

Aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin

Periodische Einflüsse auf die individuale Häufigkeit cerebraler Anfälle

Von

H. HELMCHEN, H. KÜNKEL und H. SELBACH

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 10. Juli 1964)

Verläufe cerebraler Anfallsleiden sind charakterisiert durch vielfache Wiederholung paroxysmaler Phänomene. Von diesen gliedern die meist gut registrierbaren Anfälle den Verlauf am eindeutigsten. Zu der Annahme, daß der so definierte Verlauf des Anfallsleidens periodischen Einflüssen unterliegen kann, führen klinische Beobachtungen überwiegend kasuistischer Art (GRIFFITHS u. FOX; GRUHLE; JANZ u. MATTHES; MENNINGER-LERCHENTHAL; C. SCHNEIDER; SCHORSCH; SELBACH). Die in Einzelfällen strenge Bindung großer Anfälle an bestimmte Phasen der Schlaf-Wach-Periodik (JANZ) oder auch der Periodik des mensuellen Cyclus (GRIFFEL) sind hier ebenso zu erwähnen wie Beobachtungen über eine „cycloleptische“ Anfallsmanifestation (HELMCHEN). Diese Verlaufform, die fast ausschließlich bei Kranken mit psychomotorischen Anfällen oder schlafgebundenen generalisierten Krampfanfällen aufzutreten scheint, ist dadurch gekennzeichnet, daß die Häufigkeit der Anfälle in annähernd regelmäßigen Intervallen schwankt. — Solche Annahmen periodischer Einflüsse auf die Anfallsmanifestation gründen sich bis jetzt immer nur auf Evidenzerlebnisse oder auf klinische Eindrücke. Angesichts der Bedeutung periodischer Abläufe in der Biologie und speziell in der Neuropsychiatrie werden Kenntnis und Anwendung mathematischer Methoden zunehmend wichtig, die eine objektive Prüfung von Periodizität und deren Beeinflußbarkeit ermöglichen. Deshalb wird hier eine geeignete Methode in ihren Grundzügen und mit ihren ersten Ergebnissen an klinischem Beobachtungsgut dargestellt.

Methodische Grundlagen

Die klassischen Methoden zur Untersuchung periodischer Vorgänge, wie etwa die *Fourier-Analyse*, haben durch die Entwicklung der statistischen Kommunikationstheorie seit einer Reihe von Jahren eine wesentliche Erweiterung erfahren. Reine periodische Vorgänge lassen sich durch die Fourier-Analyse mit großer Genauigkeit untersuchen. Bei vielen biologischen Rhythmus-Phänomenen ist jedoch die ihnen zugrundeliegende Periodik durch Zufallseinflüsse mehr oder weniger

stark gestört. Eine direkte Anwendung der Fourier-Analyse würde hierbei meist zu Fehlernissen führen. Dieses Problem läßt sich indessen mit Methoden der statistischen Kommunikationstheorie angehen. Zu ihrem Verständnis sind einige Bemerkungen über Grundbegriffe notwendig.

Die einfachste *periodische Funktion* ist eine Sinus- (oder Cosinus-)Funktion, da sie nicht weiter in periodische Komponenten zerlegt werden kann. Andere streng periodische, aber nicht sinusförmige Funktionen der Periodenlänge T können dagegen als Summe von Sinusfunktionen betrachtet werden, deren Frequenzen in ganzzahligem („harmonischem“) Verhältnis zur „Grundfrequenz“ $1/T$ stehen. Die Fourier-Analyse liefert dabei Amplitude und Phasenlage der Grundfrequenz und ihrer harmonischen Vielfachen. Jede periodische Funktion kann demnach durch ihr „Spektrum“ dargestellt werden, welches für Grundfrequenz (und gegebenenfalls für harmonische Vielfache) die Größe von Amplitude und Phase angibt. Bei periodischen Funktionen ergibt sich so ein Linienspektrum.

Bei *nichtperiodischen Funktionen* liegen die Verhältnisse etwas anders. Zu ihnen gehören auch Funktionen, bei denen eine periodische Komponente durch Zufalls-einflüsse mehr oder weniger stark gestört ist. Während eine periodische Funktion bereits bekannt ist, sobald eine vollständige Periode vorliegt, gilt dies naturgemäß nicht für aperiodische Funktionen. Sie lassen sich nur durch eine Reihe von statistischen Durchschnittswerten beschreiben. Hierzu gehören etwa ihr Mittelwert, ihre Varianz und besonders die spektrale Verteilung der Varianz, das *Varianzspektrum*. Es ist das Ergebnis eines ähnlichen Analysevorganges wie bei einer streng periodischen Funktion. Eine aperiodische Funktion läßt sich durch die Summe von unendlich vielen Sinus- (oder Cosinus-)Funktionen mit voneinander unabhängigen und zufallsverteilten Phasenlagen darstellen, deren Frequenzen jetzt jedoch nicht harmonische Vielfache der Grundfrequenz sind, sondern nur infinitesimal voneinander differieren. Statt eines Linienspektrums (wie bei periodischen Funktionen) liefert die Fourier-Analyse bei aperiodischen Funktionen ein kontinuierliches Spektrum.

Mittelwerte, Varianz und Varianzspektrum, durch die eine aperiodische Funktion beschrieben werden kann, sind statistische Schätzwerte, die als solche einer Streuung unterworfen sind und daher nur mit begrenzter Genauigkeit bestimmt werden können. Ihre Streuung hängt, wie bei allen statistischen Parametern, vom Stichprobenumfang ab, demnach von der Länge der zu untersuchenden Zeitfunktion. Im allgemeinen gilt, daß die Streuung der Schätzwerte mit zunehmender Länge der Zeitfunktion abnimmt und damit die Genauigkeit der Schätzung größer wird. Für durch Zufallseinflüsse gestörte Funktionen gilt dies indessen nur sehr begrenzt, wie BARTLETT gezeigt hat. In diesem Fall läßt sich die Streuung der Schätzwerte nicht unter ein noch erhebliches Maß herabdrücken, unabhängig davon, wie lang die zu untersuchende Zeitfunktion ist. Damit werden aber die Ergebnisse einer Fourier-Analyse bei durch Zufallseinflüsse gestörten Funktionen unzuverlässig. Dies ist einer der wesentlichen Gründe, warum eine klassische Fourier-Analyse hierbei versagt.

