2

	Form und Frequenz der Anfälle									
	vorwiegend große A.			vorwiegend kleine A.			große und kleine A.			Form u. Frequenz der Anfälle unbek.
	selten	häufig	unbek.	selten	häufig	unbek.	selten	häufig	unbek.	
100 anfallsfrei gewordene Epileptiker	25	22	6	6	3	—	11	16	6	5
300 Patienten, die noch an Anfällen leiden in Prozent	8,3	17,7	—	6	22	—	5	41	—	—

Auffällig hoch erscheint in beiden Gruppen die Anzahl der Patienten, bei denen eine familiäre Belastung (fam. Bel.) mit Epilepsie besteht; dabei ist noch zu berücksichtigen, daß sich dieser Befund lediglich auf die Mitteilungen von Angehörigen der einzelnen Kranken bei der Anstalsaufnahme oder auf die Angaben der Patienten selbst stützt; eine objektive Untersuchung der Sippen dieser Kranken, wie sie für eine erb-biologische Arbeit notwendig wäre, hat nicht stattgefunden.

Die Tab. 2 zeigt von beiden Gruppen die Aufteilung der Anfallsformen nach der Frequenz. Man sieht, daß die im Vergleich zu den anfallsfrei gewordenen Epileptikern doppelt so große Häufigkeit der Anfälle bei den 300 noch an Anfällen leidenden Kranken in Tab. 1 sich in erster Linie auf die kombinierte Form der Erkrankung bezieht, die durch verhältnismäßig seltene große und häufige kleine Anfälle gekennzeichnet ist. Sie ist bei den 300 noch an Anfällen leidenden Kranken weitaus am

meisten vertreten und übertrifft in dieser Gruppe mit 41% alle anderen Formen des Anfallsleidens.

Außerdem fällt auf, daß nicht nur die Zahl der Patienten mit seltenen, sondern auch die mit häufigen grundsmaux in der ersten Gruppe größer ist als in der zweiten Gruppe. Wenn wir von den oben erwähnten Bedenken einmal absehen und die Anfallssumme von den 100 Patienten im Jahre vor ihrer Anfallsfreiheit der prozentualen Anfallssumme von 300 noch an Anfällen leidenden Kranken im Jahre 1957 gegenüberstellen, so ist das Verhältnis bei den großen Anfällen 775:1179 und bei den kleinen Anfällen 546:7513. Die 100 anfallsfrei gewordenen Epileptiker hatten also nur etwa 1,5 mal seltener große Anfälle, jedoch 13,7 mal seltener kleine Anfälle als die 300 noch an Anfällen leidenden Kranken.

Tabelle 3

Anfallsfreiheit trat ein	Form der Anfälle			Summe	
	vorwiegend		große und kleine		
	große	kleine			
nach Beginn der medikam. Behandlung . . .	9	1	8	4	22
nach Erhöhung der Dosis . . . . .	19	2	8	—	29
nach Umstellung der Medikation . . . . .	7	1	7	—	15
durch unbekannte Faktoren . . . . .	18	5	10	1	34
Summe	53	9	33	5	100

Es interessiert nun, ob eine Veränderung der Lebensweise oder der Medikation bei den anfallsfrei gewordenen Patienten der Anfallsfreiheit zeitlich vorausgegangen war. Die Tab. 3 zeigt die Ergebnisse einer solchen Untersuchung. 66 von 100 wurden im Anschluß an eine medikamentöse Maßnahme anfallsfrei; von ihnen verloren 22 Patienten mit dem Beginn der medikamentösen Behandlung ihre Anfälle. In den meisten Fällen hatten diese Patienten schon vor der Anstaltsaufnahme eine Medikation erhalten; die Frage, ob die Dosis früher nicht ausreichend gewesen war, ob die Arzneimittel nicht vorschriftsmäßig eingenommen wurden oder ob zu der Medikation während des Anstaltsaufenthaltes die Regelmäßigkeit der Lebensweise hinzutrat und die Anfallsfreiheit herbeiführte, läßt sich nicht beantworten, so daß nur der zeitliche und nicht der ursächliche Zusammenhang als sicher gelten kann. Bei 29 Patienten genügte im Verlaufe des Anstaltsaufenthaltes eine oft geringfügige Erhöhung der Medikation, um die Anfälle verschwinden zu lassen. Bei 15 Kranken war eine Umstellung der Medikation erforderlich gewesen, um sie von ihren Anfällen zu befreien; in 3 Fällen waren an Stelle der Brompräparate Abkömmlinge der Barbitursäure, in 9 Fällen an Stelle

dieser Diphenylhydantoinpräparate gegeben worden; in 2 Fällen hatten die Anfälle nach Gabe von Mesantoin, in einem Fall im Anschluß an eine Epileptasidkur aufgehört.

Bei 34 Patienten setzten die Anfälle aus, ohne daß kurz vorher eine Änderung der Medikation oder der Lebensweise eingetreten war. Bei 6 Kranken bestand zwar der Eindruck, daß der medikamentösen Therapie eine gewisse Bedeutung für das Sistieren der Anfälle beizumessen war, da nach einer einmaligen Erhöhung der Dosis die Anfälle immer seltener geworden waren und im Laufe von 8 Monaten bis zu 2 Jahren (8, 11, 15, 17, 23, 24 Monate) ganz aufgehört hatten; in diesen Fällen ist jedoch das Intervall zwischen der therapeutischen Maßnahme und der Anfallsfreiheit so groß, daß auch mit der Einwirkung weiterer anfallshemmender Faktoren gerechnet werden muß. Bei 8 Patienten waren die Anfälle mit zunehmendem Alter immer seltener geworden, bis sie jenseits des 50. Lebensjahres nicht mehr aufgetreten waren. Bei einem Patienten — einem ehemaligen Metzger — hatten jedesmal bei Auflackern eines Erysipeloids Anfälle eingesetzt; nach der Ausheilung dieser Erkrankung wurden keine Anfälle mehr beobachtet. Bei einer Patientin war um die Zeit ihres letzten Anfalls die Menstruation seltener als früher aufgetreten; ein Jahr später setzte die Menopause ein. In diesem Falle ist ein Zusammenhang zwischen Menopause und Anfallsfreiheit insofern wahrscheinlich, als bis zur Menopause die Zahl der Anfälle sehr hoch (100—600 im Jahre) gewesen war; die Patientin hatte noch im Jahre vor ihrer Anfallsfreiheit 141 große und 18 kleine Anfälle gehabt; ein einwandfreier Zusammenhang des Krampfgeschehens mit dem Cyclus ließ sich indessen in Anbetracht der Häufigkeit der Anfälle nicht feststellen.

