

(Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Königsberg Pr.
[Vorstand: Prof. Dr. *Bostroem*.].)

Die diagnostische Verwertbarkeit einiger Methoden zur Provokation epileptischer Anfälle.

Von
Dr. Hans-Werner Janz,
Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 9. Januar 1937.)

Die Handhabung des Gesetzes zur Verhütung erbkranken Nachwuchses fordert eine Verbesserung der Untersuchungsmethoden, die der diagnostischen Klärung in Fällen von Epilepsieverdacht dienen. Wie die Erfahrung zeigt, ist es oft nicht nur schwierig, die Frage „erbliche oder nichterbliche Fallsucht“ zu beantworten, sondern in vielen Fällen gelingt es erst nach langer Beobachtungszeit oder sogar überhaupt nicht, den Nachweis dafür zu erbringen, ob die im Einzelfall zu beurteilenden Anfälle epileptische sind.

Bei den zur Diagnosenstellung und erbbiologischen Beurteilung in die Klinik eingewiesenen Fällen sind wir bezüglich früherer Anfälle meist auf die Angaben der Kranken selbst, ihrer Angehörigen oder anderer Zeugen angewiesen. Daß diese Schilderungen infolge ungenügender Beobachtung, absichtlicher Fehldarstellung zum Zwecke der Abwendung des Unfruchtbarmachungsverfahrens oder aus anderen Gründen vielfach nicht verwertbar sind, ist bekannt. Gelegentlich muß nach unseren Erfahrungen auch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß es sich bei einer scheinbar für Epilepsie sprechenden Darstellung durch „Zeugen“ um Denunziationen handelt. Verhältnismäßig selten liegen eindeutige Schilderungen der Anfälle durch den behandelnden Arzt vor. Der Klinik, die mit der Klärung der Diagnose betraut wird, erwächst daher die Aufgabe, entweder den Nachweis eines epileptischen Anfalls zu erbringen oder eine Epilepsie mit hinreichender Wahrscheinlichkeit auszuschließen. Denn auch unter Berücksichtigung anderer wichtiger Faktoren (Persönlichkeitsstruktur, Erblichkeitsverhältnisse usw.) stellt der ärztlich beobachtete Anfall naturgemäß das sicherste Kriterium für die Diagnosenstellung dar. Die Tatsache aber, daß in vielen Fällen während der vorgesehenen klinischen Beobachtungszeit keine Spontanfälle auftreten, macht es notwendig, Anfälle zu provozieren.

Da die praktischen Ergebnisse der gebräuchlichen Provokationsmethoden uneinheitlich und vielfach unzureichend sind, soll im folgenden

die Frage behandelt werden, inwieweit diese Methoden auf Grund ihrer pathophysiologischen Bedingungen und ihrer diagnostischen Bedeutung für den klinischen Gebrauch geeignet sind.

Für die Beurteilung der einzelnen Methoden soll der Gesichtspunkt maßgebend sein, ob es mit ihrer Hilfe gelingt, eine Epilepsie nachzuweisen. (Die Differentialdiagnose zwischen der sog. genuinen und der symptomatischen Epilepsie kann in diesem Zusammenhang nicht erörtert werden.)

Hinsichtlich der diagnostischen Verwertbarkeit der Provokationsmethoden gehen wir von folgenden allgemeinen Voraussetzungen aus:

1. Der Provokationsversuch muß in einem möglichst hohen, den Anforderungen der diagnostischen Praxis genügenden Prozentsatz epileptische Anfälle bei Epileptikern hervorrufen.

2. Der provozierte Anfall muß eindeutige Kennzeichen des epileptischen Paroxysmus tragen. Unspezifische, d. h. nicht im engeren Sinne epileptische Erscheinungen (tetanieartige Symptome, einfache vasmotorische Störungen u. a.), die unter dem Einfluß dieser Provokation auftreten, sind zur Sicherung der Diagnose „Epilepsie“ nicht verwertbar.

3. Der Provokationsversuch muß hinreichende Voraussetzungen dafür schaffen, daß der Anfall aus der anlagebedingten oder erworbenen Krampfneigung des Untersuchten heraus ausgelöst wird.

4. Der Versuch ist im Sinne der vorliegenden Fragestellung für diagnostische Zwecke ungeeignet, wenn auch nur die Möglichkeit besteht, daß die Provokation zu einem epileptischen Anfall bei einem nicht Krampfkranken führen könnte.

An einem größeren Untersuchungsmaterial wurden folgende Provokationsmethoden angewandt:

1. die Hyperventilation,
2. der Chloräthylspray,
3. der Cardiazolversuch,
4. Methoden zur Beeinflussung des Ionen- und Wasserhaushalts.

Es kam hierbei zunächst weniger darauf an, eine dieser Methoden im Einzelfall zur Klärung der Diagnose heranzuziehen, als nach Möglichkeit alle vier Methoden in entsprechenden zeitlichen Abständen bei demselben Kranken anzuwenden, um so die Brauchbarkeit der unter gleichen Bedingungen vorgenommenen Provokationen zu prüfen und untereinander zu vergleichen. Bei einem kleinen Teil der Kranken konnte aus äußeren Gründen nur jeweils *eine* Provokation ausgeführt werden. Weiterhin sind mit den Provokationsmethoden, bei denen es notwendig war, die Möglichkeit einer Anfallsauslösung bei Nichてepileptikern zu berücksichtigen, Kontrollversuche an nichてepileptischen Kranken und an Gesunden vorgenommen worden.

I. Hyperventilation.

Der Wert der Hyperventilation für die Epilepsiediagnostik ist seit ihrer Einführung in die Klinik außerordentlich verschieden beurteilt worden. Bei einer Durchsicht der seit der ersten Publikation *Foersters* über die „Hyperventilationsepilepsie“ im Jahre 1924 entstandenen umfangreichen Literatur ergibt sich, daß die Angaben über einen positiven Ausfall der Hyperventilation zwischen 0 und 70% der untersuchten Fälle schwanken. Die bis zum Jahre 1927 veröffentlichten, von *C. Koll* zusammengestellten Prozentzahlen bewegen sich zwischen 4 (*Janota*) und 55,5% (*Foerster*). Seit 1927 ist dieser Zahlenunterschied eher noch größer geworden, wobei auffällt, daß die Veröffentlichungen über negative Ergebnisse der Hyperventilation sich häufen. Nach den in den letzten Jahren vorwiegend von nichtdeutschen Autoren publizierten Untersuchungen ergeben sich für die durch Hyperventilation ausgelösten epileptischen Anfälle folgende Zahlen: *Hendriksen*: 22% (1927), *Jakusin*: 47,8% (1927), *Nyssen*: 15% (1927), *Gomes*: 0% (1930), *Munch-Petersen*: 0% (1931), *Forsberg*: 12%, bei symptomatischer Epilepsie 0% (1931), *Laruelle*: 29% (1932), *Pagniez*: 0% (1933), *Mauro*: 70% (1934), *Skobnikowa*: 0% (1935). Diese für eine pathophysiologisch so gut fundierte Untersuchungsmethode auffallende Verschiedenartigkeit der Ergebnisse ist wohl nicht allein durch die Uneinheitlichkeit des klinischen Materials und durch die nicht selten in einer zu geringen Anzahl der Fälle gelegenen Fehlerquellen zu erklären, sondern muß unseres Erachtens auch in der verschiedenartigen Beurteilung und Verwertung der durch die Hyperventilation ausgelösten Phänomene zu suchen sein. Das, was von fast allen Autoren übereinstimmend festgestellt wird, ist die Auslösbarkeit tetanischer Erscheinungen allein oder in Verbindung mit epileptischen Symptomen in der überwiegenden Zahl der Hyperventilationsproben.