Die statistische Kommunikationstheorie liefert nun eine Methode, die die Zufallseinflüsse aus einer Zeitfunktion weitgehend eliminiert, während die etwa vorhandenen periodischen Komponenten erhalten bleiben. Hierbei wird die sogenannte *Autocovarianzfunktion* der vorgelegten Zeitfunktion berechnet, die die gleiche Periodenlänge — im allgemeinen aber nicht die gleiche Periodenform — besitzt; wie sie der periodischen Komponente der untersuchten Zeitfunktion entspricht. Eine periodische Autocovarianzfunktion mit der Periodenlänge T deutet auf das Vorhandensein einer periodischen Komponente gleicher Periodenlänge in der untersuchten Zeitfunktion hin. Beim Vorliegen mehrerer periodischer Kom-

ponenten überlagern sich diese auch in der Autokovarianzfunktion. Stehen die Frequenzen dieser Komponenten allerdings nicht in ganzzahligem Verhältnis zu einander, so kann die Interpretation der Autokovarianzfunktion erhebliche Schwierigkeiten bereiten. Hier führt ein von WIENER 1930 entdecktes Theorem weiter, wonach — vereinfacht formuliert — die Fourier-Analyse der Autokovarianzfunktion zu dem gleichen Varianzspektrum führt wie die Analyse der Zeitfunktion selbst. Hierbei handelt es sich nur scheinbar um einen Umweg. Da in der Autokovarianzfunktion im Gegensatz zur Zeitfunktion selbst die Zufallseinflüsse weitgehend eliminiert sind, entfallen jetzt die Beschränkungen, denen die Schätzgenauigkeit bei einer Fourier-Analyse der zufallsgetönten Zeitfunktion unterliegt.

Wie bei jeder statistischen Schätzung lassen sich nun auch für das Varianzspektrum *Konfidenzgrenzen* angeben, die u. a. um so enger werden, je länger die zu untersuchende Zeitfunktion ist. Ihre exakte Berechnung gründet allerdings auf weiteren Voraussetzungen, zu denen stationäres Verhalten und Normalität der Zeitfunktion gehören. Unter stationärem Verhalten ist zu verstehen, daß sich die statistischen Eigenschaften der Zeitfunktion im Zeitablauf nicht ändern. Normalität bedeutet, daß die Amplitudenwerte der Zeitfunktion einer Gaußschen Normalverteilung entsprechen. Beide Voraussetzungen sind bei biologischen Zeitfunktionen häufig nicht erfüllt. Die Abweichung vom stationären Verhalten kann etwa darin bestehen, daß sich die Frequenz der periodischen Komponente einer Zeitfunktion im Beobachtungszeitraum ändert. Dies führt dazu, daß das Varianzspektrum dann lediglich die *mittlere* Frequenz der periodischen Komponente aufdeckt. Wenn die Voraussetzungen von Normalität und stationärem Verhalten der Zeitfunktion nicht erfüllt sind, so können die berechneten Konfidenzgrenzen nicht als exakt, sondern nur als Näherung betrachtet werden. (In den folgenden Abbildungen sind jeweils die unter den gemachten Voraussetzungen berechneten 95%-Konfidenzgrenzen eingezeichnet.) Zeigt das Varianzspektrum für eine bestimmte Frequenz f_0 einen signifikant größeren Wert als für benachbarte Frequenzen, so ist dies ein Beweis dafür, daß in der Zeitfunktion eine Periodik der Frequenz f_0 enthalten ist. Die zugehörige Periodenlänge beträgt dann $1/f_0$. Weitere etwa signifikante Frequenzen, die harmonische Vielfache von f_0 sind, stellen dabei keine unabhängigen periodischen Komponenten dar, sondern sind lediglich ein Hinweis darauf, daß die Periodik mit der Frequenz f_0 nicht sinusförmig ist.

Ist die Grundfrequenz f_0 einer periodischen Komponente und damit auch ihre Periodenlänge $T = 1/f_0$ bekannt, so läßt sich ihre Form durch ein anderes Verfahren bestimmen. Dabei werden aufeinanderfolgende Abschnitte der Zeitfunktion jeweils mit der Länge T superponiert. Mathematisch handelt es sich dabei um eine mit der Autokovarianzfunktion verwandte *Kreuzkorrelation*. Während bei der erstenen die Zeitfunktion auf bestimmte Weise mit sich selbst verglichen wird, erfolgt bei letzterer ein Vergleich der Zeitfunktion mit einer Reihe unmittelbar aufeinanderfolgender Einheits-Nadel-Impulse des Abstands T . Dieses Verfahren entspricht demjenigen bei der Registrierung evoziert er Reizantworten, die durch fortlaufende Superposition reizsynchroner Zeitabschnitte erhalten werden. Die Superposition extrahiert nicht alle periodischen Komponenten schlechthin, wie die Autokovarianzfunktion, sondern eben nur diejenigen, deren Grundfrequenz f_0 ist.

Häufig tritt die Frage auf, ob in einer Zeitfunktion gewisse Komponenten zwar nicht periodisch, aber doch in Synchronisation mit bestimmten anderen Phänomenen auftreten. So kann etwa gefragt werden, ob die Anfallshäufigkeit in fester Beziehung zum Menstruationszyklus schwankt, auch wenn die Länge des Menstruationszyklus sich ändert. Diese Frage kann ebenfalls durch fortlaufende Superposition von gleichen Zeitabschnitten beantwortet werden, die in fester Synchronisation etwa zum Menstruationsbeginn gewählt werden (siehe Strukturdiagramm Abb. 1).

Bisher wurden stets *Zeitfunktionen* betrachtet, wie sie etwa bei fortlaufender Registrierung biologischer Größen erhalten werden. Oft ist jedoch lediglich die Beobachtung in konstanten Zeitintervallen möglich, so daß keine kontinuierliche Zeitfunktion, sondern eine diskrete *Zeitreihe* entsteht. Dieser Sachverhalt liegt auch hier in den zu behandelnden Fällen vor, wo aus dem Anfallskalender eine Zeitreihe

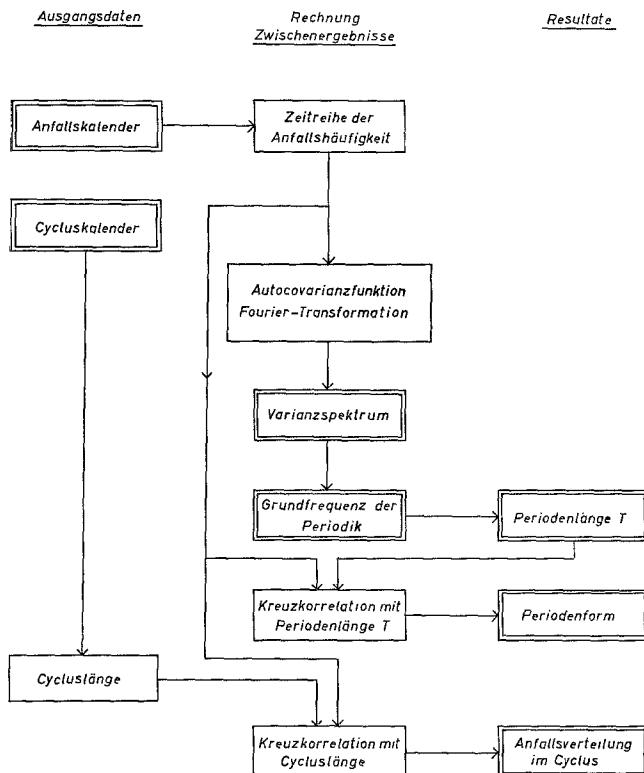


Abb. 1. Strukturdiagramm der Untersuchung von Zeitreihen auf periodische Komponenten. (Beispiel: Verteilung cerebraler Anfälle im Zeitablauf)

mit der Anzahl der Anfälle pro Tag gewonnen wird (siehe Abb. 2). Die erwähnten Methoden bleiben — mit gewissen, hier nicht näher zu besprechenden Modifikationen — auch in diesem Falle gültig, da eine Zeitreihe durch äquidistantes Abtasten einer ihr zugrundeliegenden kontinuierlichen Zeitfunktion entsteht.

