

Aus der Neurochirurgischen Klinik (Prof. H. KRAYENBÜHL) und der Kinderklinik
(Prof. G. FANCONTI) der Universität Zürich

Verlaufsuntersuchungen über Anfälle und EEG bei kindlichen Epilepsien*

Von
RUDOLF HESS

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 26. Mai 1958)

Seit GIBBS u. Mitarb. die Beziehungen zwischen Anfallstypus und EEG-Abnormitäten entdeckt haben, sind diese im wesentlichen immer wieder bestätigt und auch weiter erforscht worden.

1951 haben wir mit NEUHAUS eine Gruppe von Kindern auf diese Zusammenhänge hin untersucht. Wir fanden zwar die bekannten statistischen Korrelationen, jedoch nicht so deutlich wie erwartet. Ferner wurde damals festgestellt, daß auch die Beziehungen der EEG-Störungen zum Lebensalter sehr eng sind. Als wichtigste Feststellung fanden wir, daß die hypersynchronen Potentialformen im frühesten Alter aperiodisch und kontinuierlich sind, und dann allmählich intermittierend und rhythmisch werden. Es handelte sich dabei im wesentlichen um eine Querschnittsuntersuchung, und nur bei wenigen Einzelbeispielen konnte die Entwicklung am gleichen Patienten verfolgt werden.

GIBBS, GILLETT u. GIBBS haben 1954 über Nachuntersuchungen an einer großen Zahl von Kindern berichtet, wobei die Entwicklung des Hirnstrombildes im Verlauf der Jahre analysiert wurde. Sie machen 2 grundsätzliche Aussagen: 1. Wenn auch jede der typischen Wellenformen eine bestimmte Altersstufe bevorzugt, ist doch der Übergang von einer Form in die andere beim gleichen Patienten selten. 2. Die epileptogenen Foci lokalisieren sich im Kleinkindesalter in die Occipitalgebiete und haben die Tendenz, im Laufe der Entwicklung ins Temporalgebiet zu wandern; der Anfallscharakter wechselt dementsprechend. Der Herdbefund ist unabhängig von strukturellen Läsionen.

Diese empirischen Feststellungen sind beim heutigen Stand unseres Wissens nicht zu erklären. Die Grundlagen der Pathogenese der epileptischen Manifestationen, wie auch die Wechselbeziehungen zwischen klinischen Anfällen und bioelektrischen Entladungen harren noch ihrer

* Erweiterte Fassung einer Mitteilung vor der Englischen EEG-Gesellschaft am 3. 1. 1958. Die Vorarbeiten und Kontrolluntersuchungen, auf welche diese Studie aufbaut, wurden durch eine Zuwendung aus dem Schweizer Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaften ermöglicht.

vollständigen Erforschung durch die experimentelle Neurophysiologie. Außerdem müßte der Fragenkomplex auch von der klinischen Seite angegangen werden, und es ist zu hoffen, daß sich durch entsprechende Arbeiten immer mehr und immer deutlichere Zusammenhänge herauskristallisieren werden, die vorerst der praktischen Diagnostik und später dem theoretischen Verständnis zugute kommen. Unsere Untersuchungen sind als Beitrag in diesem Sinne gedacht. Sie betreffen die Entwicklung der klinischen Anfallstypen, der hirnelektrischen Erscheinungen, und der Korrelation zwischen beiden während des Krankheitsverlaufes bei chronischer Epilepsie. Wir haben uns auf solche Fälle beschränkt, bei denen die Anfälle vor dem 16. Altersjahr begonnen haben.

Material und Methodik

Das Krankengut besteht aus 2 Untersuchungsreihen, die sich zum Teil überschneiden. Für die Beurteilung der *klinischen* Anfälle stützen wir uns auf 228 Fälle mit Krankheitsbeginn im Kindesalter. Sie waren in der Neurochirurgischen Klinik neurologisch und mit den üblichen Hilfsmethoden durchuntersucht, und später meist mehrmals ambulant kontrolliert worden. An Hand eines vorbereiteten Schemas wurde vor allem eine detaillierte Anfallsanamnese aufgenommen. Wenn über den Charakter der Anfälle während des ganzen Krankheitsverlaufes nicht genügend Klarheit bestand, wurde der Fall nicht verwertet¹. Die *elektroenzephalographische* Evolution studierten wir an Hand von 363 Kindern mit Epilepsie, die in den EEG-Stationen des Kinderspitals² oder der Neurochirurgischen Klinik Zürich mehrmals untersucht worden waren. Bei 255 fand eine erste EEG-Wiederholung innert der ersten 12 Monate statt, bei 226 wurden Wiederholungen nach mehr als einem Jahr vorgenommen. Ungefähr 40 Patienten sind beiden Patientengruppen gemeinsam.

Für die Korrelation zwischen klinischen und hirnelektrischen Manifestationen wurden alle Fälle aus den beiden Gruppen verwendet, bei denen der Charakter der Anfälle im Zeitraum der EEG-Untersuchung bekannt war, d. h. 257 Fälle³.

In den *kasuistischen Beispielen der Abb. 1—4* bedeutet *FA* Familienanamnese, *PA* persönliche Anamnese und *JL* Jetziges Leiden.

Resultate

I. Entwicklungstendenzen der klinischen Anfälle

Wir haben folgende Anfallstypen unterschieden: Primär generalisierte Krämpfe bzw. „Grand Mal“ (GM). „Petit Mal“ und Absenzen (PM). Blitz-, Nick- und Salaamkrämpfe incl. tonische Anfälle (BNS). Focale Anfälle (Foc.). Dämmerattacken und verwandte Anfallstypen (Äquivalente) (DA). Die ersten beiden Kategorien wurden je nach Bedarf als „*Centrencephale Anfälle*“ (nach PENFIELD: Primär generalisierte

¹ Für die Durchführung der meisten Nachuntersuchungen bin ich Dr. A. MEYER dankbar.

² Herrn Dr. W. ISLER, dem Leiter der EEG-Station des Kinderspitals danke ich herzlich für die Überlassung des Materials und für die geleistete Hilfe.

³ Die EEG wurden entweder mit einem 8fachen Grass- oder mit einem 12fachen Schwarzer-Apparat aufgenommen; Ableitung von 14—24 Elektroden, bipolar und großenteils auch monopolar.

Anfälle und Absenzen. Wenn der Ausdruck auf EEG-Störungen angewandt wird, sind bilateral synchron ablaufende hypersynchrone Potentiale gemeint) zusammengenommen, die beiden letzten zur Gruppe der „Focalen Anfälle“ im weiteren Sinne.

In erster Linie hat uns ein *prognostischer Aspekt* interessiert, und zwar die Tendenz zu vorübergehender oder „dauernder“ Anfallsfreiheit, wobei die „Dauer“ durch die Beobachtungszeit begrenzt ist. Da praktisch alle epileptischen Kinder medikamentös behandelt wurden, kann diese rel. Anfallsfreiheit zum Teil als Therapie-Erfolg gewertet werden. Immerhin bildet unser Material insofern eine negative Auslese, als gerade die anfallsfreien Patienten oft nicht mehr zur Kontrolle kommen und katamnestisch nicht erfaßt werden können. Das Verhalten der verschiedenen Anfallstypen während des Krankheitsverlaufes kann aber trotzdem verglichen werden. Die minimale Zeitspanne, die als anfallsfreies Intervall angesprochen wird, wurde auf 3 Jahre festgesetzt, womit eine genügend klare Abgrenzung gegen chronische Epilepsien mit seltenen Anfällen gewährleistet ist.

Wenn am Ende der Beobachtungszeit seit 3 Jahren keine Anfälle mehr aufgetreten waren, bezeichneten wir dies als „definitives Sistieren“, wohl wissend, daß bei einer längeren Katamnese wieder das eine oder andere Recidiv aufgetreten wäre, womit der Fall zu den „Intervallen“ zurückzuversetzen wäre, beträgt doch die längste anfallsfreie Pause in unserer Patientenserie 23 Jahre (bei einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von etwa 10 Jahren). Somit dürften Aussagen über die endgültige Prognose recht relativ sein. Alle anfallsfreien Perioden zusammen bilden immerhin ein Kriterium für die Benignität des Leidens. Tab.1 gibt eine Zusammenstellung der *anfallsfreien Perioden* bei den verschiedenen Anfallstypen. Wegen der offensichtlich großen Bedeutung des Lebensalters haben wir auch eine Unterteilung nach dem Erkrankungsalter vorgenommen.

Wir können folgende Tatsachen daraus ableiten:

Bei 71 Patienten haben die Anfälle — temporär oder bisher endgültig — 3 Jahre und länger ausgesetzt. Darin sind aber auch die Fälle enthalten, welche im Kleinkindesalter einzelne Säuglings- oder Fieberkrämpfe durchmachten, und später an chronischer Epilepsie erkrankten, und welche deshalb nicht jenen mit einem Unterbruch im Krankheitsverlauf gleichgesetzt werden können. Ohne diese machen die „benignen“ Verlaufsformen etwas über $\frac{1}{4}$ der in Kontrolle gebliebenen Fälle aus. Dabei fällt auf, daß der Anteil derjenigen mit Beginn zwischen dem 5. u. 9. Jahr am größten ist. Der Unterschied gegenüber der jüngeren Altersgruppe ist zwar nicht signifikant, um so deutlicher ist er gegenüber der älteren. Beim Vergleich der verschiedenen Anfallsformen ergibt sich, daß *vorübergehende* anfallsfreie Pausen bei den Petits Maux und Absenzen selten sind,

die „*endgültigen*“ aber häufig, doch kann dieser Unterschied auf statistischem Zufall beruhen. Auch sonst besteht unter den Gesamtzahlen kein signifikanter Unterschied. Dies ändert sich aber, wenn die Altersklassen gesondert betrachtet werden: *Bei frühem Krankheitsbeginn tendieren die*

Tabelle 1. *Anfallsfreie Perioden bei verschiedener Anfallsform*

Anfalls- form		Erkrankungsalter			Total	
		0—4 Jahre %	5—9 Jahre %	10—15 Jahre %		
Generali- siert	Anfalls- frei: alle Fälle	vorübergehend endgültig	2 10 5 25 21 100	6 25 9 37 24 100	5 15 1 3 34 100	13 16 15 19 79 100
	Petit Mal	Anfalls- frei: alle Fälle	vorübergehend endgültig	— — 1 8 13 100	— — 8 40 20 100	— — 1 8 12 100
		Anfalls- frei: alle Fälle	vorübergehend endgültig	— — — — 5 100	1 — 2 — 1 100	1 12 2 25 8 100
Focale Anfälle	Anfalls- frei: alle Fälle	vorübergehend endgültig	8 25 7 22 32 100	2 17 1 8 12 100	— — — — 17 —	10 16 8 13 61 100
		Anfalls- frei: alle Fälle	vorübergehend endgültig	1 25 1 25 4 100	— — — — 3 —	1 4 1 4 23 100
	Säuglings- krämpfe	Anfalls- frei: alle Fälle	vorübergehend endgültig	9 75 1 8 12 100	— — — — — —	9 75 1 8 12 100
Total		Anfalls- frei: alle Fälle	vorübergehend endgültig	20 23 15 17 87 100	9 15 18 30 60 100	5 6 4 5 81 100
						34 15 37 ¹ 16 228 100

¹ 6 Patienten mit „*endgültiger*“ Anfallsfreiheit hatten früher schon ein vorübergehendes freies Intervall. 2 davon PM in den Altersklassen 5—15.