Auch bei den in der hiesigen Klinik in jedem Falle von Epilepsie oder Epilepsieverdacht vorgenommenen Hyperventilationsproben konnten in der Mehrzahl tetanische und vasomotorische Übererregbarkeitserscheinungen ausgelöst werden. In einer Reihe von Kontrolluntersuchungen konnten wir uns jedoch von der Tatsache, auf die schon früher aufmerksam gemacht worden ist (*Rosett, Hendriksen* u. a.) überzeugen, daß tetanische Erscheinungen und funktionelle vasomotorische Störungen auch bei Gesunden durch Hyperventilation hervorgerufen werden können. Im Interesse einer objektiven Wertung dieser Provokationsmethode muß daher streng zwischen den genannten „unspezifischen Reizerscheinungen“ und echten epileptischen Symptomen unterschieden werden. Die Abgrenzung der tetanisch-vasomotorischen von den epileptischen Phänomenen ist in einem Teil der bisherigen Veröffentlichungen offenbar nicht in dem Maße durchgeführt worden, wie es im Sinne einer kritischen Beurteilung des diagnostischen Wertes der

Methode wünschenswert wäre. Ohne Zweifel ist durch diesen Umstand ein Teil der auffallend hohen Prozentzahlen an „positiven“ Ergebnissen der Hyperventilation zu erklären.

Im folgenden sollen die wichtigsten tetanischen und vasomotorischen Erscheinungen, die durch die Hyperventilation ausgelöst werden können, den epileptischen gegenübergestellt werden:

1. Unspezifische Symptome: Parästhesien, Tremor der Extremitäten oder des Rumpfes, Veränderungen der peripheren Durchblutung (Rötung, Blässe oder Blaufärbung der Haut), vermehrte Schweißsekretion, Klagen über Kältegefühl, Schwindel und Müdigkeit, Gähnen, Pfötchenstellung der Hände mit tonusartiger Beuge- seltener Streckstellung der Unterarme, positives *Chvostek'sches Zeichen*, positiver *Trousseau* (sehr selten).

2. Epileptische Symptome: Bewußtseinsstörungen von leichter Bewußtseinstrübung bis zur Bewußtlosigkeit, tonische oder klonische Krämpfe, Schaumaustritt aus dem Mund, Zungenbiß, unwillkürlicher Harn- oder Stuhlabgang, Babinski oder andere Pyramidenzeichen.

Als positiv haben wir den Ausfall der Hyperventilation nur dann gelten lassen, wenn diese zu mindestens einer ganz sicheren oder besser noch zu mehreren der unter 2. genannten Erscheinungen führte. Bei der Abgrenzung der nichtspezifischen Hyperventilationsphänomene von dem epileptischen Syndrom — auf die psychogenen Erscheinungen braucht in diesem Zusammenhang nicht eingegangen zu werden — können hinsichtlich folgender Symptome gewisse Schwierigkeiten entstehen: 1. Pupillenstörungen: Nach unseren Erfahrungen können Pupillenerweiterung und Störungen der Lichtreaktion sowohl bei Epileptikern wie Nichtepileptikern durch die Hyperventilation hervorgerufen werden. Wenn auch die maximale Erweiterung in Verbindung mit Lichtstarre der Pupillen ein Anzeichen des epileptischen Anfalls ist und bei unspezifischen Reaktionen auf die Hyperventilation kaum vorkommt, so ist in der Verlangsamung und mangelhaften Ergiebigkeit der Lichtreaktion mit oder ohne Erweiterung der Pupillen unseres Erachtens kein sicheres Kriterium für die Frage „epileptisch“ oder „unspezifisch“ zu sehen. Da derartige Pupillenstörungen auch ohne gleichzeitige Bewußtseinstrübungen und bei Nichtepileptikern, meist bei Menschen mit einer vegetativen Übererregbarkeit und Labilität vorkommen, liegt es nahe, sie mit der durch die Hyperventilation eintretenden Erregung der vegetativen Zentren, in diesem Falle des sympathischen Systems in Verbindung zu bringen. 2. Bewußtseinsstörungen: Nicht ganz selten konnten wir auch bei Nichtepileptikern Müdigkeit, Gähnen und Schlafneigung während der Hyperventilation beobachten. Es ist selbstverständlich, daß diese Erscheinungen scharf von den echten Bewußtseinsstörungen des epileptischen Anfalls und der epileptischen Äquivalente getrennt werden müssen. Eine Bewußtseinsstörung haben wir nur dann angenommen, wenn die sinnliche Wahrnehmung äußerer Reize und

die Fähigkeit, auf diese zu reagieren, deutlich beeinträchtigt oder aufgehoben war, ein Vorgang, der bei Nichtepileptikern und bei negativem Ausfall des Versuchs an Epileptikern niemals beobachtet werden konnte.

3. Tonische Erscheinungen: Stärkere tetanische Zeichen und andere unspezifisch-motorische Reizerscheinungen können gelegentlich einen echten tonischen Krampf der Extremitätenmuskulatur vortäuschen. Derartige tonusartige Veränderungen unterscheiden sich von einem echten tonischen Beuge- oder Streckkrampf durch das Ausbleiben nachfolgender klonischer Zuckungen und Pyramidenzeichen und vor allem dadurch, daß sie von ausgesprochen tetanischen Symptomen (Pfötchenstellung, *Chvostek*) begleitet sind und durch passive Bewegungen wieder aufgehoben werden können.

Unter Beachtung aller dieser für die diagnostische Verwertbarkeit der Hyperventilation wichtigen Momente haben wir feststellen müssen, daß die Zahl der durch den *Foersterschen* Versuch ausgelösten epileptischen Anfälle verhältnismäßig gering ist. Von den dieser Arbeit zugrunde gelegten 100 Fällen von sicherer Epilepsie waren epileptische Anfälle 10 mal auszulösen. In keinem dieser Fälle war die Anfallsbereitschaft etwa durch Luminal oder andere therapeutische Maßnahmen vorher herabgesetzt worden. Unter Berücksichtigung der Häufigkeit der Spontanfälle, also des Grades der Anfallsbereitschaft bei den untersuchten Epileptikern ergaben sich folgende zahlenmäßige Beziehungen:

Unter „häufigen Anfällen“ sind hier wie auch bei den folgenden Gegenüberstellungen solche verstanden, die einmal in der Woche bis zu mehreren Malen am Tage auftreten, unter „mittlerer Häufigkeit“ ist ein Intervall von 1—3 Anfällen im Monat gemeint; Anfälle, die sich in noch größeren Zeitabständen wiederholen, werden als „selten“ bezeichnet.

Hieraus ist ersichtlich, daß der Prozentsatz der bei mittlerer Anfallshäufigkeit positiven Hyperventilationsversuche etwa der Gesamtzahl der positiven Hyperventilationsergebnisse entspricht. Bemerkenswert erscheint ferner die geringe Zahl der bei seltenen Spontanfällen ausgelösten Hyperventilationskrämpfe. Bei einem der Kranken mit häufigen Spontanfällen (*Jackson-Epilepsie* bei *Lues cerebri*) konnten durch die Hyperventilation jederzeit Anfälle vom Jacksontyp ohne Bewußtseinsstörung provoziert werden. Nach dem Seltenerwerden der Spontanfälle im Laufe der Behandlung waren jedoch auch in diesem Falle keine weiteren Anfälle mehr durch Hyperventilation auslösbar.

Wir haben meist die nach *Foerster* und *Rosett* kombinierte Methode (forcierte Ein- und Ausatmung mit Betonung der Exspiration im Liegen

Tabelle 1. Beziehungen zwischen Häufigkeit der Spontanfälle und den Ergebnissen der Hyperventilation.