Zusammenfassend lässt sich der Weg von den Ausgangsdaten, hier dem Anfalls- und gegebenenfalls Menstruations-Kalender, bis zu den Ergebnissen an Hand des Strukturdiagramms der Abb. 1 darstellen:

Aus dem Anfallskalender wird durch fortlaufende Auszählung die Zeitreihe der täglichen Anfallshäufigkeit gewonnen (Abb. 2). Autocovarianzfunktion und nachfolgende Fourier-Analyse beantworten die Frage, ob periodische Komponenten vorhanden sind. Sie ergeben gleich-

zeitig deren Grundfrequenz f_0 bzw. Periodenlänge T . Eine Kreuzkorrelation der Zeitreihe mit fortlaufenden Einheits-Nadel-Impulsen des Abstands T liefert dann die Form dieser periodischen Komponente. Die Kreuzkorrelation der Zeitreihe mit Einheitsimpulsen konstanten Abstands in fester Synchronisation zum — variablen — Beginn des Menstruationscyclus ergibt dagegen die mittlere Anfallsverteilung in Abhängigkeit vom Cyclus.

Die Berechnungen, insbesondere die der Autocovarianzfunktion und die Fourier-Analyse, sind allerdings derart umfangreich, daß sie ohne Hilfe einer elektronischen Rechenanlage* nicht zu bewältigen sind.

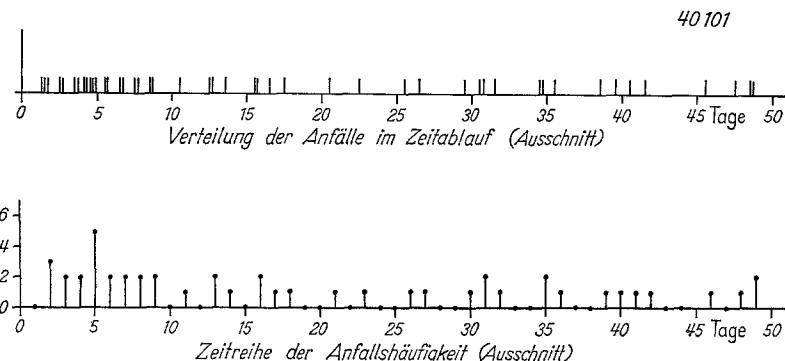


Abb. 2

Eine elementare deutschsprachige Einführung in diese Methoden ist den Autoren nicht bekannt. HALBERG u. PANOFSKY haben eine Darstellung von Näherungsmethoden gegeben, deren Genauigkeit häufig ausreicht. Dabei werden nur bescheidene mathematische Kenntnisse vorausgesetzt. Eine etwas weitergehende Einführung, an die sich auch die voranstehenden Ausführungen anlehnen, stammt von MERCER. Ein Standardwerk der angelsächsischen Literatur, dessen Studium allerdings eine mathematische Vorbildung fordert, wurde von BLACKMAN u. TUKEY verfaßt.

Beobachtungsgut

(Anfalls- bzw. Menstruations-Kalender)

1. Kranke: H. B. ♀ (Kennziffer auf den Abbildungen: 40101 und 40103). Vater: ehemalischer Typus. Keine Anfälle in der Familie bekannt. Im 1. Lj. „Gehirnhautentzündung“. Im 2.—4. Lj. psychomotorische Anfälle, die nach antikonvulsiver Behandlung aufhörten. Im 14. Lj. Menarche, erhebliche Gewichtszunahme, starke Kopfschmerzen während der Menses und Beginn fast täglicher psychomotorischer Anfälle. Seit dem 16. Lj. auch große Anfälle (etwa 1/Monat) ohne sichere Bindung an die Schlaf-Wach-Periodik, ferner episodische Verstimmungen

* Die elektronische Rechenanlage des Hahn-Meitner-Instituts für Kernforschung in Berlin stand uns für die Durchführung der Rechnungen zur Verfügung, wofür wir besonders zu danken haben. Die Programmierung der Autocovarianzfunktion und der Fourier-Analyse wurde von Herrn Dipl. Math. H. BUSSE besorgt, dem wir hierfür herzlich danken.

und zunehmende Wesensänderung. Im 18. Lj. ein Dämmerzustand und Feststellung eines inaktiven Schilddrüsen-Adenoms. Erst seitdem antikonvulsive Behandlung. Hierunter vom 18.—20. Lj. anfallsfrei, vom 20.—22. Lj. wieder psychomotorische Anfälle mit verminderter Häufigkeit. Neurologisch: nicht sicher auffällig. PEG: rechtsseitige Temporalhorn-Erweiterung. EEG: seitenwechselnde Temporal-Herde mit typischen steilen Wellen. — Für diese Untersuchung zugrundegelegter Zeitraum: 1. ohne antikonvulsive Behandlung: 790 aufeinanderfolgende Tage (16. bis 18. Lj.); 2. mit antikonvulsive Behandlung: 861 aufeinanderfolgende Tage (19. bis 22. Lj.).

2. *Kranker: K. M. ♂* (Kennziffer: 40201). Keine Anfälle in der Familie bekannt. Im 53. Lj. fiebigerhafter Infekt. Seitdem ausschließlich schlafgebundene große Anfälle in Serien von 2—4. Seit dem 55. Lj. antikonvulsive Behandlung ohne Effekt. Neurologisch: keine Auffälligkeiten. Psychisch: leichte Wesensänderung. EEG bei mehrfachen Kontrollen unauffällig. — Für diese Untersuchung zugrundegelegter Zeitraum: 772 aufeinanderfolgende Tage (54.—56. Lj.).

3. *Kranker: U. K. ♂* (Kennziffer: 40301). Keine Anfälle in der Familie bekannt. Im 5. Lj. Fall auf die rechte Körperseite ohne sichere Kopfbeteiligung. In der darauffolgenden Nacht erster großer Anfall. In der Folge einzelne große Anfälle ohne sichere Bindung an die Schlaf-Wach-Periodik im Abstand von 6—10 Wochen und häufig psychomotorische Anfälle. Seit dem 14. Lj. leichte Wesensänderung und episodische Verstimmungen. Seit dem 5. Lj. antikonvulsive Behandlung, ohne Effekt. Seit dem 14. Lj. Mesantoin; darunter Sistieren der großen Anfälle. Neurologisch: keine Auffälligkeiten. EEG: mehrfach leichte Allgemeinveränderung, inkonstanter Herdverdacht temporo-basal li. — Für diese Untersuchung zugrundegelegter Zeitraum: 1034 aufeinanderfolgende Tage (16.—18. Lj.).

Befunde

In dem Varianzspektrum Abb. 3a entspricht das erste signifikante Maximum mit einer Frequenz von 0,045/d einer Periodenlänge T von rund 22 Tagen.