Temporär anfallsfrei: Perioden von 3 und mehr Jahren ohne klinische Anfälle, aber mit späterem Rückfall. Endgültig anfallsfrei: Fälle die bis zum Ende der Beobachtungszeit anfallsfrei blieben. Unterteilung nach Erkrankungsalter und Anfallsform. Gesamtzahl der Fälle = Basis für Prozentzahlen.

focalen Anfälle häufiger zu Remissionen als die centrencephalen (signifikanter Unterschied). Je höher das Erkrankungsalter, desto ungünstiger wird in dieser Hinsicht die Prognose bei den focalen Anfällen, und bei einem Krankheitsbeginn von über 9 Jahren kommen hier überhaupt keine Remissionen vor. Die Dämmerattacken verhalten sich diesbezüglich gleich (nur sind die Zahlen nicht genügend groß, um zuverlässig zu sein). Die

centrencephalen Anfälle dagegen neigen am meisten zu Anfallsfreiheit, wenn sie zwischen dem 5. u. 9. Lebensjahr begonnen haben (Unterschied signifikant gegenüber den 2 andern Altersgruppen).

Die Gruppe der Blitz-, Nick- und Salaamkrämpfe ist zu klein, um sichere Schlüsse zu erlauben.

Tabelle 2. Konstanz und Wechsel im Charakter der Klinischen Anfälle bei verschiedenem Erkrankungsalter (in Jahren)

Anfallstypus zu Beginn	Erkrankungsalter			Total	Anfallstypus im späteren Verlauf
	0-4	5-9	10-15		
Grand Mal (GM) 60 Fälle	5	7	22	34	GM
		2	1	3	GM + DA
	3	4		7	GM + Varia
	1	3		4	PM
	1	1		2	DA
Absenzen und Petit Mal (PM) 42 Fälle	2			2	Varia
	4	3	5	12	PM
	3	7	9	19	PM + GM
	2	2	3	7	GM
			1	1	Foc
Focale Anfälle (Foc) 52 Fälle			3	3	Varia
	18	4	14	36	Foc
	1	1		2	Foc + GM
	2			2	GM
	1			1	PM
Dämmerattacken (DA) 17 Fälle	3		1	4	DA
	3	2	1	6	Varia
	1	2	6	9	DA
	1	1	2	4	DA + GM
		2	1	3	DA + Varia
			1	1	Foc

Konstanz und Wechsel der klinischen Anfälle bei ursprünglich einheitlichem Anfallstyp

GM Primär generalisierte Anfälle. PM Absenzen und Petits Maux. Foc Focale Anfälle. DA Dämmerattacken. Unterteilung nach Erkrankungsalter.

Wir haben versucht, die Remissionstendenz auch mit den EEG-Befunden in Beziehung zu setzen. Diese sind aber teilweise zu inkonstant, als daß immer eine klare Korrelation möglich wäre. Wir beschränken uns darauf, die groben Zusammenhänge herauszustellen. Fälle mit normalem oder unspezifisch abnormalem EEG zeigen in allen Altersklassen die stärkste Tendenz zu Remissionen, jene mit typischen spikes und waves die geringste. „Endgültige“ Anfallsfreiheit von 3 und mehr Jahren finden

wir bei dieser Abnormität nur in 9% der Fälle, am seltensten aber bei den Temporalepilepsien. Die relativ gute Prognose der (nicht temporalen) focalen Epilepsien mit Beginn in den ersten 4 Lebensjahren scheint sich zu bestätigen.

Die zweite Fragestellung betrifft die *Konstanz der klinischen Anfallsarten*, bzw. die *Art ihrer Veränderung*. Tab. 2 gibt die Hauptresultate wieder. Die Gesamtzahlen sind durchwegs kleiner als in Tab. 1, weil die Patienten, bei denen von Anfang an mehrere Anfallstypen vorkommen, für diese Fragestellung ungeeignet sind. Mehr als die Hälfte der ursprünglich reinen Anfälle behält ihren Charakter während des ganzen Verlaufes bei. Die focalen Formen bleiben häufiger konstant als die centrencephalen. Die Dämmerattacken zeichnen sich dadurch aus, daß sie — mit einer Ausnahme — nie ganz verschwinden, auch wenn andere Anfallstypen dazutreten. Am häufigsten ändert sich das Krankheitsbild bei ursprünglich reinen Absenzen (bzw. Petits Maux), nämlich in 5/7 der Fälle. Gewöhnlich treten generalisierte Anfälle dazu, meist gleichzeitig mit den Absenzen, seltener ersetzen sie diese ganz. Auch wenn die Epilepsie mit „Grands Maux“ beginnt, bleiben diese häufig mit neu auftretenden Anfallsformen zusammen bestehen. Dies steht im Gegensatz zu den focalen Anfällen: Wenn sie ändern, werden sie gewöhnlich vom neuen Anfallstyp ganz verdrängt. Außerdem fällt auf, daß bei Krankheitsbeginn nach dem 9. Altersjahr sowohl die generalisierten wie die focalen Anfälle größtenteils konstant bleiben, während die später beginnenden Absenzen und „Petits Maux“ eher ein gegenteiliges Verhalten zeigen.

II. Entwicklungstendenzen der hirnelektrischen Abnormitäten

Die EEG-Abnormitäten bei Epilepsie sind bekanntlich äußerst vielfältig. Es wäre wünschenswert, der Entwicklung jeder ihrer Formen nachzugehen. Gültige Schlüsse sind aber nur bei den Hauptgruppen möglich, welche genügend Fälle enthalten. Im übrigen lassen sich an Hand des Gesamtmaterials einige allgemeine Tendenzen aufzeigen.

Eine andere Schwierigkeit liegt in der Interpretation der Unterschiede, welche von einem zum andern EEG beobachtet werden. Es ist nicht zu bezweifeln, daß bei einem und demselben Patienten die Hirnaktivität großen Schwankungen unterworfen ist, und zwar wahrscheinlich sogar täglich mehrmals, in Abhängigkeit vom Stand des Blutzuckers, der Hydratation, aber auch vom Grad der Aufmerksamkeit bzw. der Entspannung, und wohl auch noch von bisher unbekannten Faktoren. Es ist deshalb bis zu einem gewissen Grad zufällig, ob aufeinanderfolgende EEG-Befunde konstant bleiben oder ändern. Durch strikte standardisierte Bedingungen, unter denen die Kurven aufgenommen werden, ließe sich die Streuung einschränken, jedoch niemals ganz vermeiden. Solche vorübergehende, für unsere Problemstellung bedeutungslose Abweichungen

im Hirnstrombild sollten von bleibenden EEG-Veränderungen unterschieden werden. Aber auch diese haben keine einheitliche Herkunft: Neben den Auswirkungen des Reifungsprozesses ist ein Einfluß der Krankheitsvorgänge anzunehmen, der mit der Dauer zunimmt. Da aber praktisch alle Patienten antikonvulsiv behandelt werden, kann dieser nicht von den Folgen der chronischen Medikamenteneinnahme getrennt beobachtet werden. Wenn, wie dies oft geschah, vor der Untersuchung die Behandlung unterbrochen wird, muß selbstverständlich der provokative Effekt des Entzuges in Rechnung gestellt werden.

Wir versuchten, die Rolle der kurzfristigen Veränderungen wenigstens abzuschätzen, indem wir alle EEG-Wiederholungen innerhalb des ersten Jahres von den späteren Kontrollen gesondert betrachten. Nur Unterschiede gegenüber dem ersten EEG, welche nach längerem Intervall deutlich stärker hervortreten als nach kurzem, können als Begleiterscheinungen der Entwicklung gewertet werden. Die Gegenüberstellung der Korrelation mit der Krankheitsdauer einerseits, derjenigen mit dem Lebensalter anderseits, läßt ferner vermuten, wo eher der Einfluß des Hirnleidens im Spiele ist, wo sich eher die Reifung der bioelektrischen Aktivität auswirkt.

Tab. 3 gibt vorerst einige Beziehungen zum Lebensalter wieder. Die EEG-Symptome sind in Sammelgruppen zusammengefaßt, die sich gegenseitig überschneiden: So ist ein epileptogener Focus sowohl bei den focalen Störungen als bei den „spezifischen“, d. h. hypersynchronen Potentialen vertreten, usw. Im Total ist die Gesamtzahl der Fälle in der entsprechenden Altersklasse angegeben.

Die signifikanten Unterschiede sind die folgenden: Die *normalen* und *unspezifisch abnormen* Befunde sind in der jüngsten Altersgruppe am häufigsten. Es ist nicht wahrscheinlich, daß die Schwierigkeiten der Interpretation von Säuglingskurven hierbei eine wesentliche Rolle spielen, nehmen doch die unspezifischen Befunde in der ältesten Gruppe weiter ab (allerdings gegenüber den mittleren nicht signifikant). Die Kinder zwischen 10 und 15 Jahren zeigen deutlich mehr spezifische Abnormitäten als die jüngeren, welche sich untereinander nicht unterscheiden. Die Aufteilung der Fälle mit *generalisierten spezifischen Störungen* nach Altersklassen scheint zu zeigen, daß die jüngste im Gegensatz zu den 2 älteren weniger solche Befunde aufweist; zum Teil ist dies die Folge der häufigen unspezifischen Kurven. Wenn diese vom Total abgezogen werden, ist der Prozentsatz der Patienten mit generalisierter epileptischer Aktivität bei den ältesten Kindern nur wenig höher, am höchsten aber in der mittleren Gruppe. Dieselbe Verteilung erhält man, wenn man die generalisierten den focalen Störungen gegenüberstellt, bzw. den Quotienten ausrechnet.

