

Aus der Neurologischen Klinik mit Abteilung für Neurophysiologie
der Universität Freiburg i. Br. (Prof. R. JUNG)

Katamnestische Untersuchungen zur Pyknolepsie

Von

WOLFGANG KUHLO

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 5. Mai 1965)

Aus unserem Krankengut hat PAAL¹⁸ 1956 über den Verlauf von 38 Pyknolepsiefällen berichtet, die erstmals in den Jahren 1938—1950 mit dem EEG untersucht wurden. Diese Patienten (Gruppe I) waren noch nicht mit spezifischen petit mal-Mitteln (Oxazolidine, Succinimide) behandelt worden. Ein Drittel der von PAAL untersuchten Patienten (12 Fälle) war bei der Nachuntersuchung, die mindestens 6, längstens 17 Jahre nach der Erstuntersuchung stattfand, spontan anfallsfrei geworden; ein weiteres Drittel (14 Fälle) hatte unverändert petits maux; das letzte Drittel (12 Patienten) hatte zusätzlich große Anfälle bekommen.

Einen Teil der von PAAL untersuchten Patienten haben wir jetzt nochmals nachuntersucht. Es handelt sich um 26 Patienten, die 1956 anfallsfrei waren oder ausschließlich petits maux hatten. Sie waren 1956 zum Teil noch nicht 26 Jahre alt, so daß die Frage offenblieb, ob im mittleren Lebensalter noch Änderungen des Krankheitsbildes mit Heilung oder großen Anfällen zu erwarten sind.

Außer den erneuten Nachuntersuchungsergebnissen der Fälle aus den Jahren 1938—1950 (Gruppe I), werden im folgenden Untersuchungsergebnisse und Katamnesen von weiteren 38 Patienten mit Pyknolepsie aus den Jahren 1950—1956 (Gruppe II) mitgeteilt. Diese Patienten wurden im Gegensatz zur Gruppe I auch mit modernen petit mal-Medikamenten behandelt. Es ergab sich somit die Möglichkeit, 2 Gruppen mit unterschiedlicher Therapie zu vergleichen.

Die Katamnesen ergaben bei systematisch mit Oxazolidinen und Succinimiden therapierten Fällen, trotz Besserung der petit mal-Häufigkeit im Einzelfall, insgesamt den gleichen Verlauf wie bei unbehandelten oder nur Luminal-Hydantoin-therapierten Fällen. Es ergibt sich die Frage, ob dieser fehlende Langzeiteffekt der Therapie durch die

Auswahl solcher Patienten zu erklären ist, die bereits über 2 Jahre an gehäuften Absencen litten.

Besonderheiten unserer Untersuchung sind: lange Beobachtungszeiten der Kranken (mindestens 6, längstens 24 Jahre), EEG-Registrierungen bei der ersten und späteren Untersuchung und Beschränkung auf Fälle reiner Pyknolepsie, d. h. auf Kranke, die in der Kindheit zunächst mindestens 2 Jahre nur gehäufte Absencen ohne große Anfälle oder andere Anfallsformen hatten.

Ergebnisse

A. Gruppe I

Von insgesamt 38 Patienten der Gruppe I wurden diejenigen Patienten ein zweites Mal untersucht, die bei der ersten Nachuntersuchung 1956 (PAAL¹⁸) weiter an kleinen Anfällen litten (12 Fälle) oder völlig anfallsfrei waren (14 Fälle). Dabei ergab sich folgendes: Eine Patientin, die seit der Pubertät anfallsfrei war, bekam 14 Jahre später, 28jährig, erstmals große Anfälle und geriet mehrfach in einen petit mal-Status, zuletzt im Alter von 33 Jahren. Dem ersten großen Anfall und petit mal-Status war eine Strumaoperation vorausgegangen. Bei Kontrollen fand sich wiederholt ein erniedrigter Blutcalciumwert. Es ist daher wahrscheinlich, daß durch eine *latente parathyreooprive Tetanie* die epileptische Krampfbereitschaft erhöht wurde. Der Fall illustriert, daß eine latente Anfallsbereitschaft über Jahre fortbestehen und durch auslösende Faktoren, wie z. B. eine Tetanie, wieder manifest werden kann:

Fall M. W., geb. 24. 11. 1929: In der Familie keine Anfallsleiden. Fünftes Kind, gesunde Geschwister. Normale Geburt und frühkindliche Entwicklung. Kinderkrankheiten ohne Komplikationen. Mit 8 Jahren Diphtherie. Danach erstmals Auftreten von typischen Absencen in pyknoleptischer Häufigkeit (bis zu 40 Absencen täglich). Im EEG wiederholt Absencen mit 3/sec-Krampfwellen. Psychisch ist das Kind normal entwickelt. Gute Schülerin. *Mit 14 Jahren sistieren die Absencen völlig.* Eine Nachuntersuchung mit 26 Jahren ergibt eine leichte, bei HV aktivierte Dysrhythmie im EEG, aber keine Krampfpotentiale. Pat. nimmt keine Medikamente. Mit 28 Jahren *Strumektomie* in Lokalanästhesie wegen zunehmender Atembeschwerden. 4 Wochen später erstmals 1 großer Anfall, dem 2 weitere innerhalb von 14 Tagen folgen. 2 Monate später wird die Pat. in einem petit mal Status, der im EEG abgeleitet werden kann, stationär aufgenommen und eine *parathyreooprive Tetanie* festgestellt. Wiederholte Untersuchungen des Calcium im Serum ergeben Werte um 8,3 mg-%. Die Luftencephalographie ist normal. Ebenso der neurologische Befund. Im Psychischen fällt jetzt eine leichte organische Wesensveränderung auf. Mit 33 Jahren erneute stationäre Aufnahme. In der Zwischenzeit trotz der Behandlung mit A.T. 10 und vermutlich unregelmäßiger Einnahme von Zentropil, weiterhin etwa jährlich 3 große Anfälle und mehrfach petit mal-Status. Außerdem isolierte Absencen. Psychisch ist die Pat. organisch wesensverändert. Im EEG wird wieder ein petit mal-Status abgeleitet. Anschließend besteht eine mittelschwere Allgemeinveränderung. Calcium im Serum 10,4 mg-%. Letzte Untersuchung im Januar 1965: Unter 3 Mylepsin und 3 Suxinutin ist nur noch