Die weiteren Maxima des Spektrums zeigen keine anderen periodischen Komponenten an, da sie nur den harmonischen Vielfachen der Grundfrequenz entsprechen. Andere Spektren (etwa Abb. 5a), lassen immerhin daran denken, daß die aus dem ersten Maximum abgelesene Periodenlänge nicht die einzige wesentliche ist, da möglicherweise nicht alle weiteren Maxima, insbesondere in den höheren Frequenzbereichen, nur harmonische Vielfache des ersten Maximums sind. Wegen der relativen Breite der Vertrauensbereiche sind im höherfrequenten Anteil des Spektrums harmonische Vielfache zunehmend schwieriger, d. h. unsicherer zu erfassen.

Damit ist zunächst nachgewiesen, daß sich von den stochastischen Einflüssen auf die Anfallsmanifestation dieses Kranken (40301) ein periodischer Einfluß abgrenzen läßt. Das Varianzspektrum gibt gleichzeitig auch die zugehörige Periodenlänge von rund 22 Tagen an. Die Art des Varianzspektrums mit weiteren Maxima bei ganzzahligen Vielfachen der Grundfrequenz weist darauf hin, daß der periodische Einfluß auf die Anfallsmanifestation nicht sinusförmig ist. Dies bestätigt die Periodenform, die durch eine Kreuzkorrelation der Periodenlänge T mit der ursprünglichen Zeitreihe gewonnen wird (Abb. 3b). Danach fällt die mittlere Anfallshäufigkeit pro Tag langsam und ungleichmäßig

innerhalb von 14 Tagen auf ein Minimum ab, um in den folgenden 8 Tagen wieder rasch auf ein Maximum anzusteigen.

Der Ordinatenmaßstab mit einer mittleren Anfallshäufigkeit zwischen 0,2 und 0,8 pro Tag macht besonders deutlich, daß die Kurve nicht die absolute, sondern nur die mittlere Anfallshäufigkeit, bezogen auf die hier erhaltene periodische Komponente, darstellt. In Abb. 3c ist die Periodenform der Abb. 3b zur Illustration der Periodik mehrfach hintereinander aufgezeichnet.

Abb. 4a zeigt das Varianzspektrum einer anderen unbehandelten Kranken (40101), das viel unregelmäßiger ist und in dem Maxima schwerer zu erkennen sind als etwa in Abb. 3a. Der Vergleich dieses Spektrums (Abb. 4a) mit dem Spektrum (Abb. 5a), das vom Anfallskalender der gleichen Kranken berechnet wurde, nachdem *antikonvulsive Behandlung* zu eindeutiger Abnahme der Anfälle geführt hatte (40103), ergibt, daß das erste, im Spektrum der unbehandelten Kranken noch nicht signifikante Maximum im zweiten Spektrum signifikant geworden ist. Eine Erklärung hierfür ist darin zu sehen, daß die Therapie die nicht periodisch determinierten Anfälle stärker als die periodisch gebundenen

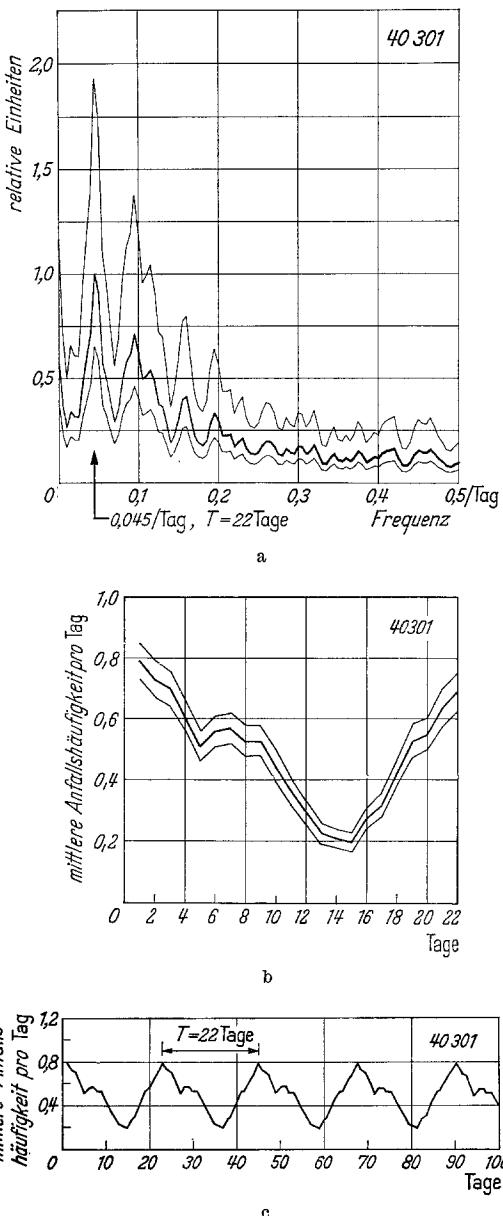
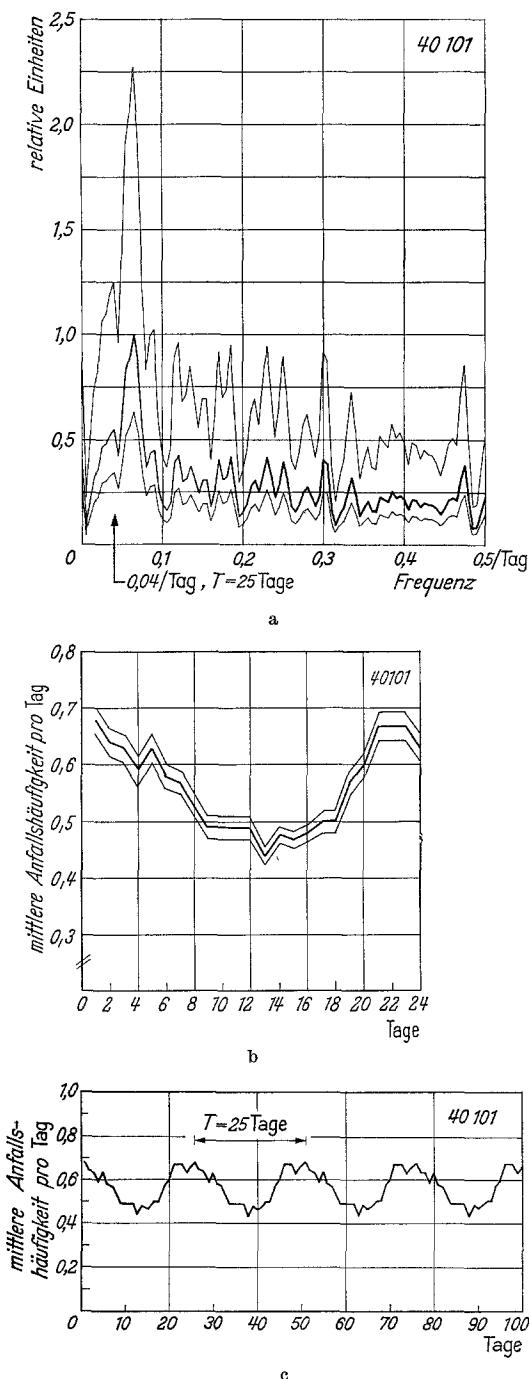


Abb. 3. a Varianzspektrum; b Periodenform, Periodenlänge $T = 22$ Tage; c Periodenform

zu sehen, daß die Therapie die nicht periodisch determinierten Anfälle stärker als die periodisch gebundenen



Anfälle beeinflußt. Dieser Schluß wird sich unter anderem Aspekt erneut bestätigen (siehe unten). Die Annahme, daß die gleiche Periode beiden Zeitreihen der Anfallshäufigkeit zugrunde liegt, wird gestützt durch die wieder mittels Kreuzkorrelation bestimmten Periodenformen. Sie sind vor (Abb. 4b) und nach (Abb. 5b) antikonvulsive Behandlung einander sehr ähnlich. Sie unterscheiden sich praktisch nur durch die Senkung des Niveaus der Kurve nach der Behandlung, was der klinisch beobachteten Abnahme der Anfälle entspricht.