Tabelle 3. *Hirnelektrische Abnormitäten und Erkrankungsalter*

EEG-Form	Erkrankungsalter						Total %
	0—4 %		5—9 %		10—15 %		
normal und unspezifisch generalisiert	54	34	21	21	18	17	93 26
unspezifisch focal	8	5	8	8	7	7	23 6
spezifisch	94	58	58	59	74	71	226 62
generalisiert spezifisch	53	33	45	46	46	44	144 40
focal spezifisch	34	21	16	16	26	25	76 21
alle Fälle	161	100	98	100	104	100	363 100

Summarische Zusammenfassung der EEG-Befunde bei der ersten Untersuchung. Gruppen teilweise überschneidend. Gesamtzahl der Fälle (unterste Reihe) = Basis für Prozentzahlen, aber nicht Summe der jeweiligen Kolonne. Normale Befunde und generalisierte unspezifische Abnormitäten, die bei Kindern ohnehin nur unscharf zu unterscheiden sind, wurden zusammengezogen. Unspezifisch focal: Herdförmige langsame Wellen. Spezifisch: alle Fälle mit Potentialformen, die für Epilepsie typisch sind. Generalisiert spezifisch: alle bilateral synchronen oder soweit ausgebreiteten hypersynchronen Potentiale, daß eine generalisierte Epilepsie bewiesen wird. Focal spezifisch: Herdförmige hypersynchrone Wellenformen (7 Fälle mit spezifischem EEG konnten weder eindeutig zu den generalisierten noch zu den focalen Formen gezählt werden). Unterteilung nach dem Alter bei der ersten Untersuchung. Die Tabelle ist mit Tab. 4 zu vergleichen.

Betrachten wir nun in Tab. 4 die *Entwicklung der Hirnpotentiale*: Keine Veränderung zeigen bei Wiederholung im gleichen Jahr $1/3$ der Patienten, nach längerem Intervall noch $1/4$; die Differenz zwischen beiden Werten kann als ein Maß für die Tendenz zu bleibender Veränderung der Hirnaktivität aufgefaßt werden.

Eine *Normalisierung* der EEG-Befunde scheint seltener vorzukommen, als bei den doch fast ausschließlich antikonvulsiv behandelten Kindern erwartet werden könnte, besonders wenn wir nur den Unterschied zwischen „lang- und kurzfristigen“ Veränderungen berücksichtigen (auf die mittlere Altersstufe scheint dies nicht zuzutreffen, doch sind die Zahlen zu klein, um zuverlässig zu sein). Allerdings dürfen als gebessert auch die Fälle beigezogen werden, bei denen ein „spezifisches“ EEG „unspezifisch“ wurde, d. h. aus dem bei Wiederholung mindestens die auf Epilepsie hinweisenden Potentialformen verschwunden sind. Doch sind auch diese Prozentzahlen klein und ein sicherer langfristiger Therapie-Effekt ist bei der Gesamtzahl überhaupt nicht festzustellen. Die mittlere Altersklasse macht wieder eine Ausnahme, vielleicht immerhin ein Hinweis dafür, daß diese Abweichung nicht rein zufällig ist.

Demgegenüber steht die verhältnismäßig große Zahl von Kindern, bei denen erst bei Wiederholung des EEG sicher hypersynchrone Potentiale registriert werden können (Abb. 1). Es fällt auf, daß dies innerhalb des ersten Jahres sogar häufiger vorkommt als später, vor allem wieder in der mittleren Altersklasse: Dies erklärt sich wahrscheinlich dadurch, daß die vermehrten spezifischen Potentiale durch Medikamententzug provoziert

Tabelle 4. EEG-Veränderungen innert Jahresfrist und später

alle Fälle	Erkrankungsalter						Total	
	0—4 Jahre		5—9 Jahre		10—15 Jahre			
	161		98		104		363	
Anzahl der EEG-Kontrollen	innert Jahresfrist	später						
	121	80	63	71	71	75	255	226
	%	%	%	%	%	%	%	%
unverändert	35 29	15 19	26 41	17 24	25 36	27 36	86 34	59 26
normalisiert	16 13	10 12	3 5	10 14	9 13	12 16	28 11	32 14
unspezifisch geworden	7 6	3 4	2 3	7 10	8 11	8 11	17 7	18 8
spezifisch geworden	34 28	23 29	18 29	14 20	13 19	12 16	65 25	49 22
generalisiert geworden	10 8	10 12	4 6	7 10	5 7	8 11	19 7	25 11
focal geworden	5 4	5 6	3 5	2 3	5 7	3 4	13 5	10 4

Entwicklungstendenzen summarisch zusammengefaßt, nach Erkrankungsalter unterteilt. Bezeichnungen wie in Tab. 3.

Der Unterschied zwischen frühen und späten Kontrollen gilt als Indiz für bleibende Veränderungen im Gegensatz zu vorübergehenden Abweichungen des Hirnstrombildes. Bei mehrfachen Kontroll-EEG wurde ein repräsentativer Befund, wenn sie teils innerhalb Jahresfrist, teils später gemacht worden waren, wurde je einer aus beiden Perioden verwertet. Deshalb ist die Summe der Kontrollen größer als die Gesamtzahl der Fälle.

sind, daß aber die (wohl therapiebedingte) Besserungstendenz dem auf die Dauer entgegenwirkt. Bei den jüngsten Kindern scheint sich der Behandlungseffekt noch nicht geltend zu machen. Wenn bei den ältesten ein kleinerer Prozentsatz spezifisch wird, liegt der Grund wohl darin, daß in dieser Altersklasse eine signifikant größere Anzahl schon zu Beginn hypersynchrone Potentiale zeigt (Tab. 3). Es ist also auf jeden Fall nicht der Reifungsprozeß, welcher deren Verminderung bewirkt.

Anders verhält es sich mit der *Generalisierungstendenz* der hypersynchronen Aktivität: Wir haben in Tab. 3 gesehen, daß generalisierte Epilepsiepotentiale je nach Altersgruppe verschieden häufig vorkommen, am seltensten bei der ersten. Die Generalisierung von anfänglich focalen spezifischen Abnormitäten (Abb. 2) ist aber vom Erkrankungsalter unabhängig, und kommt in jeder Altersgruppe vor, und zwar nach längerem Abstand zwischen den EEG häufiger als nach kürzerem: Damit dürfte hier nicht der Medikamentenentzug verantwortlich sein (es wäre denn, der Provokationseffekt komme nach längerer Behandlung stärker zum Ausdruck). Wenn es sich um die Wirkung der EEG-Reifung handeln würde, müßten im ganzen die generalisierten Störungen mit dem Alter zunehmen, was in unserem Material nur bei Kleinkindern zutrifft und der allgemeinen Erfahrung widerspricht (vgl. z. B. GIBBS u. Mitarb.). Als Therapie-Effekt wäre die Generalisierungstendenz schwer verständlich. Somit bleibt als plausibelste Erklärung die Annahme, daß diese Erscheinung mit der *Krankheitsdauer* in Beziehung steht, also möglicherweise Folge der epileptischen Anfälle ist.

Bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten weist umgekehrt ein ursprünglich generalisiertes hypersynchrones EEG bei einer späteren Untersuchung einen Focus auf. Dies ist aber — im Gegensatz zur Generalisierungstendenz — nach längerer Krankheitsdauer eher seltener (wenigstens bei den älteren Kindern, die Unterschiede sind jedoch nicht statistisch gesichert).

An weiteren EEG-Veränderungen nennen wir noch den Übergang von einem Typ von hypersynchronen Potentialen zum andern und den Wechsel der Lokalisation von epileptogenen Foci. Zusammen kommen sie bei den frühen Wiederholungen in 50% der Fälle vor, bei den späteren in 15%, ein Indiz dafür, daß es sich um echte Transformationen und nicht um vorübergehende Abweichungen handeln kann.

Die Wandlung der hirnelektrischen Befunde kann auch bei den klinischen Untergruppen der Epilepsie gesondert betrachtet werden. Man findet dann einige interessante Hinweise, die aber wegen der geringen Fallzahl im einzelnen keine Beweiskraft haben. Hier soll nur erwähnt werden, daß die focalen Anfälle in mehrfacher Beziehung hervortreten: Nur zeitweise normale Kurven scheinen hier am seltensten, langfristig normalisierte aber am häufigsten zu sein. Die Umwandlung vom unspezifischen zum spezifischen EEG wird bei dieser Anfallsform am meisten gesehen, aber ebenso oft nach kurzen wie nach langen Intervallen, und könnte also vielleicht ein Provokationseffekt sein. Endlich ist eine an die Krankheitsdauer gebundene Generalisierungstendenz hier am ausgesprochensten, was aber mit der Häufigkeit der ursprünglich focalen Befunde genügend erklärt ist.