einmal ein großer Anfall aufgetreten. 2—3mal in der Woche werden subjektiv Absenzen bemerkt. Pat. ist psychisch frischer und weniger verlangsamt. Die Allgemeinveränderung im EEG ist wesentlich gebessert.

Zwei Patienten, die 1956 weiterhin nur Absenzen hatten, haben inzwischen mit 16 bzw. 24 Jahren große Anfälle hinzubekommen.

Drei Patienten sind dagegen völlig anfallsfrei geworden mit 18, 20 und 23 Jahren (Anfallsfreiheit seit 2—7 Jahren).

B. Gruppe II

a) *Krankengut.* Unter 125 Patienten mit einer Epilepsie mit 3/sec-Krampfwellen im EEG konnte in den Jahren 1950—1956 bei 80 Patienten mindestens eine typische spike-wave Absence abgeleitet werden. Von diesen 80 Patienten hatten 42 bei der Erstuntersuchung außerdem auch

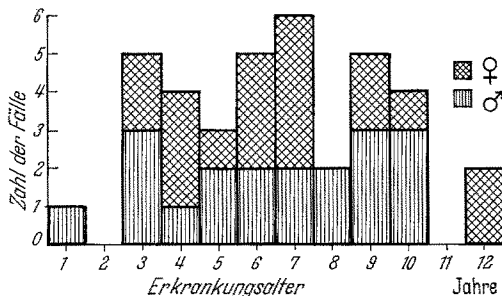


Abb.1. Erkrankungsalter und Geschlecht bei 38 Patienten mit Pyknolepsie (1950—1956) (1 Pat. Erkrankungsalter unbekannt)

große Anfälle. Die Untersuchung erstreckt sich auf die restlichen 38 Fälle (18 ♂, 20 ♀), die mindestens während 2 Jahren nur gehäufte kleine Anfälle mit 3/sec-Krampfwellen im EEG hatten. Das *Erkrankungsalter* lag zwischen 1 und 12 Jahren (bei 1 Pat. unbekannt) und zeigt das typische Maximum um das 7. Lebensjahr (siehe Abb. 1).

Von diesen 38 Patienten mit einer typischen Pyknolepsie hatten 2 in der Vorgeschichte vereinzelte Fieberkrämpfe und 1 weiterer Patient mit 2 Jahren vorübergehend halbseitige tonisch-klonische Anfälle bei gleichzeitiger leichter Erhöhung der Zellzahl im Liquor (24/3 Zellen).

Bei 14 Kindern wurde eine *Luftencephalographie* durchgeführt. 7 hatten deutliche Hinweise auf eine Hirnschädigung mit einseitiger Erweiterung des Seitenventrikels oder des Temporalhornes. Ursächlich waren bei 3 von ihnen anamnestisch Komplikationen bei der Geburt zu erfahren. 3 luftencephalographisch nicht untersuchte Fälle waren Zangengeburt. Dreimal lag eine familiäre Belastung mit Epilepsien vor, zweimal mit großen Anfällen, einmal mit Absenzen und Myoklonien.

Alle 38 Fälle wurden nach 6 und längstens 13 Jahren nachuntersucht. Von 29 Patienten konnte wiederum ein EEG abgeleitet werden. In 5 Fällen waren wir auf briefliche Auskunft durch den Patienten und den Hausarzt angewiesen.

Das Alter bei der Erstuntersuchung war 4–58 Jahre, im Durchschnitt 12 Jahre, bei der Nachuntersuchung 13–71 Jahre, durchschnittlich 21 Jahre.

b) Klinik. Das klinische Bild der Pyknolepsie ist bekannt. Unsere Patienten boten in dieser Hinsicht keine Besonderheiten. Wir möchten nur auf die *Häufigkeit von Automatismen* (Nesteln und Wischbewegungen, orale Automatismen und Vokalisationen) hinweisen. Tab.1 gibt

Tabelle 1. *Klinische Befunde bei 38 Patienten mit Pyknolepsie*

A später anfallsfrei (15 Pat.); *B* später große Anfälle (12 Pat.); *C* weiter bestehendes reines Absenceleiden (11 Pat.)

Klinische Befunde	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	total
Psychische Veränderungen	0	3	0	3
Automatismen während der Absencen (Nestel-, Wisch- oder andere Bewegungen), orale Automatismen, Vokalisationen	9	1	6	16
Gelegentliches Einnässen	2	0	3	5
Stürze	1	1	1	3
Myoklonien während der Absencen	1	4	2	7
Isolierte Myoklonien	1	1	1	3

eine Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen Symptome, aufgeschlüsselt nach dem weiteren Krankheitsverlauf. Beziehungen der klinischen Anfallsform zum Verlauf sind nicht signifikant, obwohl die Häufigkeit der Automatismen bei den günstig verlaufenden Fällen auffällt. Solche automatischen Bewegungen beim kleinen Anfall sind also keine Zeichen schlechter Prognose wie früher angenommen wurde.