Somit ist auch bei dieser Kranken (40101 und 40103) ein periodischer Einfluß auf die Anfallshäufigkeit nachzuweisen. Diese Periodik ist von der des ersten Kranken (40301) durch andere Periodenlänge ($T = 25$ Tage) und andere Periodenform unterschieden. Außerdem ist zu erkennen, daß die Perioden-Charakteristik trotz erfolgreicher antikonvulsive Behandlung erhalten bleibt.

Der Frage, ob diese bis jetzt nur an den Phänomenen selbst nachgewiesene Periodik Ausdruck einer biologischen Periodik ist, kann bei dieser

Abb. 4. a Varianzspektrum (keine antikonvulsive Behandlung); b Periodenform. Periodenlänge $T = 25$ Tage, keine antikonvulsive Behandlung; c Periodenform, keine antikonvulsive Behandlung

Kranken weiter nachgegangen werden, da sie über einen genau geführten *Menstruationskalender* verfügt. Der Menstruationscyclus unterliegt hier einer Periodik gleicher Größenordnung, da 80% aller Cyclus-Längen im Konfidenzbe- reich der im Varianzspektrum ermittelten Periode (Abb. 5a: $T = 25$ Tage, 95%-Konfidenzbereich: 22 bis 33 Tage) liegen.

Dieser Befund führt zu der Annahme, daß die aus dem Varianzspektrum er- schlossene Schwankung der Anfallshäufigkeit die gleiche Periodik aufweist wie der Menstruationscyclus. Daraus ist die Folgerung einer inneren Beziehung zwischen Anfallshäufigkeit und Cyclus zu ziehen. Ihre Richtigkeit wird bestätigt durch die in Abb. 7 dargestellten Befunde. Sie sind das Er- gebnis einer Kreuzkorrela- tion, deren Nullpunkt eine feste Beziehung zum Cyclus hat. Die Korrelationszeit wurde mit 25 Tagen frei gewählt; ihre obere Grenze ist durch die kleinste Cyclus- länge angegeben. Wird als Nullpunkt der erste Cy- clustag gewählt und damit immer über die ersten 25 Tage des Cyclus superponiert, dann er- gibt sich allenfalls eine leichte Anfallshäufung vom 14. bis 16. Cyclus- Tag (Abb. 6). Bei Festlegung des Nullpunktes hingegen auf den 20. Tag vor Menstruationsbeginn, wodurch jeweils die zweite Hälfte des Cyclus und die ersten fünf Tage des folgenden Cyclus in der Korrelation erfaßt

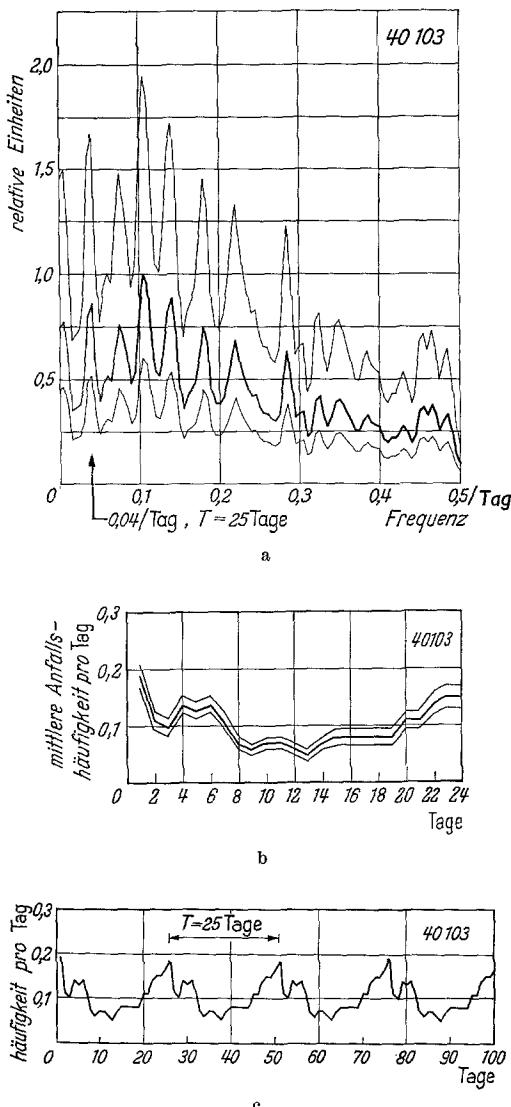


Abb. 5. a Varianzspektrum (antikonvulsive Behandlung); b Periodenform, Periodenlänge $T = 25$ Tage, antikonvulsive Behandlung; c Periodenform, antikonvulsive Behandlung

Abb. 5. a Varianzspektrum (antikonvulsive Behandlung); b Periodenform, Periodenlänge $T = 25$ Tage, antikonvulsive Behandlung; c Periodenform, antikonvulsive Behandlung

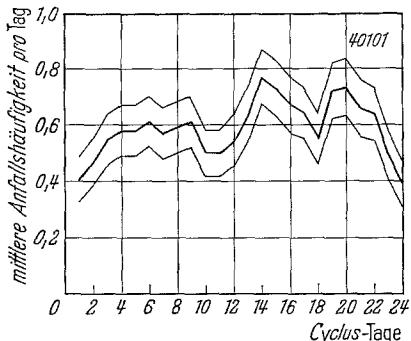


Abb. 6 a

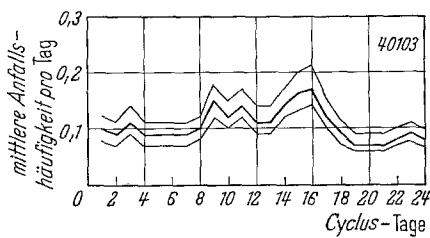


Abb. 6 b

Abb. 6 a und b. Mittlere Anfallshäufigkeit pro Tag im Cyclus (Nullpunkt der Kreuzkorrelation 1. Tag des Cyclus). a Keine antikonvulsive Behandlung; b Antikonvulsive Behandlung