Bei 3 typischen Arten von Hypersynchronie sind wir der Entwicklung noch im einzelnen nachgegangen, indem sämtliche Kontroll-EEG 1 bis 8 Jahre nach der 1. Untersuchung auf ihre Veränderungstendenz hin untersucht wurden. Es ergaben sich folgende Resultate:

1. Von 38 Fällen mit paroxysmalen Ausbrüchen von *spikes and waves* (SAW) zeigten 21 dieses Wellenmuster in klassischer Ausprägung, 14 in

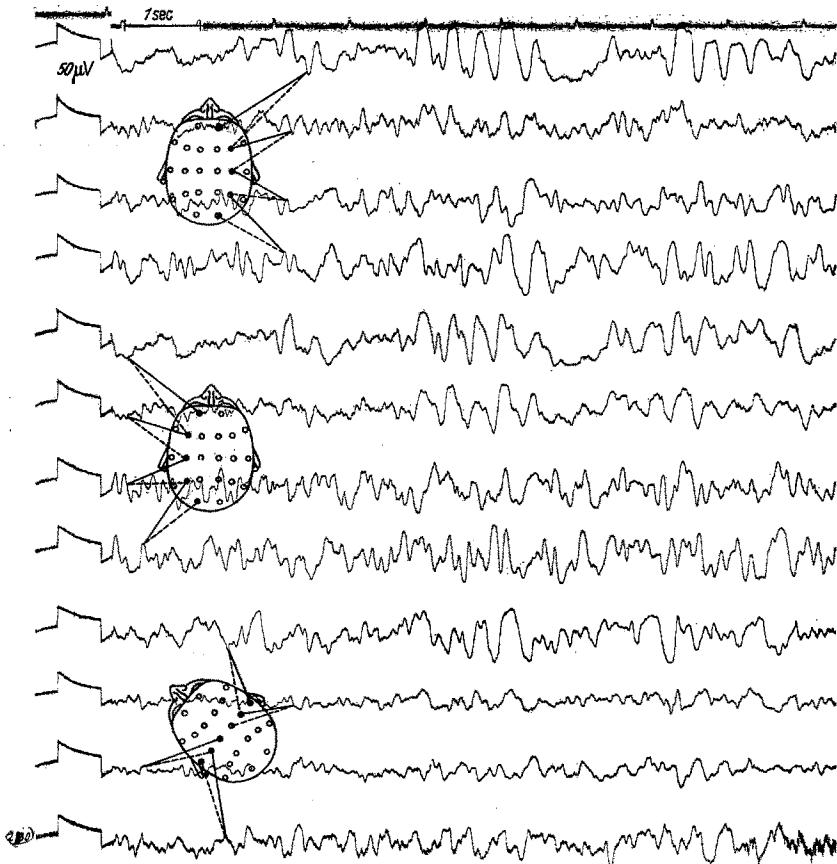


Abb. 1a

Abb. 1. D. S. FA: Großonkel ms Epilepsie. Tante ms „Giechtern“. PA: Mit 4 Monaten Poliomyelitis mit Paraparesen. Seither gesund. JL: Mit 13 Jahren während grippalem Affekt 3 epileptische Anfälle. Klinikaufnahme wegen Verdacht auf Hirntumor. Normale Befunde mit Ausnahme des EEG (a), das bei starker Verlangsamung paroxysmal auftretende 3/sec Wellen mit frontalem Maximum zeigt. Dazu wurde ein Herdbefund rechts occipital diagnostiziert, der im abgebildeten Kurvenstück nicht deutlich zum Ausdruck kommt. *Katamnese*: Nach Spitalentlassung innert 4 Monaten noch 2 generalisierte Anfälle, dann unter leichter Barbitalbehandlung anfallsfrei. Anfangs noch Kopfschmerzen, Schwindel und „Abwesenheiten“, später nur noch oft „komisches Gefühl“. Mit 16 Jahren Kontrolle: Neurologisch o. B. EEG (b): Bei Hyperventilation mehrere lange Züge von bilateral synchronen „spikes and waves“ mit 3/sec Anfangsfrequenz. Patient öffnet dabei die Augen

etwas unregelmäßiger (aber doch symmetrischer) Form und 3 mal handelte es sich um „multiple SAW“. Bei der Hälfte der im gleichen Jahr erneut untersuchten Patienten ist die Hirnaktivität unverändert. 1 bis 2 Jahre später trifft dies auf weniger als $\frac{1}{3}$ der Patienten zu, noch später nur noch auf vereinzelte. Die *Art* der Veränderung ist im gleichen Jahr mehrheitlich gegen die Norm, später vorwiegend in der Richtung auf

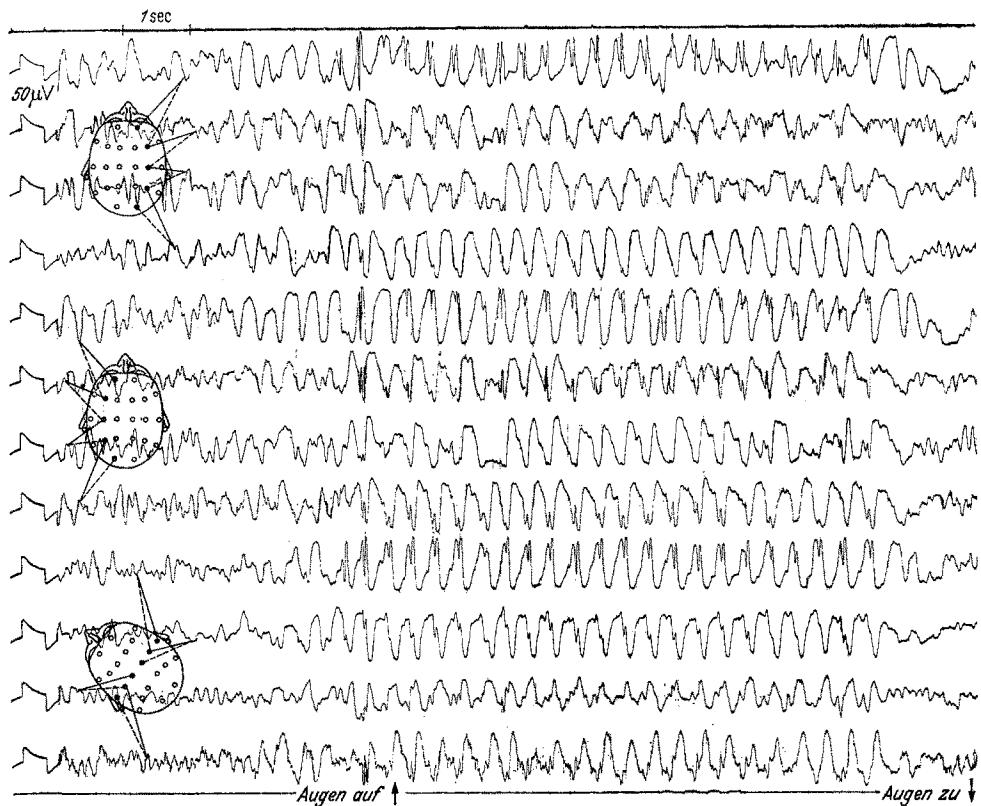


Abb. 1b

unregelmäßige Form des Wellenbildes der SAW (Abb. 3). Frequenzänderungen sind i. G. wenig häufig und gehen eher im Sinne der Verlangsamung. Nur 3 mal wird später ein Herdbefund registriert.

2. Unter 77 Patienten mit epileptogenen Foci finden wir 50 mit einem einzelnen, 27 mit multiplen Herden. Von den Kontrollkurven des gleichen Jahres sind $\frac{1}{4}$ unverändert, ein weiteres $\frac{1}{4}$ ist normal oder unspezifisch geworden; nicht ganz $\frac{1}{7}$ zeigt generalisierte Hypersynchronie. Von den einzelnen Foci sind im gleichen Jahr $\frac{1}{4}$ multipel geworden. Die später

durchgeföhrten EEG zeigen einen kleineren Prozentsatz unveränderter Befunde, aber ungefähr den gleichen Anteil an normal oder unspezifisch gewordenen. Ausgesprochen ist nach längeren Intervallen, besonders nach 2 u. 3 Jahren, die Generalisierungstendenz, indem beinahe die Hälfte generalisierte hypersynchrone Ausbrüche aufweist. Schon an Hand des Gesamtmaterials wurde die Generalisierungstendenz als wahr-

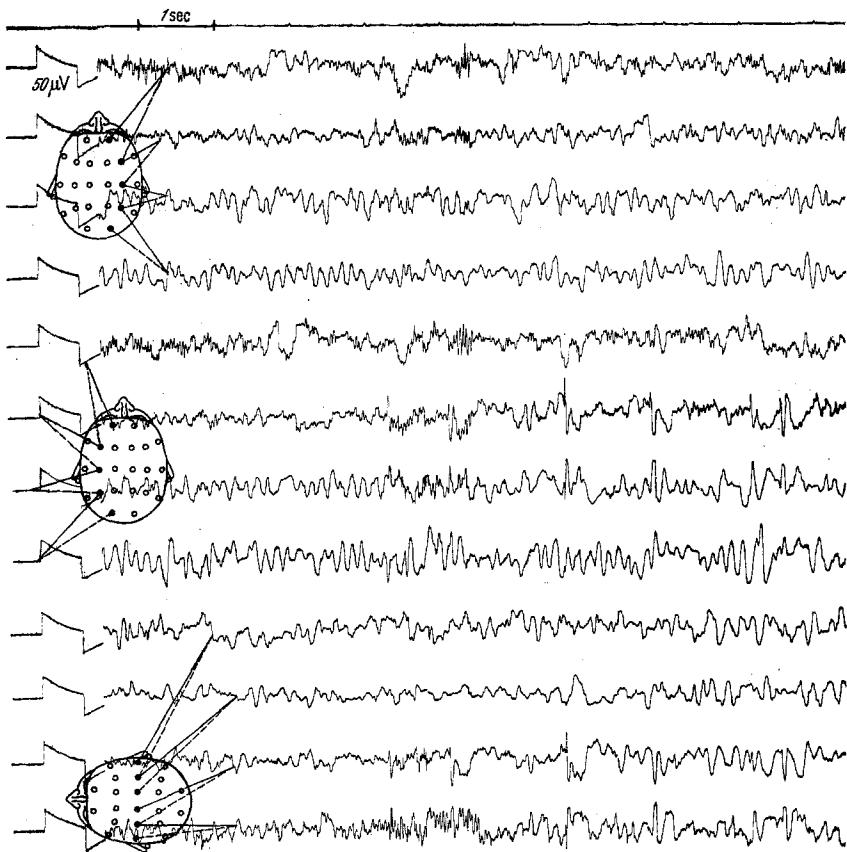


Abb. 2 a

Abb. 2. E. B. FA: Onkel ms Epilepsie. PA: o. B. JL: Mit 4 Jahren ein Anfall, dann in großen, später in kleineren Abständen Halbseitenkrämpfe re., beginnend mit Paraesthesiaen in der re. Hand und von Sprachhemmung begleitet. Mit 6 J. Klinikaufnahme. Normale Befunde bis auf EEG: Diffuse Abnormität, ohne für Epilepsie beweisende Zeichen, auch bei Wiederholung im Halbschlaf. *Kotamnese:* Bei Kontrolle nach 6 Monaten unter Phenobarbital anfallsfrei. EEG (a): Häufige focale spikes and sharp waves li. zentral. Kontrolle 1 Jahr später: Im Verlauf der letzten Monate 2mal Anfälle, eine Serie nachts. Zuckungen nur in den re. Extremitäten, nachfolgende Lähmung des re. Armes. EEG (b): Außer den focalen spikes li. zentral auch solche zum Teil an Delta-Rhythmen gekoppelt li. occipital. Außerdem paroxysmale Ausbrüche von generalisierten hohen langsamem Wellen mit unregelmäßig eingelagerten Krampfspitzen. In der Folge trotz vermehrter Medikamente immer wieder vereinzelte Anfälle

scheinlich durch die chronische Krankheit bedingt beurteilt. Andererseits sind Ortswechsel oder Auftreten zusätzlicher Herde bei ursprünglich einfachen Foci nach mehr als 1 Jahr nur noch selten zu beobachten. Es dürfte sich demnach hauptsächlich um Zufallseffekte oder die Wirkung des Medikamentenzuges handeln.