Die 100 anfallsfrei gewordenen Epileptiker wurden nach der Anzahl der Jahre, die seit dem letzten großen, kleinen oder psychomotorischen Anfall oder seit der letzten Absence vergangen waren, in Gruppen zu je 20 Patienten unterteilt, und zwar in solche, die 1—2 Jahre (genauer: 1 Jahr — 1 Jahr, 12 Monate), 2—3 Jahre, 3—5 Jahre, 5—10 Jahre und über 10 Jahre anfallsfrei waren. Die Tab. 4 zeigt klinische und hirn-elektrische Befunde dieser einzelnen Gruppen.

Von der gesamten antikonvulsiven Medikation, die an alle 20 Patienten jeder Gruppe verabreicht wurde, sind der Gehalt an Diphenylhydantoin (DH) und an Phenyläthylbarbitursäure (Bb) in Gramm berechnet und die einzelnen Komponenten addiert worden. Die Gabe anderer antikonvulsive Arzneimittel wie Mylepsin, Mesantoin, Anirrit war bei den 100 anfallsfrei gewordenen Epileptikern gering und betrug — wenn man DH und Bb mit 0,1 g als je eine Tablette einsetzt — lediglich 10% der täglich ausgegebenen Medikamente. Um nicht durch eine Aufgliederung der einzelnen, nicht DH und Bb enthaltenden Präparate die Übersicht

Tabelle 4

Nr.	Jahre anfallsfrei im Durch- schnitt	♂   ♀	Alter im Durch- schnitt	gen. sympt.	fam. Bel.	Gesante antikonvuls. Medikation pro Tag	EEG														
							im Normbereich			pathologisch											
							med. andere antikonv. Tabl.	a Bb H	b Bb H	c Bb H	leicht dennl.	KP	Hz	zus.							
1—20	1—2 1,5 ± 0,4	8	12	41,7 ± 18,2	13	7	3	—	2,8	2,5	4,0	1	1	5	7	9	4	2	3	13	
21—40	2—3 2,4 ± 0,4	16	4	31,2 ± 13,10	7	13	2	—	2,6	1,9	13,5	3	—	7	10	6	3	—	—	3	10
41—60	3—5 3,9 ± 0,9	16	4	37,9 ± 15,2	8	12	4	1	2,3	1,6	1,5	9	1	3	13	3	3	2	2	2	7
61—80	5—10 7,0 ± 1,6	11	9	43,9 ± 12,10	11	9	5	2	1,0	1,9	—	9	1	3	13	3	2	2	5	7	
81—100	10—37 22 ± 8,5	11	9	56,9 ± 7,7	16	4	8	14	0,1	0,3	—	11	2	1	14	5	—	2	2	2	6
1—100		62	38		55	45	22	17	8,8	8,2	19,0	33	5	19	57	26	12	8	15	43	

zu erschweren, sind diese Arzneimittel als „andere antikonvulsive Medikation“ zusammengefaßt und ihre Anzahl in Tabletten angegeben worden.

Aus der Tab. 4 ist ersichtlich, daß eine Reduktion der medikamentösen Behandlung nur zögernd beginnt; erst unter den Patienten der 3. Gruppe (3—5 Jahre anfallsfrei) findet sich der erste Kranke, der keine Medikation mehr enthält. In der 4. Gruppe (5—10 Jahre anfallsfrei) hat sich die Relation DH zu Bb zugunsten der Präparate aus der Barbitursäurereihe verschoben, weil in dieser Gruppe manche Patienten bereits vor der Einführung des Diphenylhydantoin unter den Präparaten der Barbitursäurereihe eine Verminderung ihrer Anfälle gezeigt hatten, so daß eine Umstellung auf die neueren Medikamente nicht mehr vorgenommen worden war. In der 5. Gruppe (über 10 Jahre anfallsfrei) ist die Reduktion der antikonvulsiven Behandlung fast vollständig abgeschlossen.

Betrachtet man die tägliche Medikation in den 3 ersten Gruppen, so sieht man, daß die Dosis, die im Durchschnitt auf jeden der 20 Patienten entfällt, nicht hoch ist. Um zu prüfen, ob eine wesentliche Verminderung der Arzneimittel bereits in den ersten anfallsfreien Jahren erfolgt war, wurde die derzeitig verabreichte Dosis in Vergleich zu derjenigen gesetzt, unter der die gleichen Patienten vor 1—5 Jahren anfallsfrei wurden. Zu diesem Zwecke stellten wir die zur Zeit des letzten Anfalls gegebene Medikation fest, die, ohne daß die Dosis erhöht worden war, zu einer Anfallsfreiheit geführt hatte; in anderen Fällen sahen wir diejenige Menge an Arzneimitteln als für das Sistieren der Anfälle entscheidend an, die den Patienten im Anschluß an den letzten Anfall verordnet worden war. Außerdem berechneten wir die tägliche Menge an antikonvulsiver Medikation von den 300 zum Vergleich herangezogenen Kranken, die noch an Anfällen leiden.