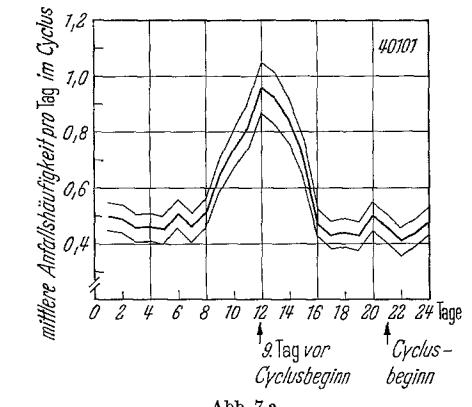


Abb. 7 a

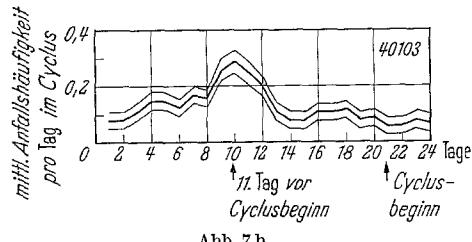


Abb. 7 b

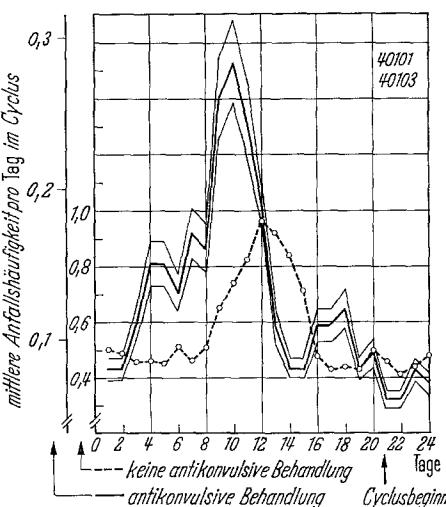


Abb. 7 c

Abb. 7 a-c. Mittlere Anfallshäufigkeit pro Tag im Cyclus (Nullpunkt der Kreuzkorrelation 20. Tag vor Cyclus-Beginn). a Keine antikonvulsive Behandlung; b Antikonvulsive Behandlung; c Synopsis

werden (Abb. 7), liegt ein signifikantes Maximum der Anfallshäufigkeit am 9. bzw. am 11. Tag ante menstruationem vor. Der Vergleich der Abb. 7 a und 7 b (synoptisch in Abb. 7 c) lässt folgendes erkennen:

1. Die mittlere Anfallshäufigkeit pro Tag sinkt unter antikonvulsiver Behandlung erheblich: der Vergleich der durchschnittlichen Minimalhäufigkeiten zeigt einen Abfall von etwa 0,4–0,5/d auf etwa 0,07 bis 0,1/d, also auf etwa ein Fünftel, an (Abb. 7 a und b).

2. Die Minderung der Anfallshäufigkeit unter Behandlung ist für das Häufigkeitsmaximum am geringsten: vor Behandlung beträgt das

Verhältnis von Minimum zu Maximum der Anfallshäufigkeit etwa 1:2, nach Behandlung etwa 1:4 (Abb. 7 c).

3. Das Maximum der Anfallshäufigkeit ist unter der Behandlung enger umgrenzt als vor der Behandlung: 4 gegen 6 Tage.

Daraus folgt, daß bei dieser Kranken eine relativ feste Bindung des Maximums der Anfallshäufigkeit an die Menstruationsperiodik (Follikelsprung?) besteht. Weiterhin ist der Schluß erlaubt, daß die antikonvulsive Behandlung bei dieser Kranken die Anfälle außerhalb dieses Maximums leichter unterdrückt oder mit anderen Worten: der periodische, an den Menstruationscyclus gebundene, anfallsfördernde Einfluß ist therapieresistenter als andere anfallsfördernde Einflüsse.

Nach diesen Schlufffolgerungen ist die unterschiedliche Breite der Maxima der Anfallshäufigkeit innerhalb der auf verschiedenen Wegen ermittelten Perioden sehr einfach zu erklären. So ist etwa im Gegensatz zur Abb. 5c das Maximum in Abb. 7b viel schmäler, da hier die Streuung der Maxima innerhalb der Periode durch feste Synchronisation des Nullpunktes mit der streuenden Menstruationsperiodik ausgeschlossen ist.

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß der aus dem Varianzspektrum erkannte periodische Einfluß auf die Anfallshäufigkeit bei dieser

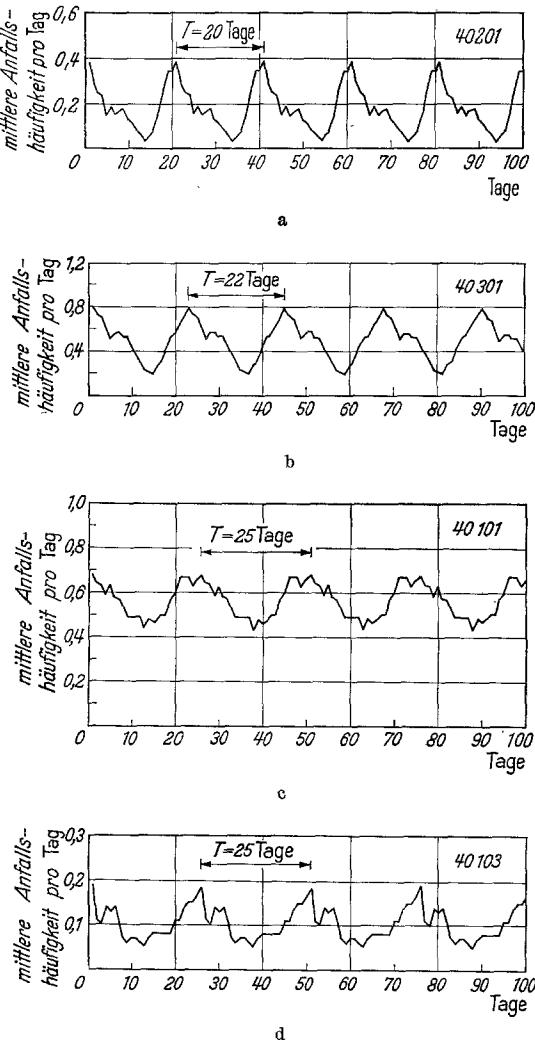


Abb. 8 a—d. Individuelle Unterschiede der periodischen Einflüsse auf die Anfallshäufigkeit. a Periodenform, Pat. K. M. (2); b Periodenform, Pat. U. K. (3); c Periodenform, Pat. H. B. (1) Keine antikonvulsive Behandlung; d Periodenform, Pat. H. B. (1) Antikonvulsive Behandlung

Kranken mit einer engumgrenzten Phase des Menstruationscyclus verknüpft ist.

Abschließend sind aus Abb. 8 individuelle Unterschiede sowohl hinsichtlich der Periodenlänge als auch der Periodenform am Beispiel von drei verschiedenen Kranken (40101 und 40103, 40201, 40301) zu ersehen. Andererseits fällt auf, daß unter allen denkbaren Periodenformen die hier dargestellten eine einander ähnliche Charakteristik aufweisen.