Psychische Auffälligkeiten bot bei der Erstuntersuchung nur 1 Kind, das schwerfällig und eigensinnig wirkte. Bei der Nachuntersuchung zeigten 2 weitere Patienten, die inzwischen große Anfälle hinzubekommen hatten, eine organische Wesensveränderung. Alle 3 Patienten hatten auch ein auffallendes EEG (Herdbefunde oder ausgeprägtere Allgemeinveränderungen) oder Luftencephalogramm. Neurologische Hinweise waren jedoch in keinem Fall zu finden.

Krankheitsverlauf. Abb.2 gibt einen Überblick über den weiteren Krankheitsverlauf (Gruppe II). 15 der 38 Patienten waren bei der Nach-

untersuchung seit mindestens 2 Jahren frei von jeglichen Anfällen (9 ♀, 6 ♂), 11 litten weiterhin nur an Absencen (5 ♀, 6 ♂), 12 Patienten (6 ♀, 6 ♂) hatten jetzt auch große Anfälle.

8 von 12 behandelten Patienten wurden unter medikamentöser Behandlung anfallsfrei, 4 wurden bei der Nachuntersuchung noch antikonvulsiv behandelt.

9 anfallsfreie Patienten wurden elektrencephalographisch nachuntersucht. 2 hatten noch leichte Dysrhythmien mit steilen Wellen oder Sinuswellen, waren aber frei von Krampfpotentialen.

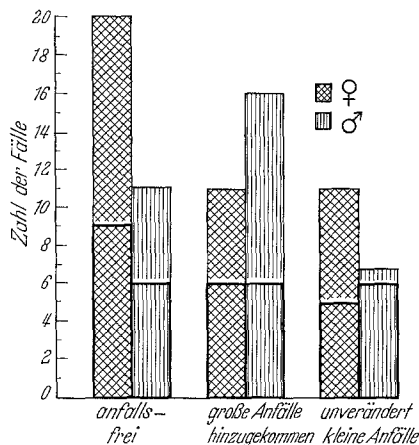


Abb. 2. Geschlechtsverteilung und Krankheitsverlauf bei 76 Pat. mit Pyknolepsie 1938—1956 (42 ♀, 34 ♂). 31 Pat. (20 ♀, 11 ♂) waren anfallsfrei geworden. 27 Pat. (11 ♀, 16 ♂) hatten große Anfälle hinzubekommen. 18 Pat. (11 ♀, 7 ♂) weiterhin nur kleine Anfälle. Gruppe I 38 Pat. 1938—1950: dünn umrandet. Gruppe II 38 Pat. 1950—1956: dick umrandet

2 Patienten waren seit 2 bzw. 6 Jahren völlig anfallsfrei, obwohl sie vorübergehend vereinzelt große Anfälle hatten. 1 anderer, seit 3 Jahren anfallsfreier Patient, hatte einmal einen fünfstündigen petit mal-Status.

Anfallsfreiheit trat durchschnittlich im Alter von 13 Jahren auf, meistens (10 Fälle) zwischen 10 und 16 Jahren (frühestens mit 7 Jahren, 1 Fall erst mit 26 Jahren). Die Erkrankungsdauer war bei den anfallsfreien Patienten sehr unterschiedlich (durchschnittlich 6,2 Jahre, mindestens 2 Jahre, maximal 14 Jahre).

Die Patienten, die während des weiteren Krankheitsverlaufes unter großen Anfällen litten (12 Fälle), waren beim erstmaligen Auftreten eines großen Anfalles durchschnittlich 15 Jahre alt (mindestens 11 Jahre, maximal 19 Jahre). Von ihnen litten 5 unter relativ häufigen großen Anfällen (d. h. sie hatten mehr als 3 Anfälle im Jahr), 6 hatten bisher

weniger als 3 große Anfälle jährlich. Insgesamt war die Anfallsfrequenz der großen Anfälle mit einer Ausnahme relativ niedrig.

3 Patienten mit großen Anfällen gerieten zum Teil mehrfach in einen *petit mal-Status*.

Psychotische Episoden, abgesehen von einem *petit mal-Status*, kamen bei einer Patientin vor, die unter häufigen großen Anfällen litt. Wesensveränderungen zeigten bei der Nachuntersuchung 3 Patienten mit großen Anfällen.

Eindeutige Beziehungen zwischen klinischen Befunden und Krankheitsverlauf, die eine prognostische Beurteilung erlauben, ließen sich nicht finden. Auffällig war, daß von 7 Patienten mit abnormen pneumocephalographischen Befunden 5 später an großen Anfällen litten.

Der Einfluß der *Pubertät* und der *Generationsvorgänge* auf den Krankheitsverlauf ist unverkennbar. Bei 8 von 15 Patientinnen änderte sich das Anfallsleiden im Alter zwischen 11 und 14 Jahren, viermal im engen zeitlichen Zusammenhang mit der Menarche. 1 Patientin verlor mit 19 Jahren während ihrer ersten Schwangerschaft die Absencen. Eine weitere Patientin war nur während einer Schwangerschaft anfallsfrei, nach der Entbindung traten wieder Absencen auf. Bei 6 von 12 männlichen Patienten änderte sich das Krankheitsbild im Alter zwischen 14 und 16 Jahren.

Das klinische Bild war bei 12 Patienten, die *weiterhin nur an kleinen Anfällen litten*, im wesentlichen unverändert. Allgemein wurde mit zunehmendem Alter die *Anfallshäufigkeit geringer* und die *Dauer der Absencen kürzer*. Jedoch ist das Krankheitsbild nicht auf die Kindheit beschränkt: 2 Patienten waren über 50 Jahre alt, als wir im EEG Absencen registrierten. Diese Absencen waren allerdings nur kurz (4 sec) und wurden subjektiv als kurzer *Schwindel* oder Gedankenabreißen empfunden. Da andererseits Heilungen nach dem 20. Lebensjahr vorkommen, ist es möglich, daß sich das Krankheitsbild bei den jüngeren der 12 Patienten mit jetzt noch bestehenden Absencen im weiteren Verlauf ändert. 8 Patienten waren bei der Nachuntersuchung noch nicht 26 Jahre alt und müssen daher als besondere Gruppe eingeordnet werden.