Auftreten der Spontanfälle	Zahl der untersuchten Fälle	Davon positiv
Häufig . . .	24	6 = 25%
Mittelhäufig . .	27	3 = 11,1%
Selten . . .	49	1 = 2%

nach den Schlägen eines Metronoms) angewandt und den Versuch bis zu einer Dauer von 25—40 Min. ausgedehnt. Auch andere Variationen dieser Methode konnten die Auslösbarkeit von epileptischen Anfällen nicht steigern, insbesondere hatte die Verbindung der Hyperventilation mit reichlichen Kochsalzgaben (je 8,0—10,0 g) am Abend und 2 bis 3 Stunden vor dem Versuch keinen erkennbaren Einfluß auf die Anfallsbereitschaft und damit auf das Gesamtergebnis der Untersuchungen. Ebensowenig ließen sich Anfälle durch die im Stehen ausgeführte Hyperventilation, bei der eine etwas tiefere Ausatmung erreicht wird, auslösen. Auch eine stärkere Beschleunigung der Atemfrequenz bei gleichem Rhythmus der Atembewegungen, d. h. ohne Betonung der Ausatmung, wie sie von *K. Lázár* angewandt worden ist, führte nicht zu epileptischen Anfällen, eine Feststellung, die durch die humoral-pathologisch begründete Abhängigkeit der Anfallsbereitschaft von einer vermehrten CO_2 -Abgabe, also einer alkaliotischen Stoffwechselrichtung ohne weiteres verständlich ist. Um die CO_2 -Abgabe maximal zu steigern, haben wir in mehreren Fällen die Atmung durch Vorsetzen von Filtern in verschiedener Widerstandsichte stenosiert und gleichzeitig eine intensive Hyperventilation durch Arbeit am Treadermeter hervorgerufen, wie sie für die Bestimmung des Minutenvolumens angewandt worden ist (*Thiel, Herbst, Schellenberg*). Bei diesen Versuchen ergab sich, daß auch nach länger dauernder maximaler Hyperventilation nicht nur keine epileptischen Anfälle ausgelöst werden konnten, sondern daß auch die bei der einfachen Hyperventilation so häufigen tetanisch-vasomotorischen Störungen ausblieben. Dieses Verhalten ist unseres Erachtens nur dadurch zu erklären, daß die durch die erhöhte CO_2 -Abgabe erreichte alkaliotische Stoffwechselverschiebung durch die vermehrte Muskelarbeit kompensiert wird, womit die Bedingungen für eine Anfallsentstehung oder auch nur für das Auftreten tetanischer Symptome wegfallen.

Wenn wir unsere Ergebnisse zusammenfassen, so ergibt sich, daß die Hyperventilation in diagnostischer Hinsicht nicht ganz den Anforderungen der Praxis genügt. Diese Feststellung wird auch noch dadurch gestützt, daß es sich bei den von uns untersuchten Kranken ausschließlich um diagnostisch gesicherte Fälle von Epilepsie handelt. Die Bedeutung der Hyperventilation liegt im wesentlichen auf theoretischem Gebiet, auf dem sie für die Pathogenese der Epilepsie wichtige Anregungen und Erkenntnisse gefördert hat. Wenn die Hyperventilation auch einen „Modellversuch des humoralen Anfallsgeschehens“ (*Georgi*) darstellt, so lassen sich durch sie nur in einem für die Praxis unzureichenden Prozentsatz epileptische Anfälle auslösen, auf deren Nachweis es bei der klinischen Untersuchung ankommt. Schon aus der Tatsache, daß die Hyperventilation in der Mehrzahl der Fälle tetanische Symptome hervorruft, und aus den engen und eindeutigen Beziehungen, die sich aus ihren

humoralen Einflüssen für die Genese der Tetanie ergeben, geht hervor, daß ihre praktische Bedeutung für die pathogenetisch und klinisch andersartige Epilepsie nicht überschätzt werden darf.

II. Chloräthylspray.

1935 hat *Muck* die Anwendung des Chloräthylsprays zur Auslösung von epileptischen Anfällen empfohlen. Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Bedeutung des Adrenalin-Sondenversuchs für die Reizleitung im Sympathicussystem konnte er durch Vereisung der Radialisgegend mit Chloräthyl einen generalisierten epileptischen Anfall bei einer Meningitiskranken auslösen, die vordem niemals Krampfanfälle gehabt hatte. Seine Nachprüfung dieses Zufallsbefundes bei 20 Kranken mit symptomatischer oder genuiner Epilepsie ergab, daß in 6 Fällen noch während oder unmittelbar nach der Chloräthylvereisung epileptische Anfälle oder Absenzen ausgelöst werden konnten. Bei weiteren, zum Teil gemeinsam mit *Baumann* durchgeführten Nachuntersuchungen an 35 Epileptikern konnten 4mal epileptische Erscheinungen in gleicher Weise ausgelöst werden, wobei hervorgehoben wird, daß die Mehrzahl dieser Kranken unter Luminal stand. *Baumann* schloß aus diesen Beobachtungen, daß es sich hier um Fälle von sog. Reflexepilepsie handele. Die Angaben von *Muck* und *Baumann* sind von *Weiß* und *Langsteiner* nachgeprüft worden. *Weiß* hat bei 72 Epileptikern keine epileptischen Anfälle oder Absenzen während oder kurz nach der Vereisung beobachten können. Bei 8 dieser Kranken traten innerhalb von 1—5 Stunden nach dem Chloräthylversuch epileptische Anfälle auf. Auffallend war hierbei, daß 6 von den Kranken, bei denen Anfälle auftraten, unter Luminal standen. Bei einer Kranken, die besonders zur Menstruationszeit an häufigen Anfällen litt, konnten durch Chloräthyl auch während der Menses keine Anfälle ausgelöst werden. Noch ungünstiger sind die Ergebnisse von *Langsteiner*, der bei 58 Epileptikern keinen Anfall mit der Chloräthylmethode auslösen konnte. Selbst im Status epilepticus trat kein Anfall nach der Vereisung auf.

Wir selbst haben das Chloräthylverfahren in 90 Fällen von ausschließlich sicherer Epilepsie angewandt. In keinem dieser Fälle sind kurz oder auch erst mehrere Stunden nach der Vereisung epileptische Anfälle oder Äquivalente aufgetreten. Bei einigen der Kranken hatte sogar zur Zeit des Versuchs eine offensichtlich erhöhte Krampfbereitschaft bestanden, die sich in häufigen Spontanfällen äußerte. Auch in den Fällen von symptomatischer Epilepsie, von denen der oben erwähnte Kranke mit gehäuften *Jackson*-Anfällen bei Lues cerebri hervorgehoben werden soll, konnten wir die Angaben von *Baumann* über deren besondere Ansprechbarkeit auf den Chloräthylspray nicht bestätigen.

Bemerkenswert erscheint uns weiterhin die Tatsache, daß die calorische Reizung der Arteriae radiales keinerlei nachweisbare vasomotorische oder zentral-nervöse Störungen zur Folge hatte, wie sie nach den Angaben von *Muck* und *Baumann* und nach deren Annahme einer Einwirkung auf das sympathische Nervensystem zu erwarten gewesen wären. Außer der lokalen Hautreizung durch den Spray, die sich besonders bei Frauen noch längere Zeit nach dem Versuch subjektiv unangenehm auswirkte, traten nicht die geringsten Veränderungen der peripheren Durchblutung auf. Es konnte weder eine Rötung noch Blässe oder Cyanose beobachtet werden, die dermographische Reaktion veränderte sich durch den Versuch in keinem Fall, der Blutdruck zeigte niemals nennenswerte Schwankungen unter dem Einfluß des Sprays, keiner der Kranken gab auf eingehendes Befragen an, während oder nach dem Versuch irgendwelche Veränderungen seines Befindens bemerkt zu haben. Es traten weder Schwindelerscheinungen, Kopfschmerzen, Kälteempfindungen, Parästhesien noch andere Erscheinungen auf, die als Ausdruck einer zentral-nervösen Reizung hätten gedeutet werden können.