Diskussion

Eine Aufgabe dieser Mitteilung besteht darin, Kenntnis zu geben von *objektiven Methoden*, mit denen der gelegentlich evidente kasuistische Eindruck periodischer Einflüsse auf die diskontinuierliche Manifestation neuropsychiatrischer Phänomene geprüft werden kann. Mit diesen Methoden sind bereits mehrfach biologische Phänomene auf Periodizität geprüft worden (HALBERG et al.).

Hier wird nur der Begriff „Periodik“ benutzt, dessen konstituierendes Merkmal lediglich die Periodenlänge, also ein Zeitmaß, ist. Die Abgrenzung gegenüber Begriffen wie „Rhythmik“, „Phasik“, usw., zu deren Definition noch andere Merkmale herangezogen werden müssen, überschreitet den Rahmen dieser Darstellung (KNIGGE; MENNINGER-LERCHENTHAL).

Wie die hier mitgeteilten Befunde zeigen, lassen sich periodische Einflüsse auf die Manifestation cerebraler Anfälle von anderen nicht-periodischen Einflüssen abgrenzen. Beide Komponenten bestimmen gemeinsam den Zeitpunkt des cerebralen Anfalles. Es liegt nahe, diese Komponenten als Ausdruck einer endogenen Periodik (Menstruationscyclus, Schlaf-Wach-Periodik usw.) einerseits und exogener Zusatzbelastungen (jahreszeitliche Schwankungen, Witterungseinflüsse usw.) andererseits zu interpretieren, deren Bedeutung für die Anfallsmanifestation SELBACH, H. und SELBACH, C., u. H. (1955; siehe auch 1953) unter Bezug auf die vegetative Dynamik dargestellt haben.

Am Beispiel von drei Anfallskranken wurde jedoch nicht nur der Einfluß einer periodischen Komponente auf die Anfallsmanifestation aufgezeigt, sondern es konnten auch einige ihrer Merkmale, wie mittlere Periodenlänge und -form, erfaßt werden. Diese Befunde sagen aber noch nichts über die Art des periodischen Einflusses aus. Darüber waren bisher nur Vermutungen auf Grund kasuistischer Schilderungen über evidente Bindung der Anfallsmanifestation an die Schlaf-Wach-Periodik einerseits und an den Menstruationscyclus andererseits möglich. Bei unserer Kranken nun konnte ein Zusammenhang der Anfallshäufigkeit mit einem ganz umgrenzten Abschnitt des Menstruationscyclus nachgewiesen werden. Auch dieser Nachweis deckt nur einen statistischen Zusammenhang auf; er gibt keine Auskunft über die pathophysiologischen Bedingungen

der Anfallshäufung in diesem Cyclusabschnitt, ermöglicht jedoch durch die Kenntnis der Zeitverhältnisse eine gezielte pathophysiologische Analyse. Der Zeitpunkt des Maximums der Anfallshäufigkeit führt zu der Annahme, daß der periodische anfallsfördernde Einfluß hier an die Vorgänge des Follikelsprunges gebunden ist.

Wenn diese Annahme zutrifft, dann legt der Vergleich der in den Abb. 6 und 7 dargestellten Befunde nahe, daß bei dieser Kranken die starken Schwankungen der Cycuslänge vor allem auf eine erhebliche Variabilität des Zeitabschnittes der Follikelreifung zurückzuführen sind. Die sichere zeitliche Bestimmung des Follikelsprunges war nicht möglich, da die Kranke gleichzeitige, fortlaufende Basal-Temperaturmessungen nicht durchgeführt hat. Die hier nachgewiesene Anfallsbindung an den Zeitabschnitt des Follikelsprunges scheint seltener zu sein als die Bindung an das Menstruum, die häufiger beschrieben wird (ARNOLD; LOGOTHETIS et al.).

Wenn aber bei dieser Kranken wahrscheinlich zu machen ist, daß der aus dem Varianzspektrum erfaßten Periodenlänge eine biologisch definierte Periodik zugrunde liegt, dann ist die Frage berechtigt, welche biologische Periodik dem auch bei unseren männlichen Kranken nachgewiesenen periodischen Einfluß auf die Anfallshäufigkeit zugeordnet werden könnte. Die Richtung, in der die Antwort auf diese Frage zu suchen wäre, kann zunächst nur durch kasuistische Beobachtungen angedeutet werden. Danach wurde eine periodische Anfallsmanifestation sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Kranken anscheinend bevorzugt bei Verläufen mit psychomotorischen Anfällen bzw. charakteristischer Lokalisation der iktogenen Hirnstörung beschrieben (BENTE u. KLUGE; DENYS; ORTIZ DE ZÁRATE u. GEILE; PETTE u. JANZEN). Diese Schilderungen führen hin auf die eingangs erwähnte, cycloleptisch genannte Verlaufsform cerebraler Anfallsleiden, die überwiegend bei Kranken mit psychomotorischen Anfällen festzustellen ist. Offenbar ist diese Periodik jedoch nicht auf Verläufe mit psychomotorischen Anfällen beschränkt. Bei einem unserer Kranken traten ausschließlich schlafgebundene große Anfälle auf. Damit erhebt sich die Frage, ob derartige periodische Komponenten bei allen oder nur bei bestimmten klinischen Typen cerebraler Anfallsleiden nachzuweisen sind. Auf Grund der klinischen Beobachtungen ist zu erwarten, daß periodische Einflüsse auf die Anfallsmanifestation bevorzugt oder ausschließlich bei Verläufen mit psychomotorischen oder schlafgebundenen großen Anfällen wirksam sind; diese beiden Verlaufstypen lassen auch sonst klinisch einen inneren Zusammenhang erkennen. Bei Anfällen hingegen vom Aufwach-Typ und solchen ohne Bindung an die Schlaf-Wach-Periodik ist das Überwiegen exogener anfallsfördernder Einflüsse bekannt und deswegen eine periodische Komponente weniger wahrscheinlich. Die

Richtigkeit dieser Erwartungen kann nur mit den dargestellten Methoden geprüft werden.

Diese Methoden ermöglichen auch die Untersuchung weiterer Fragen. Klinische Erfahrungen zeigen eine wachsende Regellosigkeit (Zerfall der Periodik als Folge zunehmender „Regler-Ermüdung“ nach SELBACH) bei zunächst in regelmäßigen Intervallen auftretenden Anfällen (SCHORSCH). Die Beantwortung dieser Frage, die auf das Verhältnis von Periodizität zu Entdifferenzierung (und im Zusammenhang damit auf Extensität und Intensität, Reversibilität und Irreversibilität der Hirnstörung, Krankheitsdauer, Lebensalter usw.) hinzielt, setzt hinreichend lange beobachtete Verläufe von Anfallsleiden voraus, die sich in mehrere für die mathematische Analyse genügend lange Zeitabschnitte aufteilen lassen müssen.

Ein weiteres Problem konnte am Beispiel einer Kranken bearbeitet werden, bei der sich die Möglichkeit der vergleichenden Untersuchung vor und während antikonvulsive Behandlung bot. Dabei ergab sich, daß die antikonulsive Wirkung auf periodische und nichtperiodische Komponenten keineswegs gleich ist, sondern bei im Mittel gesenkter Anfallshäufigkeit eher zu einer *Profilierung der Periodik* geführt hat, d. h. mit anderen Worten: die Manifestation einer Periodizität kann unter einer cerebralen Funktionsänderung deutlicher werden (Penetranz der endogenen Komponente in der Periodik?).