Fassen wir *alle Fälle von 1938 bis 1956* zusammen (*Gruppe I und Gruppe II*), so ergibt sich hinsichtlich des Krankheitsverlaufes folgendes Bild (siehe Abb. 2 und 3). Von 171 *petit mal-Patienten* mit Absencen und 3/sec spike-wave im EEG hatten 89 bereits bei der ersten Untersuchung außerdem *große Anfälle*. 82 Patienten hatten nur *gehäufte kleine Anfälle*. Von diesen 82 Patienten mit einer Pyknolepsie übersehen wir in 76 Fällen (42 ♀, 34 ♂) den Krankheitsverlauf während 6–24 Jahren: 27 (11 ♀, 16 ♂) bekamen große Anfälle hinzu (36%), 18 (11 ♀, 7 ♂) behielten

lediglich kleine Anfälle (24%), 31 (20 ♀, 11 ♂) sind seit mindestens 2 Jahren (längstens 22 Jahren) völlig anfallsfrei (40%). Die durchschnittliche Anfallsfreiheit beträgt $8\frac{1}{2}$ Jahre. 4 anfallsfreie Patienten standen bei der Nachuntersuchung in antikonvulsiver Behandlung.

14 der insgesamt 31 anfallsfreien Patienten wurden mindestens einmal nach 2 oder mehr Jahren Anfallsfreiheit auch elektrencephalographisch

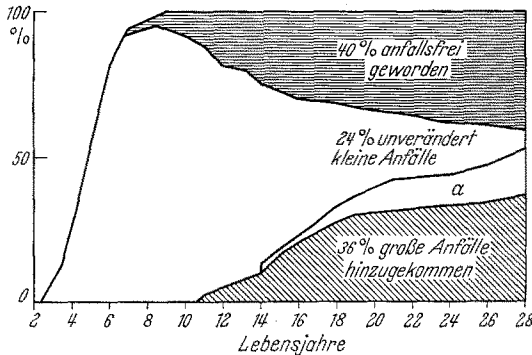


Abb. 3. Graphische Darstellung des Krankheitsverlaufes von 76 Pat. mit Pyknolepsie (Gruppe I + II). 31 Pat. wurden anfallsfrei (zum Teil unter antikonvuls. Therapie); 27 Pat. bekamen große Anfälle hinzu; 18 Pat. behielten unverändert nur kleine Anfälle. Feld α umfaßt jene Patienten, die noch nicht das 28. Lebensjahr erreicht haben

nachuntersucht. 9 boten ein völlig normales EEG. Auch durch Hyperventilation konnte keine Krampfaktivität provoziert werden. 2 Patienten zeigten eine Dysrhythmie mit steilen Wellen und (oder) Sinuswellen, 3 Fälle hatten noch vereinzelt bei HV kurze Gruppen von Krampfwellen (spikes and waves bis 2 sec Dauer), die klinisch und subjektiv unbemerkt blieben.

Bei Übergang in *grand mal* überwogen die männlichen Patienten (16:11), während die weiblichen unter den Anfallsfreien (20:11) und denjenigen mit unveränderten *petits maux* (11:7) in der Mehrzahl waren. Die Abweichungen von dem ursprünglichen Verhältnis von weiblich zu männlich (1:0,81) sind jedoch statistisch nicht signifikant. Von 18 Patienten mit unverändert nur kleinen Anfällen sind 12 Patienten noch nicht 28 Jahre alt. Es ist zu erwarten, daß sich bei einem Teil dieser Gruppe das Krankheitsbild noch ändern wird (siehe Abb. 3).

EEG-Befunde. Bei 38 Patienten (Gruppe II) wurden insgesamt 85 EEG-Kurven abgeleitet. Bei der Erstuntersuchung war in allen Fällen mindestens eine klinisch manifeste Absence mit $3/\text{sec}$ -Krampfwellen (spike and wave) aufgezeichnet worden. Das „Hintergrunds-EEG“ zeigte in 5 Fällen ein altersentsprechendes normales Kurvenbild.

In 13 Fällen fanden sich leichte Allgemeinveränderungen, die unter Berücksichtigung der physiologischen Labilität des kindlichen EEG als Grenzbefunde zu bewerten sind. 9 Fälle boten sichere Allgemeinveränderungen mit pathologischem Überwiegen von Zwischen- und Deltawellen und gering oder gar nicht ausgeprägtem Alpharhythmus. Die häufigsten

Tabelle 2. *EEG-Befunde bei 38 Patienten mit einer Pyknolepie, davon 29 mit Nachuntersuchungsergebnissen*

A anfallsfrei gewordene Patienten. *B* Patienten, die große Anfälle hinzubekommen haben. *C* Patienten mit unverändert kleinen Anfällen. In Klammern () Anzahl der nicht mit EEG nachuntersuchten Fälle