Die Vereisung wurde entsprechend den Angaben von *Muck* an beiden Radialisgegenden vorgenommen, die 30—40 Sek. lang mit Chloräthyl besprüht wurden. Um die calorische Gefäßreizung intensiver und ausgedehnter einwirken zu lassen, haben wir in einer Reihe von Fällen nicht nur die Arteriae radiales, sondern im Anschluß daran auch die Carotisgegend beiderseits in einer Ausdehnung von etwa 5—7 cm vereist. Auch hierdurch ließen sich weder epileptische noch allgemeine zentral-nervöse oder vasomotorische Erscheinungen hervorrufen.

Nach unseren Erfahrungen ist die Chloräthylvereisung ein Verfahren, mit dessen Hilfe epileptische Anfälle *nicht* ausgelöst, daher auch keine diagnostischen Schlüsse gezogen werden können.

Auch in theoretischer Hinsicht erscheint uns die Methode keine Förderung des pathogenetischen Problems der Epilepsie zu versprechen. Im besonderen können wir uns nach dem Ergebnis unserer Versuche nicht davon überzeugen, daß in diesem Verfahren — wie *Baumann* annimmt — ein Argument für die sog. „Reflex-Epilepsie“ zu sehen wäre. Auch eine Abgrenzung der Bedingungen für das Auftreten von epileptischen Erscheinungen bei exogenen Gehirnkrankheiten von den epileptischen Anfällen, die aus vorwiegend endogener Krampfbereitschaft entstehen, ist mit Hilfe des Chloräthylversuchs nicht möglich. Denn eine von *Baumann* angenommene erhöhte Ansprechbarkeit der symptomatischen Formen gegenüber den Fällen von genuiner Epilepsie war nicht nachzuweisen. Wenn nach den Angaben von *Muck* und *Baumann* der Eindruck entsteht, daß die kalorische Beeinflussung umgrenzter peripherer Gefäßbezirke auf dem Wege über den Gefäßsympathicus cerebrale Reizerscheinungen auslösen könnte, so würde diese Annahme

die Auslösbarkeit von epileptischen Erscheinungen bei der genuinen Epilepsie nicht erklären, da hier ungleich verwickeltere Bedingungen für die Anfallsentstehung vorliegen (humorale Störungen, endogen bedingte Faktorengruppen). Selbst wenn man einer mehr mechanisch eingestellten Betrachtungsweise der Pathogenese und Diagnostik der genuinen Epilepsie folgen und das Auftreten epileptischer Erscheinungen durch die Reizung der Arteria radialis erklären wollte, so müßten die Nachuntersuchungen zumindest ergeben haben, daß die Chloräthylreizung „reflektorisch“ allgemein zentral-nervöse oder vasomotorische Störungen hervorruft. Da sich aber derartige, für die Frage der Anfallsgenese beachtenswerte Beziehungen zwischen Gefäßreizung und zentralem vasomotorischen Apparat nicht nachweisen lassen, verlieren auch aus diesem Grunde die Erwartungen ihre Stütze, die an eine Förderung des diagnostischen und pathogenetischen Problems der Epilepsie durch das Chloräthylverfahren geknüpft worden sind.

III. Cardiazolversuch.

Das Cardiazol (Pentamethylentetrazol) ist in die Klinik der Epilepsie ursprünglich als Therapeutikum beim Status epilepticus eingeführt worden, in dem es in kleineren bis mittleren Dosen einen günstigen Einfluß auf die Toxämie haben soll (*Popea, Eustatziu und Jonescu*). Bei der Verwendung hoher Cardiazoldosen bei der Erweckung aus narkotischen Zuständen sind gelegentlich Krampfanfälle beobachtet worden, z. B. bei Hirnoperierten (*Behrend*). Diese aus der Pharmakologie bekannte krampfauslösende Wirkung des Cardiazols wurde von psychiatrischer Seite therapeutisch für die Behandlung der Schizophrenie ausgenutzt (*v. Meduna, L. Krüger*). *V. Meduna* hat z. B. mit einer i. v. gegebenen Dosis von 5—7, höchstens 10 ccm einer 10%igen Lösung bei Schizophrenen generalisierte epileptische Krampfanfälle ausgelöst. Ausgehend von therapeutischen Versuchen und unter Berücksichtigung der Angaben von *Mück* über die Angaben des Chloräthylsprays hat *Schönmehl* das Cardiazol als „diagnostisches Hilfsmittel“ bezeichnet. *Schönmehl* ist der Meinung, daß der mit Dosen von $1/2$ —3 ccm i. v. ausgelöste Cardiazolkampf im Zusammenhang mit „Symptomen, die auf eine psychische Krankheit schließen lassen“, „als diagnostischer Hinweis auf eine Epilepsie zu werten“ sei. Zur Stützung dieser Ansicht führt er 2 Fälle an, in denen die Diagnose Epilepsie mit Hilfe des Cardiazolversuchs gesichert werden konnte: 1. Ein Kranke mit „Verstimmungszuständen“ und „nicht typischen epileptischen Anfällen“, der nach 3 ccm Cardiazol einen Anfall bekam, „wie man ihn auch früher bei ihm beobachten konnte“ (also offenbar nicht typisch epileptisch); nach dem Anfall sei der Kranke nicht mehr wie vorher gereizt und mißgestimmt gewesen. Bei dem 2. Fall handelt es sich um einen schwer belasteten Schwachsinnigen mit Erregungs- und Dämmerzuständen, bei dem im Dämmer-

zustand nach 2 ccm Cardiazol ein epileptischer Anfall auftrat, dem eine Besserung des psychischen Zustandes folgte.

Vor kurzem hat *Langelüddeke* die Cardiazolkrämpfe auf Grund von Versuchen an 14 Kranken mit genuiner und 3 Kranken mit symptomatischer Epilepsie als differentialdiagnostisch verwertbar bezeichnet. Der Verlauf der Cardiazolkrämpfe entspräche dem der Spontanfälle. Auffallend bei diesen Ergebnissen erscheint uns die Tatsache, daß gerade die Fälle von schwerster Epilepsie mit sehr häufigen Anfällen nicht auf Cardiazol reagiert haben. *Langelüddeke* hat weiter gefunden, daß mit Cardiazol „wahrscheinlich bei allen organischen Erkrankungen und bei Schizophrenie“ Krämpfe ausgelöst werden können. Hingegen seien bei Kranken „ohne nachweisbare Krampfbereitschaft“ (Psychopathie, Schwachsinn, manisch-depressives Irresein) mit der durchweg angewandten Dosis von 3 ccm i. v. keine Krämpfe auszulösen gewesen.

Vor kurzem hat *Stern* einen Fall von zunächst fraglicher Epilepsie veröffentlicht, in dem er mit 2 ccm Cardiazol i. v. einen Anfall ausgelöst hat und damit die Diagnose Epilepsie gesichert zu haben glaubt.

Unsere eigenen Erfahrungen stützen sich auf die Anwendung des Cardiazolversuchs in 33 Fällen und auf 37 Kontrolluntersuchungen. Bei 25 der 33 Kranken bestand eine nach Anamnese, Anfallsbeobachtung und psychischem Befund sichere Epilepsie. Bei den anderen 8 war die Diagnose nicht hinreichend gesichert, da Anfälle bisher nicht ärztlich beobachtet worden waren und eindeutige Zeichen einer Epilepsie fehlten. Wir haben diese Fälle als epilepsieverdächtig bezeichnet. 6 der diagnostisch klaren Fälle von Epilepsie gehörten zur symptomatischen Form.

Der Cardiazolversuch war bei 18 der 33 Epilepsiekranken und -verdächtigen, also in 54,6% positiv, d. h. nach der intravenösen Injektion trat innerhalb eines Zeitraumes von 20 Sek. bis 1 Min. ein epileptischer Anfall auf.