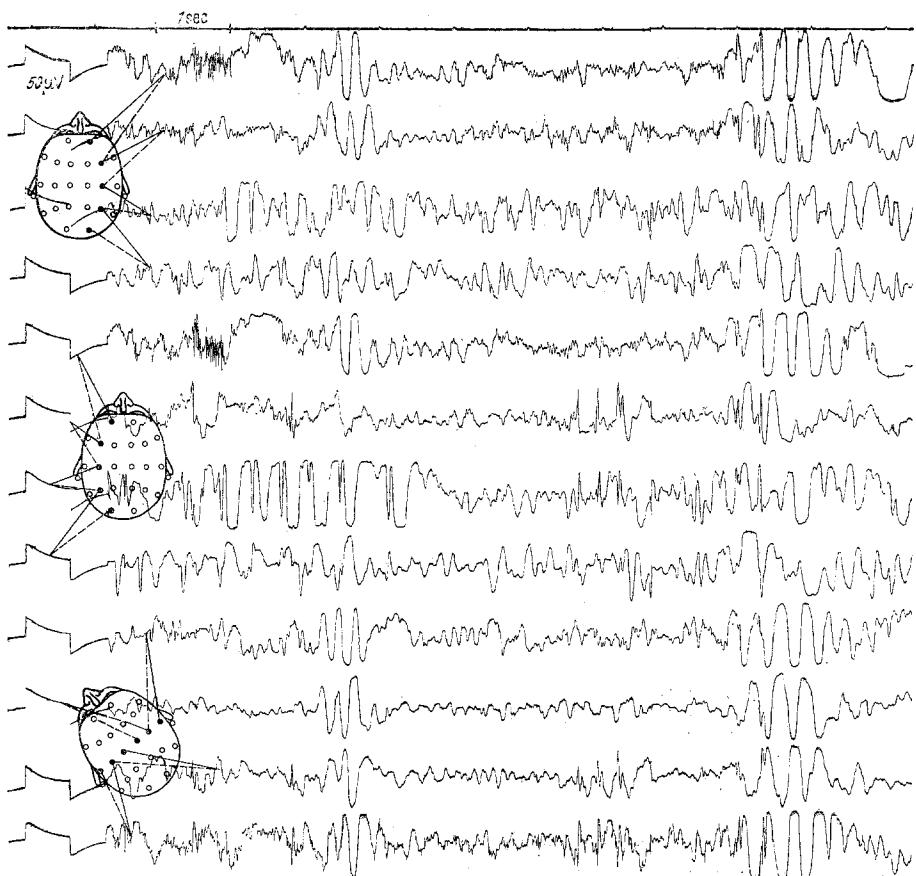


Abb. 2 b

3. Die Hypsarrythmie und langsamen „waves and spikes“ konnten nur an Hand von 20 Fällen verfolgt werden, und wir verfügen über wenige Kontrollen mit mehr als 2 Jahren Abstand. Dementsprechend können wir die Entwicklungstendenzen nur vermuten. Die einzigen faßbaren Korrelationen scheinen darin zu bestehen, daß im kurzfristigen Verlauf die Hälfte der Fälle unverändert bleibt, während später eine Tendenz zur Vermehrung der rhythmischen Komponenten erkennbar ist.

III. Die Korrelation zwischen EEG und klinischen Anfällen

Wenn sowohl die klinischen Anfallstypen als auch die EEG-Befunde im Laufe der Krankheit so häufig wechseln, ist es von praktischem Interesse, zu erfahren, wie weit die Veränderungen dieser beiden Manifestationsformen der Epilepsie parallel gehen, und ob die Korrelation zwischen

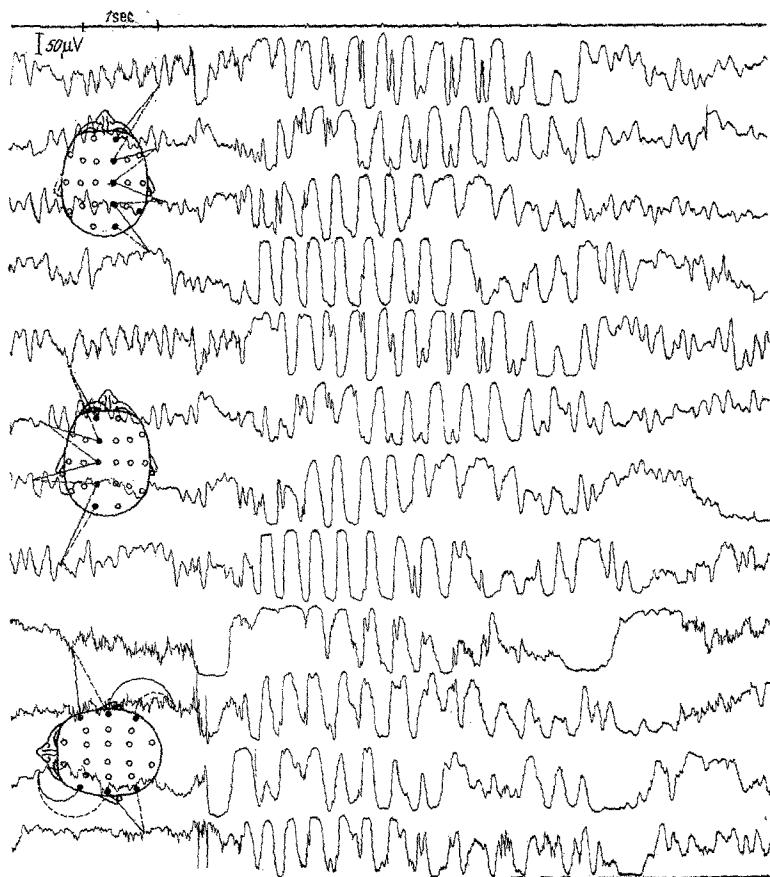


Abb. 3 a

Abb. 3. M. D. FA: o. B. PA: Seit dem 9. Monat wöchentliche Anfälle: Strecken der Arme, dann Zuckungen von Armen und Gesicht, Cyanose, Inkontinenz; Dauer 3—4 min. Leichter körperlicher und starker psychischer Entwicklungsrückstand. Mit 1 $\frac{1}{2}$ Jahren Klinikaufnahme: Neurologisch o. B. Kopfumfang 47,5 cm. Luftelephalogramm: Hydrocephalus internus und externus. EEG: Grundaktivität re etwas stärker verlangsamt. Ausbrüche von paroxysmalen hohen Delta-Wellen und 2 Gruppen von generalisierten 3/sec-spikes and waves. *Katamnese*: Unter Phenobarbital weniger Anfälle. 1 Jahr später Kopfumfang 2 cm zugenommen. EEG (a): Weniger abnormale Grundaktivität, aber ebenso häufig hypersynchrone Potentiale vom centrotemporalen Typ. In den folgenden Monaten noch 2 Anfälle, dann keine mehr, aber möglicherweise Absenzen. Schwerer geistiger Rückstand. 4 Jahre nach Klinikaufnahme körperlich o. B. Imbezzl. EEG (b): Häufige Ausbrüche von unregelmäßigen spike and wave-Formationen und einzelne scharfe Abläufe mit generalisierter Verteilung

beiden in gewissen Stadien oder Altersklassen enger sind, als in andern. Daß sie allgemein gesehen alles andere als vollständig sind, ist bekannt. Man trifft einerseits nicht selten Fälle mit aktiver Epilepsie, die sich auch bei häufigen Untersuchungen im EEG nicht äußern; anderseits liegen oft auf Epilepsie hinweisende hirnelektrische Befunde vor, ohne daß eine

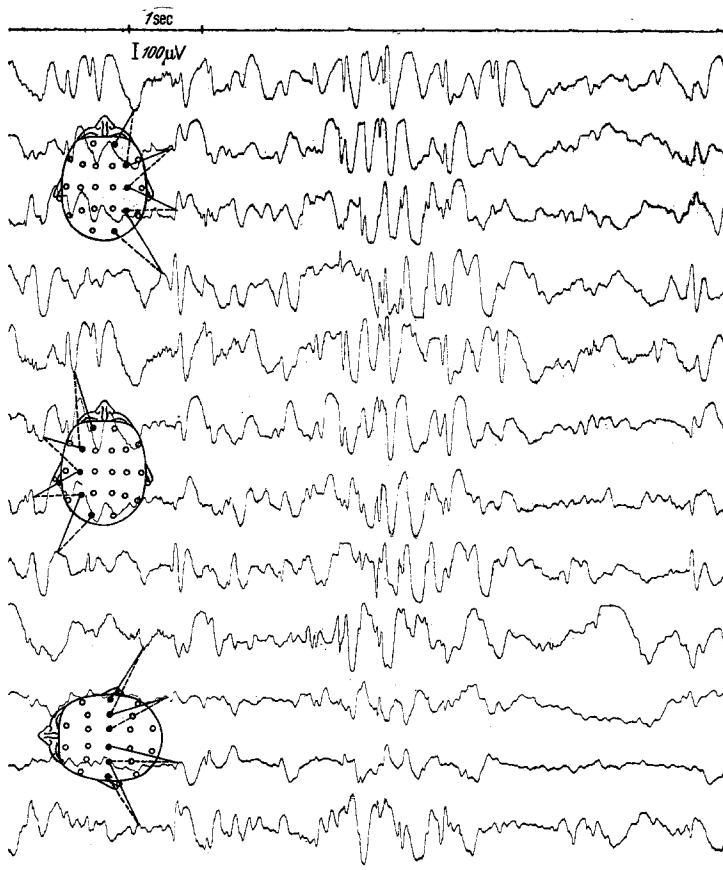


Abb. 3b

solche sich je klinisch manifestiert hätte. Noch häufiger kommen solche Diskrepanzen vorübergehend vor. Aber auch wenn in der genannten Beziehung gute Übereinstimmung herrscht, fehlt diese oft insofern, als bei klinisch focalen Anfällen die EEG-Störung generalisierten Charakter hat und umgekehrt, ganz abgesehen von den häufigen Fällen mit nur teilweiser Konkordanz. Wir haben untersucht, wie weit diese beiden Arten der Korrelation zwischen klinischer und hirnelektrischer Manifestation von Krankheitsdauer und Alter abhängen: Tab. 5 u. 6 betreffen die erste