Diese hier erstmals mit moderner Methode bei Einzelfällen gesicherte Periodizität im epileptischen Geschehen liefert erneut die Berechtigung, den einzelnen Anfall als Extremform mit pathologischer Veränderung einer biologischen Regelkreisfunktion (CO_2 als Regelgröße?) und somit gemäß der Wilderschen Ausgangswertregel als krisenhaften Einschwingvorgang (analog einer Kippschwingung) zu analysieren (SELBACH 1938 bis 1962).

Zusammenfassung

Die statistische Kommunikationstheorie hat Methoden entwickelt, die es auch in der Neuropsychiatrie erlauben, periodische Komponenten in Zeitfunktionen aufzudecken. Eine dieser Methoden, die Bestimmung des Varianz-Spektrums von zeitabhängigen Daten, wird in ihren Voraussetzungen und Grundzügen erläutert. Am Beispiel der zeitlichen Verteilung cerebraler Anfälle wird in drei langfristigen Einzelverläufen die Bedeutung periodischer Komponenten für die Anfallsmanifestation nachgewiesen.

Diese periodischen Komponenten bei Epilepsiekranken zeigen folgende Eigenschaften:

1. Die *Periodenlänge* beträgt bei den zwei untersuchten Männern 20 bzw. 22 Tage, bei der untersuchten Frau 25 Tage.

2. Die *Periodenform* weicht in allen drei Fällen von der einer Sinusfunktion deutlich ab.
3. Bei der untersuchten Frau findet sich eine *Bindung des Maximums* der Anfallshäufigkeit an einen umgrenzten Abschnitt des *Menstruationscyclus*, der wahrscheinlich dem Follikelsprung entspricht.
4. Diese Bindung wird dadurch verdeutlicht, daß die *antikonvulsive Therapie* vorwiegend die Zahl der nicht periodisch auftretenden, zufallsgebundenen Anfälle vermindert.

Die dargestellte Methode eröffnet somit neue Möglichkeiten zur Bearbeitung weiterer klinischer Probleme und berechtigt durch ihre Ergebnisse, im epileptischen Anfall eine pathologische Veränderung eines biologischen Regelsvorganges zu sehen.

Literatur

- ARNOLD, O. H.: Epilepsie. Eine statistische Studie am Material einer Epileptiker-Ambulanz. Wien. Z. Nervenheilk. **2**, 359–418 (1954).
- BARTLETT, M. S.: Smoothing periodograms from time-series with continuous spectra. Nature (Lond.) **161**, 686–687 (1948).
- BENTE, D., u. E. KLUGE: Sexuelle Reizzustände im Rahmen des Uncinatus-Syndroms. Arch. Psychiat. Nervenkr. **190**, 357–376 (1953).
- BLACKMAN, R. B., and J. W. TUKEY: The measurement of power spectra. New York: Dover Publ. Inc. 1958.
- DENYS, W. I.: L'épilepsie cyclique. Acta neurol. psychiat. belg. **63**, 892–901 (1963).
- GRIFFEL, A.: Über mensuell gebundene epileptische Anfälle. Inaug.-Diss. Bern 1953.
- GRIFFITHS, G. N., and I. T. FOX: Rhythm in epilepsy. Lancet **1938**, 409.
- GRÜHLE, H. W.: Rhythmus epileptischer Anfälle. Nervenarzt **8**, 624–631 (1935).
- HALBERG, F.: Temporal coordination of physiologic function. Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. **25**, 289–308 (1960).
- , and H. PANOFSKY: Human thermo-variance spectra. I. Method and clinical illustrations. Exp. Med. Surg. **19**, 284–309 (1961).
- HELMCHEN, H.: Beitrag zur konstitutionellen Differenzierung im Bereich genuiner Epilepsien. Dtsch. Z. Nervenheilk. **178**, 541–582 (1958).
- JANZ, D.: The grandmal epilepsies and the sleeping-waking cycle. Epilepsia (Amst.) **3**, 69–109 (1962).
- , u. A. MATTIES: Die Propulsiv-Petit Mal-Epilepsie. Basel u. New York: S. Karger 1955.
- KNIGGE, F.: Über Periodizität und periodische Geistesstörungen. Fortschr. Neurol. Psychiat. **12**, 425–444 (1940).
- LOGOTHETIS, I., R. HARNER, F. MORELL, and F. TORRES: The role of estrogens in catamenial exacerbation of epilepsy. Neurology (Minneapolis) **9**, 352–360 (1959).
- MENNINGER-LERCHENTHAL, E.: Periodizität in der Psychopathologie. Wien, Bonn, Bern: Maudrich 1960.
- MERCER, M. D. A.: Analytical methods for the study of periodic phenomena obscured by random fluctuations. Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. **25**, 73–85 (1960).
- ORTIZ DE ZÁRATE, J. C., y J. GEILE: Epilepsia y diencéfalo. Ref. in Zbl. ges. Neurol. Psychiat. **115**, 393 (1951/52).
- PANOSFSKY, H., and F. HALBERG: Human thermo-variance spectra. II. Simplified computational example and other methodology. Exp. Med. Surg. **19**, 323–338 (1961).

- PETTE, H., u. R. JANZEN: Das Verhalten vegetativer Regulationen in der Anfallsbereitschaft bei Epileptikern. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **145**, 1—35 (1938).
- SCHNEIDER, C.: Über Schwankungen der Krampfneigung während des Lebens. (Iktophile und iktophobe Lebensphasen). *Nervenarzt* **7**, 161—174 (1934).
- SCHORSCH, G.: Epilepsie: Klinik und Forschung. In: *Psychiatrie der Gegenwart*, Bd. 2, S. 646—777. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1960.
- SELBACH, C., and H. SELBACH: Zur Pathogenese des epileptischen Anfalles. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **18**, 367—401 (1950).
- — Zum Problem der Krise. *Mscr. Psychiat. Neurol.* **129**, 215—234 (1955).
- SELBACH, H.: Der epileptische Anfall im Krankheitsbild der genuinen Epilepsie. *Klin. Wschr.* **1938**, 585—588.
- Die cerebralen Anfallsleiden. In: *Hdbch. d. inn. Med.*, 4. Aufl. Bd. V/3, S. 1082 bis 1227. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1953.
- Der generalisierte Krampfanfall als Folge einer gestörten Regelkreisfunktion. *Ärztl. Wschr.* **9**, 1117—1120 (1954).
- The principle of relaxation oscillation as a special instance of the law of initial value in cybernetic functions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **98**, 1221—1228 (1962).
- WIENER, N.: Generalized harmonic analysis. *Acta math.* **55**, 117—258 (1930); zit. nach MERCER.

Dr. H. HELMCHEN, Dr. H. KÜNKEL, Prof. Dr. H. SELBACH,
Psychiatrische und Neurologische Klinik der Freien Universität Berlin,
1 Berlin 19, Nußbaumallee 30—38