Die Tab. 5 zeigt nicht die Gesamtmenge der Medikamente, welche die Kranken der einzelnen Gruppen erhalten, sondern den Quotienten von der Gesamtmenge durch die Anzahl der Patienten in jeder Gruppe. Bei den 3 ersten Gruppen ist zunächst die frühere durchschnittliche Menge an Arzneimitteln, die zur Anfallsfreiheit führte, pro Patient und Tag angegeben; schräg darunter ist die Dosis verzeichnet, die jetzt — nach 1—5 anfallsfreien Jahren — auf jeden Kranken entfällt. Diese Gegenüberstellung zeigt deutlich den schrittweisen Abbau der medikamentösen Therapie bei anfallsfrei gewordenen Epileptikern.

Die Therapie, unter der die Kranken der beiden letzten Gruppen in Tab. 4 vor 5—10 Jahren bzw. vor mehr als 10 Jahren anfallsfrei wurden, haben wir der heute verabfolgten Medikation nicht gegenübergestellt, weil ein großer Teil dieser Patienten andere Arzneimittel erhalten hatte (kein Diphenylhydantoin, mehr Barbitursäure- und Brompräparate), so daß ein Vergleich mit der jetzigen Therapie schwer durchzuführen ist.

Vergleicht man in Tab. 5 die frühere Medikation der 3 ersten Gruppen mit der Menge an Arzneimitteln der 4. Gruppe, so sieht man, daß die durchschnittliche Dosis, unter der 60 Patienten vor 1—5 Jahren anfallsfrei wurden, niedriger ist als die, welche 300 noch an Anfällen leidende Epileptiker heute erhalten.

Tabelle 5

Nr.	Jahre anfallsfrei im Durchschnitt	durchschnittliche Dosis der antikonvulsiven Medikation pro Patient und Tag					
		DH in g		Bb in g		andere antikony. Med. in Tabl.	
		früher	jetzt	früher	jetzt	früher	jetzt
20	1—2 $1,5 \pm 0,4$	0,15	0,14	0,13	0,13	0,25	0,2
20	2—3 $2,4 \pm 0,4$	0,15	0,13	0,11	0,1	0,9	0,7
20	3—5 $3,9 \pm 0,9$	0,16	0,12	0,11	0,08	0,2	0,08
300	—	0,2		0,13		0,7	

Ein Teil dieser 300 Anfallskranken der 4. Gruppe erhält unter der Rubrik „andere antikonvulsive Medikation“ nicht nur ebenso wie die 100 anfallsfrei gewordenen Epileptiker der Tab. 4 Mylepsin, Mesantoin und Anirrit, sondern darüber hinaus auch Phenurone, Tridione und Petidiol.

Unter 100 anfallsfrei gewordenen Epileptikern der Tab. 4 hatten 57 Kranke ein im Bereich der Norm liegendes EEG; in den einzelnen Gruppen steigt zunächst die Anzahl der Patienten, die keinen pathologischen Hirnelektrischen Befund zeigen, mit dem Abstand vom letzten Anfall an, um jedoch von der 3. Gruppe ab (3—5 Jahre anfallsfrei) praktisch gleich zu bleiben. Es ist dabei bemerkenswert, daß der hirn-elektrische Befund „unauffälliges EEG“ mit dem zeitlichen Abstand vom letzten Anfall deutlich zunimmt und gleichzeitig das Bild der konstitutionellen Dysrythmie abnimmt, während das frequenzlabile EEG keine Beziehung zur Dauer der Anfallsfreiheit zeigt.

Die Zahl der Patienten mit einer leichten Allgemein- bzw. Hyperventilationsveränderung im Hirnstrombild ist zunächst in der 1. Gruppe überraschend hoch, sinkt jedoch anschließend ab, um in der letzten Gruppe mit dem höchsten Durchschnittsalter wieder anzusteigen.

Bei 12 anfallsfrei gewordenen Epileptikern bestand eine deutliche Allgemein- bzw. Hyperventilationsveränderung im EEG; in 4 dieser Fälle wurden auch Krampfpotentiale beobachtet. Außerdem traten bei 2 Patienten Krampfpotentiale aus einer leichten Allgemein- bzw. Hyperventilationsänderung, bei 2 anderen Kranken aus einem zunächst

unauffällig erscheinenden Hirnstrombilde auf, so daß sich die Gesamtzahl der anfallsfrei gewordenen Epileptiker mit einem ausgeprägt pathologischen EEG auf 16 Patienten erhöht. Die Krampfpotentiale traten unabhängig von der Dauer der anfallsfreien Zeit auf.

Da unter den 100 anfallsfrei gewordenen Epileptikern 45 an einer Residualepilepsie oder an einem posttraumatischen Anfallsleiden gelitten hatten, ist der Prozentsatz der Kranken, die Herdzeichen aufwiesen, nicht überraschend.

Um die 16 Patienten, die ein ausgeprägtes pathologisches Hirnstrombild zeigten, mit einer gleichgroßen Gruppe von Kranken ohne pathologische hirnelektrische Zeichen vergleichen zu können, wählten wir aus den 100 anfallsfrei gewordenen Epileptikern, die nach der Dauer ihrer Anfallsfreiheit fortlaufend geordnet waren, solche aus, deren EEG im Bereich der Norm lag und die bei der zahlenmäßigen Erfassung unmittelbar *vor* den Kranken mit den deutlichen hirnelektrischen Veränderungen standen. Auf diese Weise erhielten wir 16 Patienten, die ungefähr die gleiche Zeit anfallsfrei waren wie die 16 Kranken mit dem pathologischen EEG, jedoch im Gegensatz zu diesen keine abnormen hirnelektrischen Zeichen aufwiesen. Um eine zweite Vergleichsmöglichkeit zu haben, wählten wir außerdem 16 Patienten, die in der zahlenmäßigen Erfassung der 100 anfallsfrei gewordenen Epileptiker *nach* den Kranken mit dem pathologischen EEG standen, aus, sofern sie ein normales EEG hatten und mit den Patienten der vorigen Gruppe nicht identisch waren.