R. HESS:

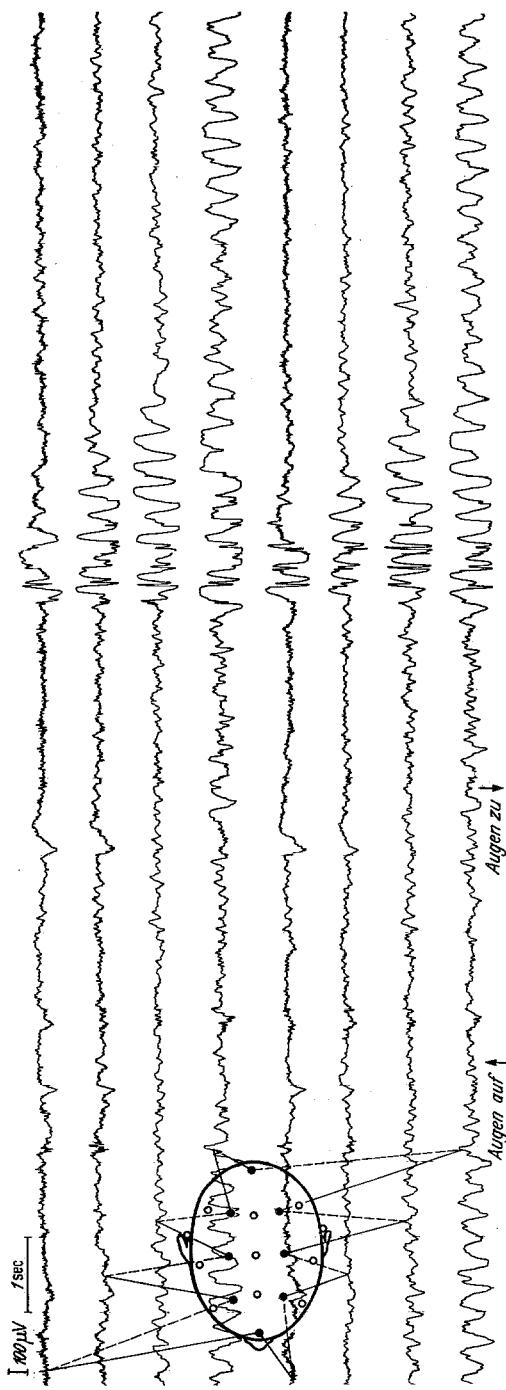


Abb. 4 a

Abb. 4. A. L. F.A. o. B. PA: Häufige Infektionskrankheiten, oft Ekzem. Von jeher schwieriges Kind. Heftiger Oppositionsgeist, labil, aufbrausend. II: Seit Alter von 7 Monaten Absenzen ohne motorische Reizerscheinungen, bis 20 im Tag. Nach 6 Monaten Klinikaufnahme: Neurologisch o. B. Pneumencephalogramm: Asymmetrisch, mit Erweiterung des II. Seitenventrikels. EEG (a): Biocippitale 2—3/sec Rhythmen, blockiert durch Augenöffnen. Häufige Ausbrüche von unregelmäßigen spikes and waves. *Katamnese*: Unter Hydantoin und Phenobarbital zuerst noch wenige Absenzen, dann keine mehr. 2 Jahre nach Spitalaustritt im EEG keine occipitale Delta-Rhythmen mehr, aber häufige Ausbrüche von unregelmäßigen spikes and waves. Nach weiteren 5 Jahren zeigt das EEG (b) viel spikes mit und ohne unregelmäßige langsame Wellen. Klinisch ist von Absenzen nichts bekannt, hingegen bestehen schwere Verhaltensstörungen im Sinne einer Tretzneurose.

Fragestellung. Sie enthalten nur jene Fälle, welche entweder klinisch oder elektrisch stumm sind. Angesichts der Auslese des Materials fehlen von Anfang an klinisch nicht manifeste Epilepsien.

Wir haben zwar versuchsweise 29 Fälle „larvierter Epilepsie“ in die Zusammenstellung integriert, aber die Unterschiede zwischen früheren

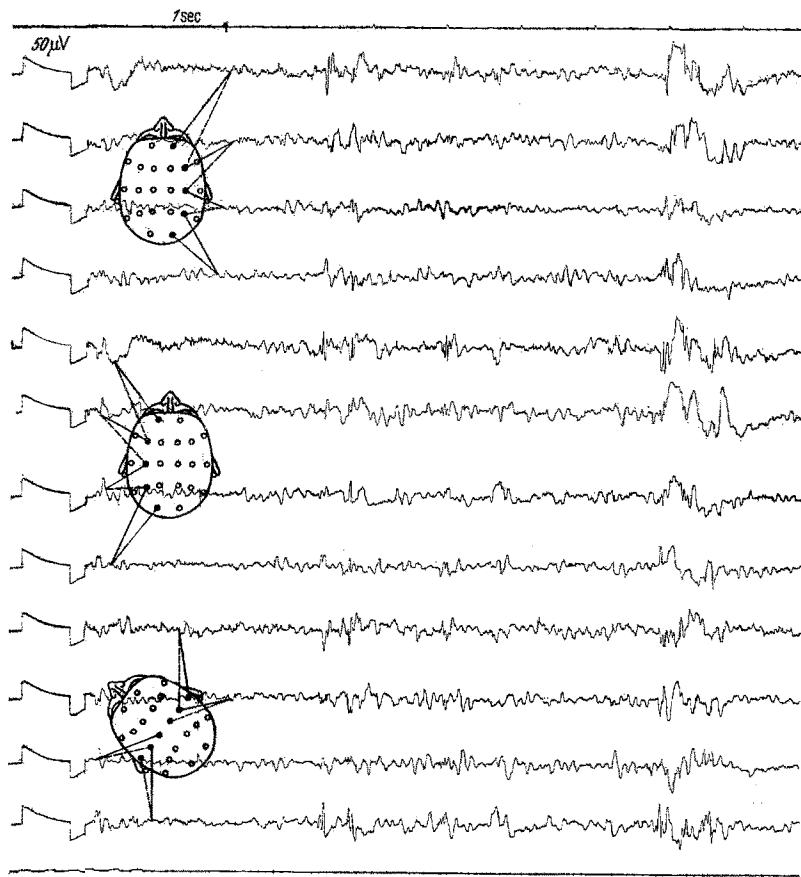


Abb. 4 b

und späteren Nachkontrollen bleiben bestehen, wenn auch gemildert. Es ist ja auch immer noch ein Auslesefaktor wirksam, da praktisch alle elektroenzephalographisch untersuchten Patienten irgendwelche zentralnervösen Störungen aufwiesen.

Tab. 5 gibt Auskunft über die Korrelation des EEG mit der *Krankheitsdauer*, und zwar im Moment der ersten Untersuchung, bei Kontrollen im gleichen Jahr, bei solchen mehr als 1—3 Jahre nach Beginn der Beobachtung, und endlich bei jenen, die noch später gemacht worden waren.

Eine noch weitergehende Unterteilung würde zu insignifikanten Werten führen und ist für die Fragestellung auch gar nicht nötig. Es ergibt sich aus der Zusammenstellung, daß die Zahl der Fälle, welche sowohl klinisch als auch bioelektrisch stumm werden, im späteren Krankheits-

Tabelle 5. *Übereinstimmung und Diskrepanz der klinischen und hirnelektrischen Manifestationen*

Klin.-elektr. Korrelation	Zeitpunkt der Untersuchung	erste Untersuchung	weitere Untersuchungen innert Jahresfrist		Untersuchungen des 2. und 3. Jahres		Untersuchungen des 4.—8. Jahres	
			%	%	%	%	%	%
Fallzahl		257 100	217 100		155 100		90 100	
Keine Anfälle								
EEG normal			12 6		5 3		16 18	
Anfälle EEG unspezif. .		27 11	23 11		15 10		11 12	
Anfälle EEG normal .		34 13	24 11		9 6		6 7	
Keine Anfälle								
EEG hypersynchron .			15 7		26 17		6 7	

Zusammenstellung der zeitweise klinisch larvierten oder/und der hirnelektrisch stummen Epilepsien in verschiedenen Stadien des Krankheitsverlaufes. Verfahren bei mehrfachen Kontrollen sinngemäß wie bei Tab. 4.

Tabelle 6. *Korrelation von Aktivität und Latenz der klinischen und hirnelektrischen Manifestationen*

Dieselben Fälle wie Tab. 5; Unterteilung nach Lebensalter

Lebensalter	0—4		5—8		9—12		älter	
	%		%		%		%	
Anzahl der Fälle . . .	200 100		159 100		151 100		86 100	
Keine Anfälle								
EEG normal	4 2		4 3		4 3		9 10	
Anfälle EEG unspezif. .	27 13		17 11		11 7		9 10	
Anfälle EEG normal .	31 15		14 9		9 6		4 5	
Keine Anfälle								
EEG hypersynchron .	7 3		8 5		17 11		6 7	

verlauf anwächst, was wohl der Therapie zugeschrieben werden darf. Der Unterschied zwischen Kolonne 2 und 3 ist nicht signifikant. Patienten mit unspezifisch abnormalem EEG sind in den verschiedenen Krankheitsstadien immer ungefähr gleich viele vertreten. Normale Kurven trotz klinischer Anfälle finden sich am häufigsten zu Beginn der Beobachtung, bei Wiederholungen im gleichen Jahr noch nicht wesentlich seltener, wohl aber später. Anfallsfreiheit bei hypersynchronem EEG (Abb. 4),

die im 1. Jahr aus Gründen der Selektion selten ist, nimmt auch nach längerer Beobachtungsdauer wieder stark ab. Beide Formen der Diskrepanz scheinen sich also bei längerem Verlauf zu vermindern.