EEG-Befunde	Erstuntersuchung				Nachuntersuchung			
	<i>A</i> 15 Pat.	<i>B</i> 12 Pat.	<i>C</i> 11 Pat.	total	<i>A</i> 9 Pat.	<i>B</i> 11 Pat.	<i>C</i> 9 Pat.	total
Normales „Hintergrunds“-EEG	2 (1)	1	2	5 (1)	7	3	2	12
Leichte Allgemeinveränderung	7 (3)	3	3	13 (3)	1	2	2	5
Mittelschwere Allgemeinveränderung	3 (1)	4 (1)	2 (1)	9 (3)	0	2	1	3
Konstante Herdbefunde	1	4	0	5	0	2	0	2
Dysrhythmie mit steilen Wellen (mit Betonung üb. den vord. Hirnregionen)	8 (1)	5 (1)	7 (1)	20 (3)	1	4	4	9
Dysrhythmie mit 3/sec-Wellen (mit Betonung üb. den hint. Hirnregionen)	8 (3)	4 (1)	4	16 (4)	1	2	1	4
Isolierte Krampfwellen und (oder) spikes	5 (1)	7	4	16 (1)	0	5	3	8
Krampfwellenvarianten	0	1	0	1	0	1	0	1

Anomalien waren große sinusförmige, meist *occipital betonte 3/sec-Wellen* (Sinuswellen nach HESS⁸), (16 Fälle), isolierte Krampfwellen oder spikes (16 Fälle) und Dysrhythmien mit steilen Wellen ohne typischen Krampfpotentialcharakter mit Betonung über den vorderen Hirnregionen (20 Fälle). Krampfwellenvarianten, d. h. Krampfwellen unter 2,5/sec,

waren nur einmal zu finden. Tab. 2 gibt einen Überblick über die wichtigsten EEG-Befunde bei der Erst- und Nachuntersuchung, aufgeschlüsselt nach dem weiteren Krankheitsverlauf. Daraus ist ersichtlich, daß die EEG-Befunde keine verwertbare prognostische Bedeutung haben. Statistisch signifikant häufiger ($p = 0,027$) sind lediglich konstante *Herdbefunde in der Gruppe mit Übergang in grand mal*. Sinuswellen über den hinteren Hirnregionen waren in der anfallsfreien Gruppe zwar häufiger, jedoch ist dieser Befund nicht signifikant.

Bei der Nachuntersuchung haben wir von 29 der 38 Patienten wieder ein EEG ableiten können. In 12 Fällen war das EEG völlig normalisiert. Bei 2 anfallsfreien Patienten fanden sich noch leichte Allgemeinveränderungen oder Dysrhythmien ohne Krampfpotentiale. Im Unterschied zur Erstuntersuchung waren jetzt pathologische Befunde erwartungsgemäß bei Patienten mit großen Anfällen am häufigsten.

Besprechung der Ergebnisse

Vergleicht man die Patientengruppe I aus den Jahren 1938—1950 mit der Gruppe II von 1950—1956, so ergibt sich trotz verschiedenartiger Therapie mit und ohne petit mal-Mittel eine ähnliche Krankheitsentwicklung. Beide Gruppen zeigen nach mindestens 6jähriger Beobachtungszeit zu etwa $\frac{1}{3}$ Anfallsfreiheit, $\frac{1}{3}$ zusätzliche große Anfälle und $\frac{1}{3}$ weiterhin nur Absencen. Geht man von gleichen Ausleseprinzipien aus (gehäufte Absencen über 2 Jahre im Beginn der Erkrankung ohne grand mal), so ist diese Entwicklung offensichtlich regelhaft. PACHE¹⁹ fand 1951 bei seinen ohne EEG durchgeführten Katamnesen das gleiche Verhältnis mit $\frac{1}{3}$ anfallsfreien Verläufen. Die Ergebnisse anderer Untersucher sind mit unseren Ergebnissen nur bedingt vergleichbar, da das Krankengut nicht nach den gleichen Kriterien ausgewählt wurde. Die „Heilungsquote“ schwankt bei sehr verschiedener Beobachtungsdauer und Auslese zwischen 20 und 50%^{2,6,7,10,11,14,15,19,20,22,23}.

Am ehesten sind die Angaben von KOENIGSBECK¹⁴ mit unseren Ergebnissen zu vergleichen. KOENIGSBECK ging von einem Krankengut mit reinem Absenceleiden von mindestens 1 Jahr Dauer aus. Die Heilungsquote gibt KOENIGSBECK mit 62% (mindestens 2 Jahre Anfallsfreiheit bei 19 von 30 Patienten) an. Diese Heilungsquote ist höher als bei uns, aber die Beobachtungszeit *kürzer*.

Die Regelmäßigkeit der Entwicklung der Pyknolepsie ist auch bemerkenswert, weil die therapeutische Situation für unsere Gruppe II (1950—1956) gegenüber der Gruppe I (1938—1950) wesentlich günstiger war. Die Patienten der Gruppe I blieben nach heutigen Gesichtspunkten ohne ausreichende petit mal-Behandlung. Keiner der Patienten erhielt die 1950 eben erst eingeführten Oxazolidine bzw. Succinimide. Dagegen

wurden 21 Patienten der Gruppe II regelmäßig u. a. mit den genannten spezifischen petit mal-Mitteln behandelt. Der scheinbar geringe Einfluß der Therapie auf die Entwicklung des Krankheitsbildes der Pyknolepsie bedarf einer Erklärung.

Wahrscheinlich ist die Wirkung der Oxazolidine und Succinimide vorwiegend in einer *Abkürzung* des Leidens zu suchen. Auch KOENIGSBECK¹⁴ berichtet, daß die Dauer der Medikation für den Behandlungserfolg nicht entscheidend zu sein scheint und daß viele Kinder, die im weiteren Verlauf anfallsfrei wurden, *sehr rasch* auf die Behandlung angesprochen haben. In dem von uns untersuchten Krankengut sind nach der Auslese zweijähriger Krankheitsdauer diese Fälle mit rascher Ansprechbarkeit nicht enthalten. Sie kommen zum Teil nicht in die Klinik und werden nur pädiatrisch behandelt.