Die Tab. 6 zeigt 48 anfallsfrei gewordene Epileptiker; die 16 Kranken der 1. Gruppe hatten ein deutlich pathologisches Hirnstrombild, während das der Patienten aus den beiden anderen Gruppen im Bereich der Norm lag.

Beim Vergleich der ersten mit den beiden anderen Gruppen fallen 3 Unterschiede auf: 1. die Relation der männlichen zu den weiblichen Kranken hat sich in der 1. Gruppe zugunsten der weiblichen Patienten verschoben; 2. das durchschnittliche Lebensalter ist bei den Kranken der 1. Gruppe höher als bei denen der beiden anderen Gruppen; 3. die durchschnittliche tägliche Dosis von Diphenylhydantoin liegt bei den Patienten der 1. Gruppe erheblich niedriger als bei denen der beiden anderen Gruppen, gleichzeitig ist die Menge an Phenyläthylbarbitursäure etwas gestiegen; dadurch hat sich das Verhältnis DH zu Bb zugunsten der Barbiturate verschoben.

Am auffälligsten erscheint bei diesem Vergleich die unterschiedliche Dosis des Diphenylhydantins, die bei den Patienten ohne hirnelektrische Auffälligkeiten doppelt und mehr als doppelt so hoch ist wie bei den Kranken mit einem deutlich pathologischen EEG. Vergleicht man die 1. Gruppe von 16 Patienten, die aus den 100 anfallsfrei gewordenen

Tabelle 6

Tahelle 7

Epileptikern auf Grund ihres ausgeprägt abnormalen Hirnstrombildes ausgelesen und seit durchschnittlich 4,6 Jahren anfallsfrei sind, mit der 3. Gruppe (3 bis 5 Jahre anfallsfrei) in Tab. 5, so sieht man, daß die durchschnittliche Menge an Diphenylhydantoin bei den nichtausgelesenen Kranken mit einer gleichlangen anfallsfreien Zeit mehr als doppelt so groß ist wie die Dosis des gleichen Medikamentes bei den Kranken mit dem pathologischen EEG.

Die Tab. 7 zeigt klinische und hirnrelektische Befunde von 16 Patienten, die als anfallsfrei gelten, jedoch nicht in der Tab. 4 aufgeführt sind, weil entweder ihre Anfälle oder ihre anfallsfreie Zeit nicht vom geschulten Pflegepersonal in der Anstalt kontrolliert worden sind (6 Patienten) oder weil eine andere cerebrale Erkrankung oder die Auswirkungen einer zurückliegenden Hirnoperation den EEG-Befund beeinflussen konnten (5 Patienten) oder weil die Kranken selbst bei näherer Befragung von anfallsartig anmutenden Zuständen berichteten (5 Patienten). Die Patienten standen im Alter zwischen 19 und 63 Jahren; sie galten seit 1,1—32 Jahren als anfallsfrei. Der Anteil

Tabelle 8

Nr.	Jahre anfallsfrei	♂ ♀	Alter Jahre	gen. sympt.	fam. Bel.	antikonvulsive Medikation	EEG				Intervall zw. EEG und Anfall	Art des Anfalls		
							Im Normbereich		pathologisch					
							Allgem. HV-Veränd.	a b c	leicht	deutl.				
1	1,1	/	20	/	/	tgl. 0,2 Zentropil 0,1 Luminal			/		19 Tage	2 große Anfälle		
2	2,5	/	44	/	/	tgl. 0,3 Zentropil 0,15 Luminal	/				23 Tage	2 kleine Anfälle		
3	3,4	/	29	/	/	—				/	17 Tage	1 psychomot. Anfall		
4	11,7	/	51	/	/	2 mal wöchentlich 0,05 Luminal			/		10 Std	1 großer Anfall		

an Kranken mit deutlichen hirnelektrischen Veränderungen ist höher als bei jeder einzelnen der 5 Gruppen in der Tab. 4.

Die restlichen 4 Patienten der 120 anfallsfrei gewordenen Epileptiker bekamen bald nach der ersten hirnelektrischen Untersuchung erneut einen Anfall, ohne daß die Medikation in der Zwischenzeit geändert worden war. Wir haben die klinischen und hirnelektrischen Befunde von diesen 4 Patienten in der Tab. 8 einzeln aufgeführt; gleichzeitig ist auch das zeitliche Intervall zwischen der hirnelektrischen Untersuchung und dem nächsten Anfall sowie die Art des anfallsartigen Geschehens mit angegeben.

Die hirnelektrischen Befunde der Tab. 8 geben keinen Hinweis auf einen bei diesen Patienten in der nächsten Zeit zu erwartenden Anfall; in keinem der 4 Fälle wurden Krampfpotentiale oder eine deutliche Allgemein- bzw. Hyperventilationsveränderung gesehen.

Die letzte dieser 4 Patienten bekam in der Nacht nach der hirnelektrischen Untersuchung einen großen Anfall, nachdem sie seit 11 Jahren und 7 Monaten kein anfallsartiges Geschehen mehr gehabt hatte. Während der hirnelektrischen Untersuchung hatte zunächst ein unauffälliges Ruhe-EEG bestanden, das von einem leichten Hyperventilationseffekt gefolgt war, der jedoch nicht als ein sicherer pathologischer Befund angesehen werden konnte. Bei dieser Patientin hatte man in den letzten Jahren die antikonvulsive Medikation langsam verringert; im vorausgegangenen Jahre war die wöchentliche Gabe von 3 mal 0,1 Luminal auf 2 mal 0,05 Luminal schrittweise reduziert worden; diese Medikation war in den letzten 3 Monaten vor der hirnelektrischen Untersuchung nicht mehr verändert worden. Die Kranke bekam in der Folgezeit noch weitere 7 große und 2 kleine Anfälle; erst als die Patientin auf täglich 0,1 Zentropil und 0,05 Luminal eingestellt worden war, wurde sie wieder anfallsfrei und ist es im letzten Jahr geblieben.