Dem provozierten Anfall pflegt eine motorische Unruhe mit starken vasomotorischen Störungen voranzugehen, die sich subjektiv in recht drastischen Erscheinungen auswirkt. Die Patienten klagen meist noch während oder am Schluß der Injektion über Schwindel, „dumpfes Gefühl im Kopf“, „Schwarzwerden und Flimmern vor den Augen“, Hitze- und Kälteempfindungen im Gesicht und im ganzen Körper, sie frieren bisweilen so stark, daß es zu schüttelfrostartigen Bildern kommt, vielfach treten Affektregungen der Angst auf, die sich unter dem Einfluß der körperlichen Mißempfindungen verstärken und mit einer rasch zunehmenden Verwirrtheit den eigentlichen Krampfanfall einleiten. Halluzinationen wurden in keinem Fall beobachtet. Nach allem entsprechen die Prodromalien des Cardiazolanfalls nur zum geringen Teil dem Bilde der „Aura“ des epileptischen Spontanfalls. Es ist vielmehr ein aus vasomotorischen bzw. affektiven Erscheinungen und Bewußtseinsstörungen gemischter Symptomenkomplex, der ein anderes Bild

bietet als das Stadium vor dem Auftreten eines nicht künstlich provozierten Anfalls.

Auch mit epileptischen Äquivalenten stimmen die provozierten Prodromalien im allgemeinen nicht überein.

Der durch Cardiazol ausgelöste Krampfanfall selbst bietet die klassischen Symptome des großen epileptischen Anfalls. Häufig kommt Zungenbiß, Einnässen, Erektion vor. Samenabgang ist bei den von uns Untersuchten nicht eingetreten.

Die Frage, ob der Cardiazolanfall dem Typ der Spontananfälle des Epileptikers entspricht, ist auf Grund unserer Untersuchungen nicht eindeutig zu beantworten. Bei einem Teil der Fälle von genuiner Epilepsie blieb wohl der Charakter des Spontananfalls bei den durch Cardiazol ausgelösten epileptischen Erscheinungen im wesentlichen gewahrt. Auffallend war jedoch, daß die Krampferscheinungen auch in den Fällen, in denen eine erworbene fokale Gehirnerkrankung auf Grund der Anamnese, des neurologischen und encephalographischen Befundes ausgeschlossen werden konnte, häufig vorwiegend einseitig und mit einer Déviation conjuguée verbunden waren. Auf der anderen Seite löste die Cardiazolinjektion bei dem oben erwähnten Kranken mit gehäuften rechtsseitigen *Jackson*-Anfällen wohl auch rechtsseitige Krampferscheinungen aus, führte aber zu Bewußtlosigkeit, die bei den Spontananfällen dieses Epileptikers nie aufgetreten war. Hier stellte also der Cardiazolanfall ein epileptisches Erscheinungsbild dar, das sich in einem wesentlichen Faktor von dem des natürlichen Anfalls unterschied. In den anderen Fällen von symptomatischer Epilepsie konnte über die Beziehungen zwischen Spontan- und Cardiazolanfall nichts Bestimmtes gesagt werden, da über den Typus der Spontananfälle nur anamnestische, und zwar unverwertbare Angaben vorlagen.

Dem Cardiazolanfall folgt gewöhnlich ein Schlafzustand von 5 bis 10 Min. Dauer und danach eine sich allmählich zurückbildende Somnolenz und Schwerbesinnlichkeit, wie sie auch im postparoxysmalen Stadium des Spontananfalls zu beobachten ist. Die Amnesie für den Anfall erstreckt sich gewöhnlich etwa bis zu dem Eintritt der Krampferscheinungen. Zu erwähnen ist noch, daß die von *Schönmehl* beobachtete euphorisierende Wirkung und ein günstiger Einfluß des Cardiazolversuchs auf die epileptischen Wesensveränderungen in keinem der von uns untersuchten Fälle eingetreten ist. Gelegentlich bestanden sogar nach dem Anfall noch mehrere Stunden hindurch Verwirrtheits- und motorische Unruheerscheinungen fort.

Im folgenden soll auf die für die klinische Verwertbarkeit des Cardiazolversuchs wichtige Frage eingegangen werden, von welchen Faktoren die positiven Ergebnisse dieser Provokationsmethode abhängen. Zunächst die Dosierung: *Schönmehl* glaubt aus den Tierversuchen der Pharmakologen schließen zu können, daß die krampfauslösende Cardiazoldosis

bei gesunden Menschen 10 ccm i. v. betrage. Auf Grund seiner nicht zahlenmäßig belegten Untersuchungen hat er weiter angenommen, daß bei „Krampfbereitschaft“, also bei Epileptikern, bereits mit einer Dosis von $1\frac{1}{2}$ —3 ccm Cardiazol Anfälle hervorgerufen werden können. *Lange-lüddecke* hat nach den Angaben von *L. Krüger* Dosen von 3 ccm i. v. zur Provokation verwandt.

Wir selbst haben verschiedene hohe Dosen gewählt, um eine gewisse Vergleichsmöglichkeit für den Einfluß der Dosierungshöhe auf die Anfallsauslösung zu gewinnen. Dabei hat sich ergeben, daß mit einer Dosis von 3 ccm in 7 Fällen von sicherer Epilepsie Anfälle ausgelöst werden konnten, in 9 diagnostisch ebenfalls gesicherten Fällen dagegen nicht. Mit einer Dosis von 5 ccm wurden bei 5 Epileptikern Krampfanfälle ausgelöst, bei 3 jedoch nicht. Die Dosis von 6 ccm löste bei einem Epileptiker einen Anfall aus.

Tabelle 2.
Cardiazoldosierung bei
sicherer Epilepsie.

Intravenös ccm	Positiv	Negativ
3	7	9
5	5	3
6	1	0

Bestimmte Schlüsse für die krampfauslösende Dosis bei Epileptikern lassen sich aus diesen zahlenmäßig geringen Untersuchungen kaum ziehen. Jedoch würde auch ein umfangreicheres Untersuchungsmaterial im Hinblick auf das Ergebnis der unten zu besprechenden Kontrollversuche kaum sicherere Folgerungen hinsichtlich der Dosierungsfrage zulassen. Immerhin läßt sich nach den vorstehenden Ergebnissen sagen, daß durchaus nicht alle Fälle von sicherer Epilepsie, in denen also eine „Krampfbereitschaft“ angenommen werden muß, auf die als diagnostische Grenzdosis angesehene Menge von 3 ccm Cardiazol mit einem Krampfanfall reagieren. Selbst bei höherer Dosierung (5 ccm) traten nur bei 5 von 8 Krampfkranken Anfälle auf. Jedenfalls erscheint die Dosierungsgrenze von 3 ccm recht willkürlich gewählt¹. Es dürfte überhaupt schwer, wenn nicht unmöglich sein, auf empirischem Wege eine bestimmte Cardiazoldosis zu finden, die bei Epileptikern mit genügender Wahrscheinlichkeit einen Krampfanfall auszulösen vermag, solange die biologischen Schwankungen der Krampfbereitschaft, von denen die Auslösbarkeit des Anfalls abhängt, nicht erfaßt werden können.

Als ein weiterer, für die Auslösbarkeit der Anfälle wichtiger Faktor ist noch die Häufigkeit der Spontananfälle zur Zeit des Versuches zu nennen. Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, ergibt sich für den Zusammenhang zwischen Anfallshäufigkeit und Anfallsauslösung folgendes: Von 7 Kranken mit häufigen Anfällen reagierten 4 positiv, 3 negativ auf den Versuch, von 9 Epileptikern mit mittlerer Anfallshäufigkeit bekamen 6 einen Cardiazolanfall, 3 hingegen nicht. Bei

¹ Eine Dosierung des Cardiazols nach dem Körpergewicht ist beim Menschen nicht durchführbar.