Über therapeutische Erfahrungen berichten DOOSE u. SCHEFFNER², VERGER u. Mitarb.²² und ZIMMERMANN u. BURGEMEISTER²³. Die Ergebnisse sind bei durchschnittlich etwa 50% „Heilungen“ unter Therapie etwas günstiger als in unseren Fällen. Es sind bei diesen Autoren die anderen Ausleseprinzipien und die durchschnittlich kürzere Beobachtungsdauer zu berücksichtigen. Auffällig ist die Mitteilung von Doose u. SCHEFFNER², daß unter 34 Kindern, die bei Therapiebeginn ein reines Absenceleiden hatten, nur in einem Fall vereinzelt große Anfälle auftraten, als während der Pubertät die Therapie ausgesetzt worden war.

Wiederholt wurde versucht, bestimmte klinische oder elektrencephalographische Kriterien zu finden, die eine prognostische Beurteilung des zu erwartenden Krankheitsverlaufes ermöglichen. Die Bedeutung *monomorpher Deltawellen* (Sinuswellen nach HESS⁸) über den hinteren Hirnregionen wird verschieden beurteilt. ROBIN²⁰ hält sie für ein günstiges Zeichen, MORETTI u. Mitarb.¹⁷ führen sie unter den ungünstigen Kriterien auf. In unserer Gruppe II überwogen Sinuswellen bei später anfallsfreien Patienten (siehe Tab. 2). Diese Abweichung ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Außer den Sinuswellen sollen konstante *Herdbefunde* eine Beziehung zur Prognose haben. Sie waren bei Ausgang in Epilepsie mit grand mal häufiger. Auch andere Autoren beurteilen Herdveränderungen im EEG als ein ungünstiges Zeichen (MORETTI u. Mitarb.¹⁷; VERGER u. Mitarb.²²; CALDERON u. PAAL¹).

Mäßige Allgemeinveränderungen und Dysrhythmien sind ohne verwertbare Beziehung zur Prognose.

Der Zusammenhang von *Erkrankungsalter* und Prognose wird von HESS⁷, MORETTI u. Mitarb.¹⁷, von ROBIN²⁰, KOENIGSBECK¹⁴ und von DOOSE u. Mitarb.³ berücksichtigt. Ein Beginn der Erkrankung mit Absencen nach dem 9. Lebensjahr wird allgemein als ungünstig

angesehen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß das Erstaufreten von Absencen sehr viel schwieriger festzustellen ist als von großen Anfällen, da Absencen im Kindesalter unbemerkt bleiben können. In unserem Krankengut ist kein eindeutiger Zusammenhang von Erkrankungsalter und Prognose ersichtlich.

Beziehungen *klinischer Symptome* zur Prognose sind nach unseren Ergebnissen unsicher. Nach ROBIN²⁰ sollen Fälle mit „psychomotorischen“ Bewegungen (siehe Tab. 1) im kleinen Anfall therapeutisch schwieriger zu beeinflussen sein. Nestel- oder Wischbewegungen, orale Automatismen oder Vokalisationen als „psychomotorische“ Symptome des kleinen Anfalls sind aber relativ häufig. Sie waren bei 16, also fast bei der Hälfte unserer 38 Patienten zu beobachten. Darunter befanden sich 9 später anfallsfreie Patienten; 6 Patienten, die bei der Nachuntersuchung noch kleine Anfälle hatten, und nur 1 Patient, der große Anfälle hinzubekommen hatte. Auch nach KOENIGSBECK¹⁴ gibt das Anfallsbild keinen Hinweis auf den weiteren Verlauf. Im EEG fanden wir bei Kindern mit Automatismen während der Absencen in Übereinstimmung mit DOOSE u. SCHEFFNER³ keine Besonderheiten.

Einen *petit mal-Status* beurteilen wir als ungünstiges Zeichen, da er in der Mehrzahl mit großen Anfällen kombiniert war (bei 3 von insgesamt 4 Patienten). In diesen Fällen waren *grands maux* zeitlich vor den *petit mal*-Staten aufgetreten.

Zur Bedeutung *psychischer Auffälligkeiten* können wir folgendes sagen: Nur ein Patient bot bereits bei der ersten Untersuchung Zeichen einer epileptischen Wesensveränderung, 2 weitere bei der Nachuntersuchung. Die überwiegende Zahl der Kinder waren typische, lebhafte Pyknoleptiekinder. Die Ausleseprinzipien bedingen sehr wahrscheinlich, daß nur wenige Kinder mit psychischen Auffälligkeiten in unserer Serie sind. Alle 3 psychisch auffälligen Patienten hatten später große Anfälle und bei der Erstuntersuchung relativ schwere Allgemeinveränderungen im EEG, 2 Patienten hatten außerdem konstante Herdbefunde im EEG und zeigten luftencephalographisch einen Hydrocephalus internus bzw. eine Erweiterung des rechten Temporalhornes. Auch bei den Patienten von ROBIN²⁰ war das EEG vorwiegend bei psychisch auffälligen Kindern verändert.