Tabelle 9. *Aufgliederung der epileptischen Verwandten von 22 anfallsfrei gewordenen Epileptikern*

Eltern . . . . .	3	Geschwisterkinder . . . . .	—
Geschwister . . . . .	2	Elterngeschwisterkinder . . . . .	7
Kinder . . . . .	—	Großelterngeschwister . . . . .	1
Großeltern . . . . .	3	Großelterngeschwisterkinder . . . . .	2
Elterngeschwister . . . . .	10	Urgroßelterngeschwister . . . . .	1
			29

Die Tab. 9 zeigt die Aufgliederung der epileptischen Familienangehörigen von 22 anfallsfrei gewordenen Epileptikern aus der Tab. 1. Von ihnen hatten 16 Kranke nur einen epileptischen Verwandten, 5 hatten 2 und 1 hatte 3 anfallskranke Familienangehörige. Nur bei

3 Epileptikern waren die kranken Sippenangehörigen weiter als im dritten biologischen Grad verwandt. In 12 Fällen stammten die krampfkranken Angehörigen aus der väterlichen, in 9 Fällen aus der mütterlichen Familie; bei einem Patienten waren außer einem epileptischen Bruder weitere anfallskranke Sippenangehörige nicht feststellbar. In keinem Falle ist eine Belastung mit Epilepsie aus den Familien beider Elternteile bekannt geworden.

### Besprechung der Ergebnisse

Der Befund, daß 100 anfallsfrei gewordene Epileptiker doppelt so oft wie 300 noch an Anfällen leidende Kranke eine grand mal-Epilepsie gehabt hatten, zeigt, daß diese Form der Erkrankung bei einer Behandlung mit der uns heute zur Verfügung stehenden Medikation eine bessere Prognose als z. B. ein Anfallsleiden hat, bei dem neben großen auch häufige kleine Anfälle auftreten. Da ein Teil der anfallsfrei gewordenen Epileptiker früher an einer grand mal-Epilepsie mit seltenen großen Anfällen gelitten hatte, ist der Einwand berechtigt, daß ein Leiden, das von vornherein einen benignen Verlauf zeigt, eher als eine schwere Erkrankung zur Ausheilung neigt. In der Tab. 2 sieht man jedoch, daß die Zahl der Patienten, die eine grand mal-Epilepsie mit häufigen Anfällen gehabt haben, unter den anfallsfrei gewordenen Epileptikern höher ist als unter 300 noch an Anfällen leidenden Kranken.

ZENKEE, GROH u. ROTH sahen bei ihren Untersuchungen an Kindern, daß die Patienten, bei denen vor Eintritt ihrer Anfallsfreiheit die Anfälle häufig aufgetreten waren, eine günstigere Prognose als solche mit einer niedrigen Anfallsfrequenz haben. In unserem überwiegend aus Erwachsenen bestehenden Krankengut konnten wir diesen Befund hinsichtlich der großen Anfälle nicht bestätigen. Beim Studium der Krankengeschichte einzelner Fälle beobachtet man immer wieder, wie Patienten, bei denen ausschließlich seltene große Anfälle auftreten, bereits auf eine relativ geringe medikamentöse Dosis mit einer Anfallsfreiheit reagieren und auch weiterhin anfallsfrei bleiben. Da eine grand mal-Epilepsie mit niedriger Anfallsfrequenz unter 100 anfallsfrei gewordenen Epileptikern wesentlich häufiger auftritt als unter 300 noch an Anfällen leidenden Kranken, ist der Befund verständlich, daß die durchschnittliche medikamentöse Dosis, unter der die Patienten der 1. Gruppe anfallsfrei wurden, geringer war als die, welche 300 noch an Anfällen leidende Kranke erhalten.

Ein Anfallsleiden mit großen und häufigen kleinen Anfällen war unter 100 anfallsfrei gewordenen Epileptikern prozentual um mehr als die Hälfte geringer als unter 300 noch an Anfällen leidenden Kranken, bei denen diese Form der Erkrankung am häufigsten beobachtet wurde.

Wir haben in einer früheren Arbeit die Frage gestreift, ob es im Verlaufe einer epileptischen Erkrankung zu einer Umwandlung der Anfallsform kommt; bei langjährigen Anstaltpatienten haben wir häufig gesehen, wie die großen Anfälle seltener werden und statt dessen psychomotorische Anfälle auftreten, die früher — und daher auch im Rahmen dieser Untersuchung — den „kleinen“ Anfällen zugerechnet wurden. Obgleich der sogenannte „kleine“ Anfall eindrucksmäßig ein weniger bedrohliches Bild als ein generalisiertes Krampfgeschehen vermittelt, so zeigen die Befunde dieser Untersuchung, daß die kombinierte Form des Anfallsleidens mit verhältnismäßig seltenen großen und häufigen kleinen Anfällen hinsichtlich einer Ausheilung ungünstiger als eine grand mal-Epilepsie ist.