In Tab. 6 finden wir dieselben Korrelationen bezogen auf die 4 verschiedenen *Altersklassen*. Die Werte der 2 Tab. stehen natürlich in enger gegenseitiger Beziehung. Man kann aber annehmen, daß eine bestimmte

Tabelle 7. *Korrelation zwischen der Art des Anfalls und der hypersynchronen EEG-Störung*

Anfallsform \ Krankheitsdauer	erste Untersuchung	Untersuchungen innerhalb Jahresfrist	Untersuchungen des 2. und 3. Jahres	Untersuchungen des 4.—8. Jahres
Centr.	+	54	33	21
	±	20 3:1	16 2:1	5 10:1
	—	18	17	2
Focal	+	22	20	11
	±	28 2:1	21 3:2	2 5:1
	—	11	13	2
BNS	+	22	14	7
	±	13 3:1	5 7:2	1 7:0
	—	8	4	0
Total	+	98	67	39
	±	61 3:1	42 2:1	8 10:1
	—	37	34	4

Zusammenstellung aller klinisch und hirnelektrisch manifesten Fälle. *Gute Korrelation* (+): Wenn primär generalisierte Anfälle und Absenzen zusammen mit centrencephalen Potentialformen vorkommen, oder wenn bei focalen Anfällen ein richtig lokalisierter Herdbefund besteht. *Mäßige Korrelation* (±): Wenn die Übereinstimmung bezüglich Ausbreitung oder Lokalisation der pathologischen Hirnpotentiale unvollkommen ist. *Schlechte Korrelation* (—): Bei deutlicher Diskrepanz von Klinik und EEG. Aus guter und schlechter Korrelation wurde der Quotient gezogen. Unterteilung in Verlaufsperioden wie in Tab. 5 u. 6. Gesonderte Darstellung der wichtigsten Anfallstypen. Vgl. auch Legende in Tab. 4.

Tendenz in derjenigen Tabelle stärker ausgebildet ist, in welcher der wirksame Faktor direkter erfaßt wird. In bezug auf die gänzlich normalisierten Fälle besteht kein gesicherter Unterschied, obwohl das Ansteigen der Prozentzahl im späteren Verlauf eher an die Dauer gebunden scheint. Dies würde zur Erklärung durch den Therapieerfolg wohl passen. Die Abnahme der normalen EEG bei Andauern der klinischen Anfälle ist ein wenig deutlicher mit zunehmendem Alter als mit der längeren Krankheitsdauer. Dies dürfte ein Indiz sein dafür, daß der Reifungsfaktor mitspielt. Allerdings sind die Unterschiede gering und die Verhältnisse kehren sich im Erwachsenenalter um, denn positive EEG-Befunde sind

dann im allgemeinen trotz unveränderter Anfallshäufigkeit immer schwieriger zu erheben. Die klinische Anfallsfreiheit bei hypersynchronem EEG ist in der Beobachtungsperiode 1—3 Jahre nach der 1. Untersuchung relativ häufiger als in der Altersklasse mit dem höchsten Prozentsatz, nämlich mit 9—12 Lebensjahren. Es ist deshalb wahrscheinlich, daß die Beziehung zum Krankheitsstadium direkter ist, als zum Lebensalter. Solche Verhältnisse könnten z. B. dadurch zustande kommen, daß die antikonvulsiven Medikamente in den meisten Fällen die klinischen

Tabelle 8. Korrelation der klinischen und hirnelektrischen Manifestationen nach Alter

Lebensalter		0—4 Jahre	5—8 Jahre	9—12 Jahre	13—15 Jahre
Anfallsform					
Centr.	+	24	43	30	40
	±	15 3:2	11 6:1	13 4:1	8 3:1
	—	15	7	7	12
Focal	+	10	18	21	
	±	12 3:1	23 3:1	12 2:1	
	—	3	6	9	
BNS	+	28	7	9	2
	±	15 5:2	1 7:0	4 3:2	1 2:0
	—	11	0	6	0
Total	+	62	68	60	42
	±	42 2:1	35 5:1	29 3:1	9 7:2
	—	29	13	22	12

Bezeichnungen und weitere Erklärungen wie in Tab. 7

Manifestationen rascher beeinflussen, während die elektroenzephalographischen erst nach einer Zeitspanne von mindestens einem Jahr Zeichen der Beeinflussung aufweisen. Allerdings darf nicht vergessen werden, daß mehr als ein Faktor mitspielen kann.

Die Korrelation zwischen Anfallstypus und Charakter der hirnelektrischen Hypersynchronie wird in Tab. 7 und 8 dargestellt. Die guten Korrelationen werden darin den ausgesprochen schlechten gegenübergestellt und dieses Verhältnis wird dann auf einen einfachen Quotienten reduziert. Die mittelmäßigen Korrelationen, d. h. die unvollständige Übereinstimmung der Symptome, sind in der Verhältniszahl nicht berücksichtigt, aber zur Vervollständigung des Bildes gleichwohl aufgeführt worden. Die klinischen Anfallsformen werden auch einzeln dargestellt.

Die guten Korrelationen nehmen mit der Krankheitsdauer zu (Tab. 7), für die focalen Formen allerdings nicht sehr deutlich. Bei den Kontrollen im 1. Jahr ist die Übereinstimmung am schlechtesten. Dies ist sicher nicht nur eine Funktion des Alters, wie Tab. 8 zeigt. Tatsächlich ist das Verhältnis zwar in der jüngsten Altersgruppe am ungünstigsten, wobei

wieder die focalen Anfälle eine Ausnahme machen; weitaus am besten aber ist es in der 5—8 Jahrgruppe. Die focale Gruppe sticht ferner dadurch hervor, daß im Anfang des Verlaufes bzw. in den jüngeren Altersklassen die mäßigen Korrelationen häufiger vorkommen als die guten, die letzteren also i. G. eine Minderzahl darstellen.

Besprechung der Ergebnisse

Wir möchten die Hauptresultate der 3 Abschnitte nochmals hervorheben und untereinander in Beziehung bringen.

Überraschend ist vor allem, daß bei Krankheitsbeginn im *frühen* Kindesalter die *focalen Anfälle* am meisten zu Remissionen neigen, und damit zu den gutartigsten zu zählen sind, daß aber bei *spätem* Beginn das Gegenteil der Fall ist. Die Dämmerattacken verhalten sich sehr ähnlich, was als Indiz für ihre Verwandtschaft mit den focalen Anfällen i. e. S. aufgefaßt werden kann. Diese letzteren fallen außerdem auf durch die größte Konstanz während der ganzen Dauer des Leidens. Offenbar gilt dies aber nur für die klinischen Manifestationen. Die *epileptogenen Foci* im EEG sind im Gegenteil recht inkonstant. (Daher röhren auch die unverhältnismäßig seltenen guten Korrelationen zwischen Anfallsart und Hirnstrombild und die bekannte Unzuverlässigkeit solcher Herdbefunde im Kindesalter.) Sie ändern sich in zwei Richtungen: Erstens haben sie die Tendenz, ihre Lokalisation zu wechseln oder gleichzeitig auch an anderen Stellen aufzutreten. Dies wird vor allem gefunden bei Kontrolluntersuchungen, die relativ kurz nacheinander stattfinden, und hat dementsprechend weder mit dem Lebensalter noch mit der Krankheitsdauer etwas zu tun. Ein derartiger Focus ist im allgemeinen nicht Ausdruck einer organischen Herdläsion und wird deshalb von ISLER als *funktioneller* Focus bezeichnet. Es kommt freilich auch vor, daß ein Herd von hypersynchronen Potentialen über Jahre konstant lokalisiert bleibt, ohne daß ein grob organischer Prozeß jemals nachweisbar wäre. Eine nicht grob deformierende Läsion (Narbe, Gliose usw.) ist jedoch zu Lebzeiten nie auszuschließen, erst recht nicht, wenn die klinischen Anfälle zum Herdbefund passen.

Die zweite Art der Veränderung eines epileptogenen Focus besteht im allmählichen Überhandnehmen von generalisierten Ausbrüchen. Diese entwickeln sich besonders häufig im Verlauf von 2—3 Jahren nach Krankheitsbeginn, und zwar unabhängig von der Altersklasse. Wir haben bereits die Vermutung ausgesprochen, daß diese Erscheinung eine Folge der wiederholten Anfälle sein könnte. Man kann sich vorstellen, daß dadurch sekundäre Herde im Hirnstamm verursacht werden und daß eine Bahnung für die generalisierten Entladungen zustande kommt. Der Vergleich mit den klinischen Verläufen zeigt wiederum, daß bei ursprünglich focaler Epilepsie manifeste primär generalisierte Anfälle wesentlich

seltener dazu treten als der hirnelektrischen Generalisierungstendenz entsprechen würde. Es bestehen offenbar zum mindesten graduelle Unterschiede. Die Existenz einer kausalen organischen Herdläsion ist in solchen Fällen trotzdem möglich; an Hand unseres Materials ist es uns nicht möglich zu entscheiden, wie oft dies wirklich zutrifft.

Die centrencephalen Epilepsien werden gewöhnlich nach „Petit Mal“- und „Grand Mal“-Epilepsien unterschieden, wobei allerdings das gleichzeitige Auftreten beider Anfallsformen häufig ist. Die generalisierten Krämpfe sind wohl nicht immer centrencephalen Ursprungs, sondern enthalten einige nicht erkannte focal beginnende Anfälle, während unter den Absenzen vielleicht einige verkappte Dämmerattacken („Pseudo-Absenzen“) figurieren. Durch diese unvermeidlichen Fehleinteilungen werden die Korrelationen eventuell etwas verwischt.

Bezüglich Prognose sind die beiden Unterformen weniger verschieden, als wir angenommen hätten. Die reinen „Petit-Mal“-Epilepsien scheinen aber in dieser Beziehung eher ungünstiger zu verlaufen als solche, welche sich nur in großen Anfällen äußern. Das hirnelektrische Korrelat der Absenzen, die spikes and waves, charakterisiert eine Patientengruppe, bei der die anfallsfreien Perioden am seltensten vorkommen. Vergleichen wir diese Resultate mit den von PAAL kürzlich publizierten, dann fällt auf, daß unsere Prognosen schlechter sind. Wir finden wesentlich weniger anfallsfreie Patienten und mehr solche, bei denen generalisierte Anfälle dazu kommen. Man muß sich fragen, ob unser Krankengut, das ja aus der Neurochirurgischen Klinik stammt, eine ungünstige Auslese darstelle, indem Fälle, welche schon im Frühstadium therapiereistent sind, auch im Verlauf refraktär zu bleiben tendieren.