Nach den Untersuchungen von METRAKOS u. METRAKOS¹⁶ liegt der *petit mal*-Epilepsie („centrencephale“ Epilepsie) ein — wahrscheinlich autosomal dominant vererbter — genetischer Faktor zugrunde. METRAKOS u. METRAKOS konnten ferner zeigen, daß die Krampfwellen im EEG bei Geschwistern von *petit mal*-Epileptikern ein bevorzugtes Manifestationsalter zeigen, das dem der Pyknolepsie entspricht, nämlich zwischen $4\frac{1}{2}$ und $16\frac{1}{2}$ Jahren. Die Pyknolepsie in der Verlaufsform

unserer Auslese ist wahrscheinlich Ausdruck einer vorwiegend endogenen cerebral-epileptischen Disposition, die in einem bestimmten Lebensalter manifest wird. Obwohl in manchen Fällen exogene und andere auslösende Faktoren Anfallsbereitschaft und Krankheitsbild beeinflussen können, so scheinen sie doch gegenüber der erblich bestimmten petit mal-Bereitschaft zurückzutreten. Die Regelmäßigkeit des Krankheitsverlaufs des Kollektivs, die abnormen EEG-Befunde bei klinisch „geheilten“ Fällen und vielleicht auch der geringe Einfluß von Medikamenten auf den Verlauf sprechen für ein Überwiegen des Anlagefaktors. Dieser kann bei Hinzutreten anfallsfördernder Faktoren wieder manifest werden. Bei unserem kasuistisch mitgeteilten Fall M.W. zeigt das Wiederauftreten von petit mal-Anfällen nach 14jähriger Anfallsfreiheit anläßlich einer tetanischen Erniedrigung der Krampfschwelle nach Strumektomie die Wechselwirkung von Anlage und auslösenden Faktoren.

Da Absencen das Prädilektionsalter überdauern und große Anfälle hinzukommen können, ist schließlich noch ein Bahnungseffekt wiederholter Anfälle zu diskutieren. Bei manchen Kranken mit Zunahme der Häufigkeit und der Dauer der Absencen, mit wiederholtem petit mal-Status und Übergang in grand mal ist eine Bahnung und Fixierung einer abnormen cerebralen Reaktionsform wahrscheinlich. Diese Fälle zeigen eine zunehmende Therapieresistenz. Es ist denkbar, daß bei günstiger verlaufenden, frühbehandelten Fällen eine solche Bahnung und Fixierung durch die Therapie verhindert werden kann. Darum sollten die bei unserem Kollektiv wenig günstigen Ergebnisse der modernen petit mal-Mittel im Einzelfall nicht von einer frühzeitigen medikamentösen Therapie abhalten. Eine allzu pessimistische Beurteilung der petit mal-Therapie darf daraus nicht abgeleitet werden, weil es sich meistens um Fälle handelt, die erst nach mehrjährigem Bestehen der Absencen medikamentös behandelt wurden.

Einschränkend ist zu sagen, daß unsere Katamnesen nur typische Pyknolepsie-Fälle mit mindestens zweijährigen reinen Absenceleiden im Beginn der Erkrankung erfassen; also Kinder, die über längere Zeit *nur* gehäufte Absencen (mit 3/sec Krampfwellen im EEG) hatten.

Unter diesen Fällen sind Kinder mit psychischen Auffälligkeiten oder Herdbefunden im EEG seltener als in einem unausgelesenen Krankengut von Epileptikern mit petit mal. Wenn sich solche Auffälligkeiten zeigen, ist die Wahrscheinlichkeit eines Übergangs in eine Epilepsie mit grands maux größer als in anderen Fällen (vgl. auch DOOSE u. SCHEFFNER³). Bestätigt wird die relative Regelmäßigkeit der Pyknolepsieverläufe: Übergang zu etwa $\frac{1}{3}$ in Ausheilung und $\frac{1}{3}$ in grand mal. Bei einer *längeren Beobachtungsdauer* bis in das 3. Lebensjahrzehnt wird der Anteil der Fälle mit einem reinen Absenceleiden zugunsten der beiden anderen Möglichkeiten (Anfallsfreiheit, grand mal) geringer (siehe Abb. 3).

Ob die Therapie mit modernen antikonvulsiven Mitteln auf den Verlauf der Pyknolepsie tatsächlich nur wenig Einfluß hat — worauf unser Vergleich der Gruppe I von 1938—1950 mit der Gruppe II von 1950 bis 1956 hinweist —, müßte durch weitere Beobachtungen kontrolliert werden.

Wahrscheinlich liegt ein Erfolg der petit mal-Mittel vorwiegend in einer Abkürzung des Leidens bei früh behandelten Fällen und bei kombinierten Fällen, die neben Absencen primär große Anfälle haben. Erstere Gruppe gelangt zum Teil nicht bis in die Klinik, die andere Gruppe wurde in unserer Untersuchung nicht berücksichtigt.

Zusammenfassung

Katamnestische und EEG-Untersuchungen (Beobachtungsdauer mindestens 6, längstens 24 Jahre) bei 76 *Pyknolepsien* mit mindestens 2 Jahren gehäuften petits maux ohne grands maux und typischen 3/sec Krampfwellen (spikes and waves im EEG) ergaben folgenden *Krankheitsverlauf*:

1. 27 Patienten (38%) Übergang in grand mal, 18 Patienten (24%) weiterhin nur Absencen, 31 Patienten (40%) „Heilung“ (mindestens 2 Jahre, längstens 22 Jahre frei von jeglichen Anfällen). Unter diesen klinisch „geheilten“ waren 5 Patienten mit noch kurzen Krampfwellengruppen oder unspezifischen Dysrhythmien im EEG.

2. Bei Übergang in grand mal überwiegen männliche Patienten (16 ♂, 11 ♀), bei Anfallsfreiheit (20 ♀, 11 ♂) und Fortdauer reiner Absencen (11 ♀, 7 ♂) überwiegen weibliche Patienten.

3. Änderungen des Krankheitsbildes entstehen oft mit *Generationsvorgängen* (Pubertät, Menarche, Schwangerschaft), selten mit zusätzlichen Erkrankungen: nach 14 Jahren Anfallsfreiheit erneute Absencen mit grands maux nach parathyreopriver Tetanie (1 Fall).

4. Änderungen des Krankheitsverlaufes sind auch noch nach dem 20. Lebensjahr möglich.