Die Zahl der Patienten, die epileptische Verwandte haben, ist unter unseren 100 anfallsfrei gewordenen Epileptikern ebenso hoch wie unter den 300 noch an Anfällen leidenden Kranken und beträgt 22 bzw. 21,7%. Da die von uns untersuchte Gruppe aus Anstaltpfleglingen besteht, unter denen nur vereinzelte Kranke Nachkommen haben, so ist es verständlich, daß bei der Aufstellung der epileptischen Familienangehörigen in Tab. 9 die Kinder fehlen. Hingegen sind von den Geschwistern unserer Patienten epileptische Nachkommen zu erwarten, da in der aufsteigenden Linie krampfkranke Geschwister der Eltern am zahlreichsten vertreten sind. Die Geschwisterkinder unserer Patienten sind vermutlich nur deswegen nicht erfaßt worden, weil zum Zeitpunkt der familiennamnestischen Erhebung bei der Aufnahme unserer Kranken in die Anstalt die Geschwisterkinder entweder noch nicht vorhanden waren oder noch nicht das Manifestationsalter für ein Anfallsleiden erreicht hatten. Diese Tatsache läßt erwarten, daß wir bei einer Nachprüfung der Sippen unserer Patienten mit einer noch höheren Anzahl von epileptischen Familienangehörigen zu rechnen haben.

Die Zahl unserer Epileptiker mit einer familiären Belastung übertrifft die von ALSTRÖM, GIBBS u. GIBBS sowie die von LENNOX u. a. angegebenen Zahlen; allerdings ist zu berücksichtigen, daß sich die Untersuchungen mancher Autoren auf die nächsten Familienangehörigen (Eltern, Geschwister, Kinder) beschränken. GIBBS u. GIBBS erfaßten bei ihren Untersuchungen die Eltern, Großeltern, Geschwister, Onkel und Tanten; lediglich unter den Patienten mit Fieberkrämpfen fand sich in mehr als 20% der Fälle eine familiäre Belastung, hingegen wiesen die Kranken mit anderen Formen des Anfallsleidens in 5—10% der Fälle epileptische Familienangehörige auf.

Uns erscheint es wichtig, bei einer Untersuchung über die familiäre Belastung von Epileptikern die Nachforschungen auf die Geschwister und Geschwisterkinder der direkten Vorfahren unserer Patienten auszudehnen. Wie alle an einer chronischen Erkrankung leidenden Patienten unterliegen die Epileptiker hinsichtlich Ehe und Nachkommenschaft einer natürlichen Auslese. In seinen statistischen Untersuchungen an nicht hospitalisierten Epileptikern stellte ALSTRÖM fest, daß im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung die Heiratsrate bei den psychisch

unauffälligen Patienten nicht wesentlich herabgesetzt war, hingegen betrug sie bei den psychisch veränderten Patienten nur einen Bruchteil von derjenigen einer Durchschnittsbevölkerung; gleichzeitig war die Fertilität in beiden Gruppen erniedrigt.

KOCH fand in seinen mit erbbiologischen Methoden durchgeführten Untersuchungen unter 27 symptomatischen Anstaltsepileptikern mit einer Hemi- bzw. Paraplegie in 8 Fällen epileptische Sippenangehörige; auf Grund seiner Befunde zeigt KOCH auf, wie die verschiedensten pathogenetischen Faktoren beim Vorhandensein einer cerebralen Krampfbereitschaft zum Anfallsleiden führen können. Unter unseren anfallsfrei gewordenen Epileptikern der Tab. 1 wies einer unter den 12 Patienten mit einer Hemiparese eine familiäre Belastung auf, und zwar litten die Mutter seines Vaters und die Schwester seines Vaters an Epilepsie. Dieser Patient hatte jedoch eine Sturge-Webersche Erkrankung, das gleiche Leiden, das sich unter den 27 Patienten von KOCH einmal vorfand. KOCH hat seinen Kranken schon früher als einen Beitrag zur Erblichkeit der Sturge-Weberschen Krankheit veröffentlicht. In beiden Fällen — beim Kranken von KOCH und bei unserem Patienten — bleibt die Frage offen, ob sich die erhöhte Krampfbereitschaft oder das die Epilepsie auslösende Grundleiden oder beide vererbt hatten.

LENNOX sieht die Prognose für Epileptiker mit einer familiären Belastung als relativ günstig an; er fand, daß bei ihnen die Dauer des Leidens kürzer sei als bei symptomatischen Anfallskranken. Wir konnten diesen Befund in unserem verhältnismäßig kleinen Krankengut nicht bestätigen. Wenn wir bei den 100 anfallsfrei gewordenen Epileptikern der Tab. 1 die Dauer der Erkrankung vom Beginn des Leidens bis zur Anfallsfreiheit berechneten, so fanden wir keinen Unterschied zwischen den Kranken mit und ohne familiäre Belastung. Die für die 100 anfallsfrei gewordenen Epileptiker zum Vergleich herangezogenen 300 Anfallskranken zeigten das gleiche Verhältnis von genuiner und symptomatischer Epilepsie sowie den gleichen Prozentsatz von epileptischen Familienangehörigen auf.

Die Tatsache, daß in 66 von 100 Fällen die Anfallsfreiheit im Anschluß an eine medikamentöse Maßnahme erreicht wurde und dank einer sich über Jahre hinziehenden nur schrittweisen Reduktion der Medikation auch weiter bestehen blieb, unterstreicht die Wichtigkeit einer lang anhaltenden medikamentösen Therapie bei Epileptikern. Der Befund, daß 16 anfallsfrei gewordene Epileptiker mit einem ausgeprägt pathologischen EEG um die Hälfte weniger Diphenylhydantoin erhalten als die zum Vergleich herangezogenen Gruppen von je 16 anfallsfrei gewordenen Epileptikern mit einem normalen EEG, liefert einen Beitrag zu der Arbeit von CASPERS u. WEHMEYER. Diese Untersucher stellten im Tierexperiment fest, daß Diphenylhydantoin die Krampferregbarkeit der Hirnrinde senkt; während CASPERS sowie SCHÜTZ u. CASPERS gefunden hatten, daß sedativ wirkende Barbituratgaben in kleinen und mittleren Dosen eine Steigerung der corticalen Krampferregbarkeit hervorufen.