9 Kranken mit seltenen Anfällen konnten in 4 Fällen Cardiazolkrämpfe ausgelöst werden, in 5 Fällen nicht.

Es handelt sich hierbei ebenfalls ausschließlich um Fälle von sicherer Epilepsie (die Einzeldosierungen, die sich zwischen 3 und 5 ccm bewegten, sind in diesem Zusammenhang der Vereinfachung wegen nicht aufgeführt worden). Aus diesen Zahlen ist zu ersehen, daß die Häufigkeit der Spontanfälle offenbar in keinem engeren Zusammenhang mit der künstlichen Auslösbarkeit von Krampfanfällen durch Cardiazol zu stehen scheint.

Die Frage, ob Kranke mit symptomatischer oder solche mit genuiner Epilepsie leichter auf den Cardiazolversuch ansprechen, kann nicht eindeutig beantwortet werden, da nur 6 Kranke mit symptomatischer Epilepsie zu den Versuchen herangezogen werden konnten. Von diesen reagierten 4 positiv, 2 negativ.

Als unerheblich für das Ergebnis der Versuche erwies sich ferner die diagnostische Lage des einzelnen Falles. Von den 8 Fällen, in denen nur Verdacht auf Epilepsie auf Grund der Anamnese bestand, reagierten 5 positiv, 3 negativ auf den Versuch. Aus dem unten angeführten Ergebnis der Kontrollversuche wird es deutlich werden, daß die in diesen Fällen ausgelösten Krämpfe nicht zur Stützung der Diagnose verwertet werden konnten. Unter Berücksichtigung der Dosierungshöhe ergeben sich für diese Fälle folgende Zahlen:

Endlich ließen sich auch keinerlei verwertbare Beziehungen zwischen Alter, Konstitution, vasomotorischer Reaktionsart und den Versuchsergebnissen erkennen.

Die im Vergleich zu anderen Provokationsmethoden auffallende Häufigkeit der positiven Ergebnisse auch in Fällen von fraglicher Epilepsie, machte Kontrollversuche mit Cardiazolinjektionen an Nicht-epileptikern erforderlich. Der Cardiazolversuch wurde bei 38 Nicht-epileptikern angewandt. Von diesen reagierten 14 positiv, d. h. mit epileptischen Anfällen, 24 negativ auf die Injektion. Im einzelnen stellen sich die Ergebnisse bei den verschiedenen Gruppen von Nichtepileptikern folgendermaßen dar (siehe Tabelle 5 S. 280).

An diesen Ergebnissen fällt zunächst der hohe Prozentsatz von Schwachsinnigen auf, bei denen die Cardiazolinjektion zu einem Anfall geführt hat. Im Gegensatz zu den Beobachtungen *Langelüddekes*, die

Tabelle 3. Beziehungen zwischen Häufigkeit der Spontanfälle und Ergebnissen des Cardiazolversuches bei sicherer Epilepsie.

Auftreten der Spontanfälle	Zahl der Fälle	Davon	
		positiv	negativ
Häufig	7	4	3
Mittelhäufig . .	9	6	3
Selten	9	4	5

Tabelle 4.
Cardiazoldosierung bei fraglicher Epilepsie.

Intravenös ccm	Positiv	Negativ
1	1	0
3	3	1
4	0	1
5	1	1

sich auf Cardiazolversuche an 7 Imbezillen stützen, muß nach unseren Erfahrungen gerade bei Schwachsinnigen eine besondere Empfindlichkeit des Gehirns gegenüber dem Krampfgift und eine Neigung zur Krampfreaktion bestehen, die zumindest nicht geringer zu sein scheint

Tabelle 5. Cardiazol-Kontrollversuche an Nichtepileptikern.

Diagnose	Zahl der Fälle	Positiv
Schwach- sinn (Imbecill)	5 9	4 5
Psychopathie . . .	7	3
Gesunde . . .	4	0
Schizophrenie . . .	12	2
Paralyse . . .	1	0
Insgesamt	38	14 = 36,9 %

als die der Epileptiker. Diese Übereinstimmung in der Krampfempfänglichkeit bei Epileptikern ist immerhin auffällig und bedarf einer weiteren Nachprüfung. Was die Schizophrenen betrifft, so ist die Meinung *Lange-lüddekes*, bei ihnen bestehende ebenfalls eine Krampfbereitschaft,

nicht von der Hand zu weisen. Jedoch haben wir nur bei 2 der 12 Schizophrenen epileptische Anfälle auslösen können. Die Krampfneigung der Schizophrenen scheint demnach bei weitem nicht so ausgesprochen zu sein wie die der Schwachsinnigen.

Am wichtigsten erscheint aber die Tatsache, daß auch bei Psychopathen, die keinerlei neurologische Störungen, keine epileptischen Wesenszüge und keine Anhaltspunkte für eine erbliche Belastung mit Epilepsie aufwiesen, epileptische Anfälle unter dem Einfluß der Cardiazolinjektion auftraten. Als einzige Besonderheiten, die vielleicht die Krampfreaktion bei diesen Psychopathen begünstigt haben könnten, sind zu erwähnen: in einem Fall eine kongenitale Lues, die jedoch zu keinerlei nachweisbaren Organveränderungen geführt hatte, im 2. Fall Alkoholabusus, ebenfalls ohne körperliche oder psychische Störungen, und bei dem 3. Psychopathen eine Vasolabilität, die sich vornehmlich in Form von Blutdrucksschwankungen äußerte.

Der Typ, der bei den Nichtepileptikern ausgelösten Krampfanfälle entspricht im wesentlichen dem der Cardiazolkrämpfe bei Epileptikern.

Tabelle 6. Cardiazoldosierung und Anfallsauslösung bei Nicht-epileptikern.

Intravenös ccm	Positiv	Negativ	Zahl der Fälle
2	0	1	1
3	4	7	11
4	0	2	2
5	7	10	17
5,5-6	3	4	7

Unter Berücksichtigung der Dosierung, die sich zwischen 2 und 6 ccm bewegte, stellen sich die Ergebnisse der Kontrollversuche folgendermaßen dar (siehe nebenstehende Tabelle 6).

Die Gesamtzahl der Kontrolluntersuchungen ist nicht weiter erhöht worden, weil ein Teil der Untersuchten auf den recht drastischen Cardiazoleffekt psychisch insofern ungünstig reagierte, als nach dem Krampfanfall oder auch ohne einen solchen verschiedenartige Verstimmungs- und Verwirrtheitszustände oder psychogene Reaktionen

sich auf Cardiazolversuche an 7 Imbezillen stützen, muß nach unseren Erfahrungen gerade bei Schwachsinnigen eine besondere Empfindlichkeit des Gehirns gegenüber dem Krampfgift und eine Neigung zur Krampfreaktion bestehen, die zumindest nicht geringer zu sein scheint als die der Epileptiker. Diese Übereinstimmung in der Krampfempfänglichkeit bei Epileptikern ist immerhin auffällig und bedarf einer weiteren Nachprüfung. Was die Schizophrenen betrifft, so ist die Meinung *Lange-lüddekes*, bei ihnen bestehende ebenfalls eine Krampfbereitschaft,

auftraten, die diese Untersuchungsart bei den anderen Kranken rasch in Mißkredit setzten.