5. Signifikante Beziehungen zwischen klinischen Anfallsformen oder EEG-Typen und Verlauf fehlen. Lediglich konstante Herdbefunde im EEG und Auftreten eines petit mal-Status haben wahrscheinlich eine ungünstige Bedeutung mit grand mal-Entwicklung.

6. Die Wirkungen spezifischer petit mal-Mittel (Oxazolidine, Succinimide) beschränkten sich wahrscheinlich auf ein früheres Ausbleiben von Absencen bei rasch ansprechenden Fällen und auf eine Verminderung der Anfallshäufigkeit. Nach zweijährigem Absenceleiden können petit mal-Mittel ebensowenig wie Hydantoine oder Luminal eine grand mal-

Epilepsie verhindern. Zwei vergleichbare Gruppen mit und ohne petit mal-Mittel zeigten beide nach 6 und mehr Jahren in etwa $\frac{1}{3}$ Anfallsfreiheit und $\frac{1}{3}$ Übergang in grands maux.

7. Die Bedeutung einer cerebralen epileptischen Disposition, eines Bahnungseffektes häufiger Anfälle und die Rolle auslösender Faktoren werden diskutiert.

Literatur

- ¹ CALDERON, A., u. G. PAAL: Fokalerscheinungen und EEG beim petit mal. Zbl. ges. Neurol. Psychiat. **140**, 4 (1957).
- ² DOOSE, H., u. D. SCHEFFNER: Zur Therapie und Prognose der Absencen. Med. Welt **1962**, 1763—1767.
- ³ — — Über die Beziehungen zwischen Absencen, psychomotorischen und fokalen Anfällen. Arch. Psychiat. Nervenkr. **206**, 504—524 (1965).
- ⁴ FRIEDMANN, M.: Über die nicht epileptischen Absencen oder kurzen narkoleptischen Anfälle. Dtsch. Z. Nervenheilk. **30**, 462—492 (1906).
- ⁵ GIBBS, F. A., E. L. GIBBS, and W. G. LENNOX: Epilepsy, a paroxysmal cerebral dysrhythmia. Brain **60**, 377—388 (1937).
- ⁶ HERTOFT, P.: The clinical, electroencephalographic and social prognosis in petit mal epilepsy. Epilepsia **4**, 298—314 (1963).
- ⁷ HESS, R.: Verlaufsuntersuchungen über Anfälle und EEG bei kindlichen Epilepsien. Arch. Psychiat. Nervenkr. **197**, 568—593 (1958).
- ⁸ —, u. TH. NEUHAUS: Das Elektrencephalogramm bei Blitz-, Nick- und Salaamkrämpfen und bei anderen Anfallsformen des Kindesalters. Arch. Psychiat. Nervenkr. **189**, 37—58 (1952).
- ⁹ HOLOWACH, J., D. L. THURSTON, and J. L. O'LEARY: Petit mal epilepsy. Pediatrics **30**, 892—901 (1962).
- ¹⁰ JANZ, D.: Die klinische Stellung der Pyknolepsie. Dtsch. med. Wschr. **80**, 1392—1400 (1955).
- ¹¹ — Verlaufsformen idiopathischer Epilepsien. Nervenarzt **34**, 333—338 (1963).
- ¹² JUNG, R.: Elektroencephalographische Befunde bei der Epilepsie und ihren Grenzgebieten. Arch. Psychiat. Nervenkr. **109**, 335—338 (1939).
- ¹³ — Zur Klinik und Elektrophysiologie des „petit mal“. I. Congr. Inter. Sci. Neur. Bruxelles, S. 296—302 (1957).
- ¹⁴ KOENIGSBECK, M.: Zur Prognose der gehäuften, isolierten kindlichen Absencen. Diss., München 1964.
- ¹⁵ LEES, F., and L. A. LIVERSEDGE: The prognosis of "petit mal" and minor epilepsy. Lancet **1962 II**, 797—799.
- ¹⁶ METRAKOS, J. D., and K. METRAKOS: Genetics of convulsive disorders. II. Genetic and electroencephalographic studies in centrencephalic epilepsy. Neurology (Minneapolis) **11**, 474—483 (1961).
- ¹⁷ MORETTI, E., J. CADILHAC et P. PASSOUANT: Éléments électroclinique concernant l'évolution de l'absence petit mal. Rev. neurol. **101**, 289—299 (1959).
- ¹⁸ PAAL, G.: Katanmestische Untersuchungen und EEG bei Pyknolepsie. Arch. Psychiat. Nervenkr. **196**, 48—62 (1957).

- ¹⁹ PACHE, H. D.: Zum Krankheitsbild der kindlichen Pyknolepsie. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* S. 96 (1951).
- ²⁰ ROBIN, A.: Le demembrement des pycnolepsies de l'enfance et de l'adolescence. *Acta neurol. belg.* **60**, 881—893 (1960).
- ²¹ SAUER, H.: Über gehäufte kleine Anfälle bei Kindern (Pyknolepsie). *Msschr. Psychiat.* **40**, 267—300 (1916).
- ²² VERGER, P., P. LOISEAU, M. L. ETCHEVERRY et F. SERVILE: Evolution du petit mal épileptique en fonction de la thérapeutique. *Éléments cliniques et électroencéphalographiques du pronostic. Sem. théor.* **38**, 310—318 (1962).
- ²³ ZIMMERMANN, F. T., and B. B. BURGEMEISTER: A new drug for petit mal epilepsy. *Neurology (Minneap.)* **8**, 769—775 (1958).

Dr. W. KUHLO,

Neurologische Klinik mit Abteilung für Neurophysiologie der Universität,
78 Freiburg i. Br., Hansastrasse 9