Wir hatten in einer früheren Untersuchung gezeigt, daß ein epileptischer Anfall sehr häufig von deutlichen hirnelektrischen Veränderungen gefolgt wird, die über längere Zeit bestehen bleiben können. Die durch das Krampfgeschehen bedingten Schwankungen der hirnelektrischen

Erregbarkeit fallen beim anfallsfrei gewordenen Epileptiker fort, so daß bei ihnen am besten zu prüfen ist, ob eine latente Krampfbereitschaft durch die Gabe von Diphenylhydantoin zum Verschwinden gebracht werden kann. Derartige Untersuchungen sind zur Zeit im Gange.

Bei 4 anfallsfrei gewordenen Epileptikern waren hirnelektrische Zeichen einer latenten Krampfbereitschaft kurz vor dem Wiederauftreten der Anfälle nicht beobachtet worden; bei 3 dieser Patienten haben wir keine Erklärung dafür, weshalb es wieder zu einem Rückfall kam. Die letzte Kranke war vor der ihr ungewohnten hirnelektrischen Untersuchung sehr aufgereggt gewesen; sie hatte gefragt, ob ihr Kopf während der Ableitung unter Strom gesetzt würde, und hinzugefügt, sie möchte, da sie fast 12 Jahre anfallsfrei sei, alles vermeiden, was ihrem Kopf Schaden zufügen könnte, um nicht wieder einen Anfall zu bekommen. 10 Std später trat bei ihr ein großer Anfall aus dem Schlaf heraus auf; anschließend blieb die wieder ausgelöste Anfallsbereitschaft weiter bestehen.

Bei dieser Patientin ist zu erwägen, ob die Auswirkung des Hyperventilationsversuches während der hirnelektrischen Untersuchung in Verbindung mit dem abgesunkenen Luminalspiegel im Blut anfallsfördernd gewirkt haben mögen. Bei einem ursächlichen Zusammenhang zwischen dem Hyperventilationsversuch und dem Krampfgeschehen müßte man jedoch ein kürzeres Intervall als das von 10 Std zwischen beiden Ereignissen erwarten. Hingegen stellt die Angst der Patientin, daß durch die ihr unbekannte technische Maßnahme ihre langjährige Anfallsfreiheit wieder zunichte gemacht werden könnte, eine länger wirkende seelische Belastung dar, die bei einem zu einer epileptischen Reaktion (JANZEN) neigenden Menschen zur Auslösung des gefürchteten Ereignisses führen kann. Solche nicht meßbaren psychischen Faktoren sind zweifellos am Zustandekommen eines Anfalls und bis zu einem gewissen Grade auch einer Anfallsfreiheit beteiligt.

### Zusammenfassung

Aus 120 Epileptikern, die seit 1—37 Jahren anfallsfrei waren, wurden 100 Patienten ausgewählt, bei denen Anfälle in der Anstalt beobachtet worden waren; die Kranken waren, nachdem sie keine Anfälle mehr hatten, weiter in der Anstalt geblieben. Die klinischen Befunde, die an diesen 100 anfallsfrei gewordenen Epileptikern erhoben wurden, stellten wir den Ergebnissen einer gleichen Untersuchung an 300 noch an Anfällen leidenden Anstaltspatienten gegenüber.

Unter den 100 anfallsfrei gewordenen Epileptikern war die Zahl der Patienten, die an einer grand mal-Epilepsie gelitten hatten, doppelt so groß wie unter den 300 noch an Anfällen leidenden Kranken.

Vor dem Einsetzen der Anfallsfreiheit waren bei den 100 Epileptikern die Anfälle seltener aufgetreten als bei den 300 noch an Anfällen leidenden Kranken; bei diesen wird ein Anfallsleiden mit verhältnismäßig seltenen großen und häufigen kleinen Anfällen am meisten beobachtet.

Unter 100 anfallsfrei gewordenen Epileptikern weisen 22%, unter 300 noch an Anfällen leidenden Kranken 21,7% eine familiäre Belastung mit einem Anfallsleiden auf.

66 von 100 Patienten waren im Anschluß an eine medikamentöse Maßnahme anfallsfrei geworden.

Die 100 anfallsfrei gewordenen Epileptiker sind nach der Anzahl der anfallsfreien Jahre fortlaufend geordnet und in 5 Gruppen zu je 20 Patienten unterteilt worden. Es wurde die durchschnittliche Menge der Medikation berechnet, die auf den einzelnen Kranken jeder Gruppe entfällt. Eine Gegenüberstellung der Dosis, unter der die Patienten früher anfallsfrei geworden waren, und derjenigen, die sie heute erhalten, zeigt den schrittweisen Abbau der Medikation bei anfallsfrei gewordenen Epileptikern. Außerdem ergab sich, daß die durchschnittliche Dosis, unter der die Kranken anfallsfrei geworden waren, niedriger war als die, welche die 300 noch an Anfällen leidenden Patienten erhalten.

Von 100 anfallsfrei gewordenen Epileptikern hatten 57 Patienten ein EEG, das im Bereich der Norm lag, 43 Kranke hatten abnorme Hirnstrombilder; von ihnen hatten 16 Patienten ausgeprägte pathologische hirnelektrische Veränderungen; 8 dieser Patienten wiesen Krampfpotentiale im EEG auf. Die klinischen Befunde der 16 anfallsfrei gewordenen Epileptiker mit ausgeprägtem pathologischen Hirnstrombild wurden mit klinischen Befunden zweier gleichgroßer Gruppen von anfallsfrei gewordenen Epileptikern mit einem normalen EEG verglichen. Dabei ergab sich, daß die durchschnittliche tägliche Dosis an Diphenylhydantoin, welche auf die 16 Patienten mit einem ausgeprägten pathologischen EEG entfiel, um die Hälfte niedriger war als die, welche die Patienten der beiden zum Vergleich herangezogenen Gruppen mit einem normalen EEG erhielten.