Der Häufigkeit positiver Reaktionen auf den Cardiazolversuch bei Epileptikern steht somit die Tatsache gegenüber, daß auch bei einem erheblichen Prozentsatz von Nichtepileptikern epileptische Anfälle durch die Cardiazolinjektion ausgelöst werden. Grundsätzlich ist hierzu zu sagen, daß eine Untersuchungsmethode, durch die gleichartige Reaktionen nicht nur bei der in Frage stehenden Krankheit sondern auch bei anderen Erkrankungen, sogar bei Nichtkranken ausgelöst werden, für klinisch-diagnostische Zwecke nicht brauchbar sein kann. Dieses gilt nach unseren Erfahrungen auch für den Cardiazolversuch. Jedenfalls müssen wir im Gegensatz zu *Schönmehl* und *Langelüddeke* feststellen, daß es mit Hilfe des Cardiazolversuchs nicht möglich ist, nachzuweisen, ob es sich im Einzelfall um eine Epilepsie handelt. Selbst als Hilfsfaktor zur Sicherung einer unklaren Diagnose kann die Cardiazolmethode nicht verwertet werden. Eine annähernd sichere Bestimmung der Krampfschwelle beim Menschen, die eine diagnostische Verwertung des Cardiazolanfalls erlauben würde, erscheint nach der erheblichen Schwankungsbreite in der Cardiazolempfindlichkeit bei Epileptikern, Nicht-epileptikern und Gesunden kaum möglich. Als Beweis für diese Feststellung dient unseres Erachtens allein schon die Tatsache, daß z. B. bei Epileptikern mit 5 ccm Cardiazol keine Krampfanfälle ausgelöst zu werden brauchen, während Psychopathen ohne organische Störungen bereits auf die Injektion von 3 ccm Cardiazol mit epileptischen Anfällen reagieren können. Eine rechnerische Übertragung der krampfmachenden Cardiazoldosis vom Tierversuch auf den Menschen, wie *Schönmehl* sie offenbar vorgenommen hat, ist mit Rücksicht auf die völlig andersartige Reaktionsweise bei Mensch und Tier nicht angängig.

Schließlich muß noch hervorgehoben werden, daß dem Cardiazol als Provokationsmittel keine wesentliche Bedeutung für das pathogenetische Problem der Epilepsie zukommt, da es als Krampfgift unter Umgehung der für die Entstehung des epileptischen Anfalles notwendigen humoralen Vorgänge unmittelbar auf die Krampfzentren einwirkt. Das Cardiazol gehört mit den anderen, zum Teil auch in der Epilepsiediagnostik verwandten Krampfgiften (Campher, Strychnin, Picrotoxin usw.) klinisch gesehen zu der Gruppe der Provokationsmittel, die in ihrer Wirkungsweise dem natürlichen Anfallsgeschehen nicht Rechnung tragen. Denn es kann schon in mittleren Dosen eine künstliche Krampfneigung bei Menschen erzeugen, die weder eine „genuine“ noch eine „erworben“ Krampfbereitschaft im Sinne der Epilepsie haben. Damit entbehrt der Cardiazolversuch der erforderlichen Voraussetzungen für eine Klärung der mit den pathogenetischen Vorgängen eng verbundenen diagnostischen Schwierigkeiten in der Epilepsiefrage. Selbst wenn man die Zahl der Cardiazolversuche an Epileptikern erhöhen wollte, so könnte das

entsprechende Ergebnis unseres Erachtens nichts an der Tatsache ändern, daß das Cardiazolverfahren sich aus grundsätzlichen Erwägungen und auf Grund der Versuchsergebnisse nicht zu einem Hilfsmittel in der Epilepsiediagnostik eignet.

IV. Methoden zur Beeinflussung des Ionen- und Wasserhaushalts.

Bereits zu einer Zeit, in der die pathogenetische Forschung auf dem Gebiete der Epilepsie vorwiegend morphologisch eingestellt war, findet sich unter den ersten humoral- und stoffwechselphysiologischen Untersuchungen die Beobachtung von *Allers* und *Rohde*, daß dem epileptischen Anfall eine Zunahme des Körpergewichts vorangehe und ein Gewichtsabfall folge. Die Annahme dieser Untersucher, daß es sich hierbei um eine präparoxysmale Wasserretention und andererseits um eine vermehrte Flüssigkeitsausscheidung nach dem Anfall handele, wurde später von *Frisch*, *Walter* und *Weinberger* bestätigt und in Zusammenhang mit den Änderungen des Quellungszustandes der Gewebe und damit der Erregbarkeit des Zentralnervensystems gebracht. *Frisch* wies nach, daß die Störungen des Wasser- und Chloridhaushalts beim Epileptiker nicht auf renalen Funktionsstörungen beruhen und bezeichnete im Jahre 1922 die Darlegung dieser extrarenalen Wasserhaushaltsstörungen als eine „Erörterung, die uns dem Kernpunkt der epileptischen Stoffwechselstörung am nächsten bringt“. Jedoch wurden bei den weiteren Bemühungen, die Pathogenese des epileptischen Anfalls zu klären, die Störungen des Wasserhaushalts noch lange Zeit kaum berücksichtigt. In den Arbeiten von *Foerster* und *Georgi* aus dem Jahre 1926 werden unter den Faktoren, die geeignet sind, die Anfallsauslösung zu begünstigen, wohl anorganische und organische Gifte, ionale Verschiebungen, hormonale Einflüsse genannt, nicht aber die Wasserretention. Erst in den letzten Jahren ist der Bedeutung des Wasserhaushalts für die Pathogenese des epileptischen Anfalls größere Aufmerksamkeit geschenkt worden. Den Anstoß hierzu haben wohl die Erfolge *McQuarries* und anderer Amerikaner mit der Dehydratationstherapie (1929) und *Clemmesens* mit der von dem gleichen Prinzip ausgehenden Inanitionsbehandlung der Epilepsie gegeben. *McQuarrie* hat ein Seltenerwerden der Anfälle nach vermehrter Wasserausscheidung und umgekehrt eine Häufung der Anfälle nach Flüssigkeitsretention beobachtet. Seine Angaben sind von *Temple Fay*, *Clemmesen*, *Teglbaerg* u. a. bestätigt worden. Hingegen haben sich andere Autoren (*Cameron*, *Fetterman* und *Kumin*, *Hartenberg*, *Santangelo*, *Wilson* und *Limberger*) diesen Feststellungen nicht angeschlossen.

Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang noch, daß nach *Baar* und *Bratusch-Marrain* auch zwischen dem Wasserhaushalt und der Tetanie ähnliche Beziehungen bestehen sollen wie bei der Epilepsie. Diese Autoren geben an, daß tetanische Erscheinungen bei Wasserretention häufiger,

bei Wasserverlust dagegen seltener werden. Hierauf wird bei der Erörterung unserer eigenen Versuche noch kurz zurückzukommen sein.

McQuarrie hat die Zusammenhänge zwischen Wasserhaushalt und Anfallsbereitschaft, die er als bedeutungsvoll für die Genese des epileptischen Anfalls ansieht, nicht nur theoretisch sondern auch diagnostisch ausgewertet. Aus dem Nachweis einer vermehrten Kaliumausscheidung bei erhöhter Krampfbereitschaft und vor Spontananfällen folgern er und seine Mitarbeiter, daß vor dem Anfall ein gesteigerter Flüssigkeits- und Elektrolytaustausch zwischen Blut und Gewebe stattfindet (das aus Zellen und Gewebe stammende Kalium tritt in der präparoxysmalen Periode ins Blut über). *McQuarrie* und seine Mitarbeiter sehen hierin eine Stütze der These von der Permeabilitätssteigerung der Zellmembran und Quellung des Zellkolloids als eines wesentlichen Faktors für das Zustandekommen eines epileptischen Anfalls. Diese Ansicht erscheint auch deshalb überzeugend, weil sie mit den Ergebnissen der zellphysiologischen Untersuchungen *Höbers* übereinstimmt, auf die auch *Engel* in diesem Zusammenhang hinweist (Erregbarkeitssteigerung der Zelle durch kolloidale Zustandsänderung und Steigerung der Permeabilität).