Deutlichere Unterschiede als die Einteilung nach Anfallsformen ergibt jene nach dem Erkrankungsalter. Die mittlere Altersklasse, mit Beginn zwischen 5 und 9 Jahren, neigt am meisten zu Remissionen. Die Zusammengehörigkeit der centrencephalen Anfallstypen zeigt sich auch in der Häufigkeit, mit der sie ineinander übergehen, oder sich gegenseitig ablösen. Die bekannte Erfahrung, daß eine reine Absenz-Epilepsie besonders leicht durch große Anfälle kompliziert wird, kommt auch hier zum Ausdruck. Die Tendenz der klassischen spikes and waves, während des Krankheitsverlaufes in unregelmäßige Wellenmuster überzugehen, bildet das hirnelektrische Korrelat dazu.

Über die Blitz-, Nick- und Salaamkrämpfe können wir wenig Zuverlässiges aussagen. Die relativ gute Prognose bezüglich Anfälle (im Gegensatz zur psychischen Entwicklung!) scheint sich zu bestätigen. Der Übergang der andern Fälle in chronische Epilepsien vom centrencephalen Typ deutet sich in der Entwicklung der EEG-Abnormitäten durch Zunahme der rhythmischen Komponenten an.

Wir müssen noch eine weitere Gegensätzlichkeit zwischen Klinik und EEG herausstellen: Die anfallsfreien Perioden sind wesentlich häufiger, als die dauernden Besserungen des EEG-Befundes. Dies spiegelt sich in der schlechten Korrelation der beiden wider (Tab. 5). Diese Diskrepanz erscheint im 2.—4. Krankheitsjahr bei weitem am ausgeprägtesten. Man erhält den Eindruck, daß die Normalisierung des EEG einige Jahre hinter der klinischen Heilung nachhinkt.

Schlußbetrachtungen

Es ist nicht der Sinn dieser Arbeit, zu bestimmten Schlußfolgerungen zu kommen. Wir wollten im wesentlichen unsere Befunde zur Kenntnis geben, auf die Probleme hinweisen, und Möglichkeiten andeuten, wie ihnen auch mit der klinischen Forschung beizukommen ist. Daß wir nur einen ersten Schritt in dieser Richtung tun konnten, ist klar.

Jeder, der sich vom klinischen und elektroenzephalographischen Standpunkt aus mit der Epilepsie befaßt, kennt die Imponderabilien, die einer Untersuchung wie der vorliegenden anhaften. Wir nennen nur die Un- genauigkeit in der Bestimmung der Anfallsform auf Grund von Angaben anderer. Problematisch ist auch immer die Einteilung der EEG-Abnormitäten, deren verschiedene Arten fließend ineinander übergehen und wohl kaum von 2 Autoren gleich getrennt werden. Diese Tatsachen muß man sich vor Augen halten. Die Korrelationen können nicht zuverlässiger sein, als die zugrundeliegenden Daten. Daneben haben wir uns mit den speziellen Schwierigkeiten auseinanderzusetzen, welche durch die Komplexität der Materie verursacht werden: Man muß annehmen, daß die Veränderungen der klinischen und der hirnelektrischen Symptome, denen wir nachgegangen sind, verschiedenartige Ursachen haben. Diese aus- einanderzuhalten, hat als Fernziel der Untersuchungen zu gelten, das zum Teil noch nicht erreichbar ist. Wir sind lediglich zu gewissen Wahr- scheinlichkeitsschlüssen gekommen, indem wir 2 Arbeitshypothesen zu Hilfe nahmen: erstens diejenige, daß ein Symptom, das einerseits mit dem Lebensalter, anderseits mit der Krankheitsdauer korreliert wird, in erster Linie von demjenigen Faktor abhängt, mit dem die Korrelation stärker ist. Zweitens, daß ein Wechsel im EEG-Befund von einer Unter- suchung zur andern nur insoweit als dauernde Veränderung zu werten ist, als er nach längeren Intervallen häufiger gefunden wird, als nach kürzeren. Wenn man über genügend viele Kontroll-EEG verfügen würde, die innert weniger Tage, womöglich zu verschiedenen Tageszeiten und ohne Medi- kamentenwirkung oder andere zusätzliche Einflüsse aufgenommen worden sind, wäre diese Trennung der zufälligen von den signifikanten Änderungen zuverlässiger. Doch pflegt man das EEG nur bei negativen Resultaten oder bei unklaren Fällen so bald nach dem ersten zu wieder- holten, und gerade bei den typischen Befunden nur ausnahmsweise.

Deshalb müssen wir auch die Kontrollen innerhalb Jahresfrist dazu nehmen, womit der Kontrast zu den längeren Intervallen zweifellos abgeschwächt wird.

Angesichts der vielen Einschränkungen wird man die Genauigkeit der mitgeteilten Zahlen nicht zu hoch einschätzen. Einige Resultate und Zusammenhänge sind aber so eindeutig ausgefallen, daß an ihrer Gültigkeit nicht zu zweifeln ist. Damit hoffen wir zur Kenntnis der Entwicklungstendenzen, denen die epileptischen Manifestationen unterworfen sind, einen Beitrag geleistet zu haben.

Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war, die *Veränderung der klinischen Anfälle und der hirn-elektrischen Abnormitäten im Verlaufe der chronischen Epilepsien* zu untersuchen.

1. Den *Verlauf der klinischen Manifestationen* beobachteten wir an 228 Patienten, die alle *vor dem 16. Altersjahr an Epilepsie erkrankt waren*, und die bei späteren Kontrolluntersuchungen speziell auf diese Fragestellung hin exploriert und untersucht worden waren. Die Hauptresultate waren folgende:

Focale Anfälle mit frühem Krankheitsbeginn neigen häufiger zu Remissionen als centrencephale Formen, spät beginnende focale Anfälle haben dagegen selten Remissionen. Die Dämmerattacken verhalten sich gleich.

Bei den *centrencephalen Epilepsien* (nach PENTFIELD: Primär generalisierte Anfälle und Absenzen) ist die *Prognose in bezug auf Anfallsfreiheit am besten, wenn das Erkrankungsalter zwischen dem 5. u. 9. Jahre liegt.* Fälle mit ausschließlich generalisierten Anfällen verlaufen eher günstiger als jene mit reinen Absenzen. Patienten mit normalem oder generalisiert unspezifisch abnormalem EEG haben die besten Aussichten. Die focalen Anfälle bleiben im allgemeinen während Jahren konstant, nur bei $\frac{1}{4}$ der Patienten machen sie später andern Anfallstypen Platz. Die Dämmerattacken sind noch hartnäckiger, doch gesellen sich später leicht andere epileptische Manifestationen dazu. Die centrencephalen Anfälle bleiben selten während langer Zeit unverändert, auch sie neigen zu kombiniertem Auftreten. Besonders oft werden anfänglich reine Absenzen mit der Zeit durch generalisierte Anfälle kompliziert.

2. Die *Entwicklung der EEG-Abnormitäten* während des Krankheitsverlaufes verfolgten wir an 263 Kindern unter 16 Jahren, die wegen chronischer Epilepsie wenigstens 2, meist mehrere EEG-Untersuchungen hatten. Innerhalb Jahresfrist gefundene Veränderungen wurden den später aufgetretenen gegenübergestellt. Es ergaben sich dabei folgende Befunde:

Im Gegensatz zu den klinisch focalen Anfällen sind die hirnelektrischen epileptogenen Foci recht inkonstant. Wir unterscheiden 2 Arten der

Veränderung: Erstens das Wechseln der Lokalisation, bzw. gleichzeitiges Auftreten anders gelegener Foci, was bei kurz aufeinander folgenden EEG-Kontrollen ebenso oft gefunden wird, wie nach langen Intervallen. Zweitens die Tendenz zum Überhandnehmen von generalisierten hypersynchronen Ausbrüchen, die mit längerer Dauer der Krankheit häufiger werden.

Die typischen spikes and waves neigen dazu, je länger je mehr in unregelmäßige Wellenmuster überzugehen.

Die Hypsarrythmie konnte nur an wenigen Fällen und nicht genügend oft über mehrere Jahre verfolgt werden. Es scheint jedoch, daß sich mit der Zeit zunehmend rhythmische Komponenten einlagern.

3. Bei 256 Patienten aus beiden Untersuchungsreihen wurde noch die *Korrelation zwischen Klinik und EEG* untersucht. Es zeigte sich, daß Epilepsien, welche sich *nur* klinisch oder *nur* im EEG manifestieren, bei längerem Krankheitsverlauf seltener werden, letztere wohl ohne direkten Zusammenhang mit dem Lebensalter.

Die Korrelation zwischen der Art der Anfälle und der EEG-Abnormität ist im Ganzen enttäuschend, am schlechtesten bei den focalen Anfällen. Bei allen andern Anfallstypen nehmen die guten Korrelationen mit der Krankheitsdauer zu.

Bei den hirnelektrischen Manifestationen scheint die Generalisierungstendenz stärker zu sein als bei den klinischen: Epileptogene Foci werden häufiger durch generalisierte hypersynchrone Ausbrüche abgelöst als focale Anfälle durch primär generalisierte.

Die Normalisierung des EEG folgt im allgemeinen erst einige Jahre nach dem Eintritt klinischer Anfallsfreiheit.

Literatur

- GIBBS, F. A.: Electroencephalography in epilepsy. *J. Pediat.* **15**, 749—762 (1939). — GIBBS, E. L., H. W. GILLEN and F. A. GIBBS: Disappearance and migration of epileptic foci in childhood. *Amer. J. Dis. Child.* **88**, 596—603 (1954). — HESS, R., u. TH. NEUHAUS: Das Elektrencephalogramm bei Blitz-, Nick- und Salaamkrämpfen und bei andern Anfallsformen des Kindesalters. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **189**, 37—58 (1952). — PAAL, G.: Katamnestische Untersuchungen und EEG bei Pyknolepsie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **196**, 48—62 (1957).

Priv.-Doz. Dr. RUDOLF HESS, Zürich (Schweiz), Neurochirurg. Univ. Klinik, Elektroencephalographische Station, Kantonsspital