Unter 120 anfallsfrei gewordenen Epileptikern waren 16 Patienten; bei denen die Auswirkungen einer anderen cerebralen Erkrankung das EEG beeinflussen konnten oder bei denen eine objektive Kontrolle ihrer anfallsfreien Zeit fehlt; ihre Hirnstrombilder waren pathologischer als die der 100 ausgewählten Anstaltsepileptiker.

Bei 4 Patienten trat trotz langer Anfallsfreiheit kurze Zeit nach der hirnelektrischen Untersuchung erneut ein Krampfgeschehen auf, ohne daß die Medikation in der Zwischenzeit geändert worden war. Das EEG hatte vor dem Anfall in allen 4 Fällen keinen Hinweis auf ein drohendes Wiederauftreten der Anfälle gegeben.

### Literatur

ALSTRÖM, C. H.: A study of epilepsy in its clinical, social and genetics aspects. Copenhagen: Ejnar Munksgaard 1950. — BRUNN, W. L. v., u. R. FAHRNI: Zur Bedeutung des Elektrencephalogramms bei der Epilepsiebehandlung. Arch. Psychiat. Nervenkr. **183**, 45 (1949). — CASPERS, H., u. H. WEHMEYER: Die Wirkung von Diphenylhydantoin auf die Krampferregbarkeit der Hirnrinde. Z. exper. Med. **129**, 77 (1957). — CASPERS, H.: Die Beeinflussung der corticalen Krampferregbarkeit durch das aufsteigende Reticularsystem des Hirnstammes. II. Narkosewirkungen. Z. exper. Med. **129**, 582 (1958). — GIBBS, F. A., and E. L. GIBBS: Atlas of Electroencephalography. Vol. II. Cambridge (Mass.): Addison-Wesley Press 1952. — GUTTMANN, I.: Beitrag zur Epilepsiestatistik. Z. ges. Neurol. Psychiat. **118**, 500 (1929). — HARVALD, B.: Heredity in Epilepsy. Copenhagen 1954. — HEDENSTRÖM, I. v., u. G. SCHORSCH: Atypische Hirnstrombilder bei epileptischen Anfällen. Arch. Psychiat. Nervenkr. **196**, 627 (1958). — JANZ, D.: Die klinische Stellung der Pyknolepsie. Dtsch. med. Wschr. **1955**, 1392. — JANZEN, R.: Klinische und hirnbioelektrische Epilepsiestudien. Ergebni. inn. Med. Kinderheilk. **61**, 262 (1942). — JUNG, R.: Hb. d. inn. Med., Neur. Bd. V/1. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1953. — KIRSTEIN, L.: A contribution to the knowledge of the prognosis of epilepsy. Acta med. Scand. **112**, (1942); zit. nach ALSTRÖM. — KOCH, G.: Beitrag zur Erblichkeit der Sturge-Weberschen Krankheit. Z. ges. Neurol. Psychiat. **168**, 614 (1940). — Krampfbereitschaft (ihre genetischen Grundlagen). Rom: Edizioni dell'Istituto Gregorio Mendel 1955. — KORNMÜLLER, A. E.: Zur Pathogenese der genuinen Epilepsie und anderer Anfallskrankheiten auf Grund hirnelektrischer Befunde. Arch. Psychiat. Nervenkr. **114**, 25 (1941). — Klinische Elektrencephalographie. München-Berlin: J. F. Lehmann 1944. — LANDOLT, H.: Die Bedeutung der Elektrencephalographie für die Behandlung der Epilepsie. Nervenarzt **28**, 170 (1957). — LENNOX, W. G., E. L. GIBBS and F. A. GIBBS: Inheritance of cerebral dysrhythmia and epilepsy. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **44**, 1155 (1940). — LENNOX, W. G.: The social and emotional problems of the epileptic child and his family. J. Pediat. **44**, 591 (1954). — LENNOX, W. G., and D. H. JOLLY: Seizures, brain waves and intelligence tests of epileptic twins. Res. Nerv. Ment. Dis. **33**, 325 (1954). — LÖWENBACH, H.: The electroencephalogram in healthy relatives of epileptics. Johns Hopk. Hosp. Bull. **65**, 125 (1939). — NIEDERMAYER, E.: Über die klinische Manifestationsschwelle epileptischer Phänomene. Nervenarzt **27**, 119 (1956). — PAAL, G.: Katamnestische Untersuchungen und EEG bei Pyknolepsie. Arch. Psychiat. Nervenkr. **196**, 48 (1957). — PACHE, H. D.: Die Klinik der kindlichen Krampfleiden. Mschr. Kinderheilk. **102**, 42 (1954). — RICHTER, K.: EEG-Untersuchungen von Angehörigen genuiner Epileptiker. Arch. Psychiat. Nervenkr. **194**, 443 (1956). — SCHORSCH, G., u. I. v. HEDENSTRÖM: Die Schwankungsbreite hirnelektrischer Erregbarkeit in ihrer Beziehung zu epileptischen Anfällen und Verstimmungszuständen. Arch. Psychiat. Nervenkr. **195**, 393 (1957). — SCHÜTZ, E., u. H. CASPERS: Über die bioelektrische Hirnrindenaktivität und ihre Steuerung durch Stammhirnstrukturen. Z. inn. Med. **9**, 1037 (1954). — ZENKER, Ch., Ch. GROH u. G. ROTH: Probleme und Erfahrungen beim Absetzen antikonvulsiver Therapie. Neue öst. Z. Kinderheilk. **2**, 152 (1958).