Die diesen Anschauungen experimentell entsprechenden und für die Auslösung des epileptischen Anfalls wichtigen Bedingungen schafft nach *McQuarrie*, *Engel* und *Ziegler* der sog. Pitressintest, die antidiuretische Wirkung des Hypophysenhinterlappenhormons in Verbindung mit vermehrter Flüssigkeitszufuhr. *McQuarrie* hat den Test zur Anfallsprovokation bei Kindern mit Erfolg angewandt und *Engel* berichtet über eine Kranke mit seltenen Anfällen, bei der auf diese Weise „mit experimenteller Sicherheit“ epileptische Anfälle und Petitmal-Zustände ausgelöst werden konnten. Die diagnostische Bedeutung des Pitressintests ist in erster Linie von *Stubbe Teglbaerg* nachgeprüft worden, der auch in physiologischen und chemischen Bilanzuntersuchungen die Ergebnisse *McQuarries* über den Einfluß des Wasserhaushalts auf die Anfallsauslösung bestätigen konnte. 1935 hat er mitgeteilt, daß er in 6 von 16 epilepsieverdächtigen Fällen mit dem Pitressintest epileptische Anfälle ausgelöst habe. In seiner Monographie über „Epilepsie und Wasserhaushalt“ führt er 4 Kranke mit seltenen Anfällen an, denen 8 Tage lang 2500—3000 ccm Flüssigkeit täglich, am 7. Tage 3mal 0,5 ccm Pitressin, am 8. und 9. Tage je 3mal 1 ccm Pitressin und am letzten Tage insgesamt 5000 ccm Flüssigkeit verabfolgt wurden. Einer dieser Kranken bekam daraufhin 2 epileptische Absenzen, bei einem anderen traten „myoklonische Spasmen“ der rechten Hand und des rechten Armes auf, der 3. hatte eine „psychische Aura“, aber keinen echten Anfall, und der 4. Patient erlitt 2 typische epileptische Absenzen und 3 schwere epileptische Anfälle. Von 3 weiteren Epileptikern reagierte nur einer mit 2 Anfällen auf die Zufuhr von 19 (!) 1 Flüssigkeit und 2 Pitressin-

injektionen. *Teglbjaerg* sieht hierin einen Beweis dafür, daß die Epileptiker auf die gleiche Störung des Wasserhaushalts verschieden reagieren, und daß diese Methode wie alle anderen keine epileptischen Anfälle hervorruft, wenn der Untersuchte nicht „liable to seizures“ ist. *Stefanacci* hat den Wasserstoß mit Hypophysenhinterlappenhormon in 42 Fällen angewandt und in 10% epileptische Anfälle provoziert. *Daneo* gibt an, mit dem gleichen Prinzip (500 ccm Flüssigkeit nüchtern + Hypophysenhinterlappenhormon) in 41,2% von 63 Fällen Anfälle ausgelöst zu haben. *Platania* hat die Methode bei 18 Epileptikern geprüft und mit dem Totalextrakt des Hypophysenhinterlappens „Serono“ in 7, mit Tonephin in 10 Fällen epileptische Erscheinungen provoziert. *Arinstein* hat mit „3—4 Glas Wasser und einer Tonephininjektion“ bei einem Epileptiker einen Anfall hervorrufen können.

Von deutscher Seite liegen bisher an Hand eines größeren Untersuchungsmaterials keine Veröffentlichungen über die diagnostische Verwertbarkeit dieser Methode vor.

Bei unseren Provokationsversuchen sind wir von der Überlegung ausgegangen, daß es gelingen müsse, durch eine möglichst intensive Einwirkung auf die humoralen Vorgänge Bedingungen zu schaffen, die denen des Stadiums vor dem Spontananfall wenigstens in bezug auf einige wichtige Faktoren ähnlich sind. Da mit einem derartigen „Modellversuch“ immer nur ein Teil des Komplexes anfallsbegünstigender Faktoren erfaßt werden kann, haben wir als einen der wichtigsten und gleichzeitig experimentell am leichtesten beeinflußbaren den Wasserhaushalt angesehen. Als unterstützenden Faktor haben wir den Einfluß der Verschiebungen des Säurebasenhaushalts auf das Zentralnervensystem auszunutzen versucht. Denn einmal ist es nach den Versuchen von *W. Jacobi* bekannt, daß eine CO_2 -Verminderung („Alkalose“) eine Konstriktion der Piagefäße und gleichzeitig eine erhöhte Erregbarkeit der motorischen Zentren zur Folge hat. Dieser gefäßverengernde und erregbarkeitssteigernde Einfluß der alkalotischen Stoffwechselrichtung konnte auch von einer Reihe anderer Untersucher nachgewiesen werden (*Wolff* und *Lennox*, *Atzler* und *Lehmann*, *de Finis*, *Martino* u. a.). Weiterhin beeinflußt aber auch die Verschiebung des Säure-Basengleichgewichts den Wasserhaushalt derart, daß eine Azidose den Wasserverlust, Alkalose dagegen die Wasserretention begünstigt (*Hoff*, *McQuarrie*, *Vollmer*). Durch eine intensive Alkalisierung müßte demnach der Effekt, den wir durch die anderen Maßnahmen zur Wasserretention erreichen wollen, verstärkt werden. Um diesen antidiuretischen und erregbarkeitssteigernden Einfluß der Alkalisierung auszunutzen, haben wir die Kranken 3—4 Tage vor der eigentlichen Provokation mit einer an basischen Stoffen reichen Kost, zum Teil mit einem Zusatz von 3mal 3 g Natr. bicarb.

täglich ernährt. Selbstverständlich läßt sich der Einfluß dieser Alkalisierung auf die Anfallsauslösung nicht von dem der anderen Maßnahmen zur Wasserretention abgrenzen und daher auch in den Provokationsergebnissen nicht zahlenmäßig ausdrücken.

Bevor wir mit den Provokationsversuchen mittels forcierter Wasserzufuhr und -retention begannen, haben wir versucht, die osmotische Regulation durch hypertonische Lösungen abrupt zu stören und auf diesem Wege Bedingungen für die Anfallsauslösung zu schaffen. Über diese Methode als Provokationsmittel zu diagnostischen Zwecken ist unseres Wissens bisher im Schrifttum nicht berichtet worden. Im Rahmen pathogenetischer Studien wurde sie von *Mainzer*, *Vollmer* und *Teglbaerg* angewandt. *Mainzer* z. B. schließt aus einem Fall, in dem er mit einer 10%igen Kochsalzlösung einen epileptischen Anfall ausgelöst hat, daß die Wirkung des Cl⁻-Ions auf das Zentralnervensystem neben dem osmotischen Reizeffekt wesentlich für das Zustandekommen des epileptischen Anfalls sei. In diesem Zusammenhang ist auch auf die kürzlich veröffentlichten Untersuchungen *Gellers* über den Wasser- und Mineralhaushalt der Epileptiker hinzuweisen, nach denen dem epileptischen Anfall nicht nur eine Wasser-, sondern auch eine Chlorretention vorangehen soll.

Wir haben in 12 Fällen von sicherer Epilepsie 20 ccm einer 20—25%igen NaCl-Lösung i. v. injiziert, nachdem wir durch intensive Alkalisierung eine Wasserretention herbeizuführen versucht hatten. Bei einem dieser Kranken, der an häufigen kleinen Anfällen litt, trat 5 Min. nach der Injektion ein absenceartiger Zustand mit leichten Krampferscheinungen auf. In den anderen Fällen erfolgten nur verschieden schwere vasomotorische Reaktionen (Hitze- und Kältegefühl, Cyanose, Zittern, leichte Schwindel- und Kopfdruckbeschwerden) ohne spezifisch-epileptische Erscheinungen. Wir haben von einer weiteren Anwendung dieser Methode abgesehen wegen der für den Kranken recht unangenehmen lokalen Reizwirkung der Lösung, die auch bei einwandfrei i. v. Applikation nicht zu vermeiden ist, ferner wegen der Gefahr der Gefäßwandschädigung und Thrombosierung, die eine Anwendung höherer als 25—30%iger Lösungen nicht gestattet, und schließlich mit Rücksicht auf das häufig eintretende, zwar nicht bedrohliche, aber im Interesse des Kranken unerwünschte „Salzfeber“. Auch wenn man von diesen Nebenwirkungen, die einer breiteren Anwendung der Methode entgegenstehen, absieht, scheint ihr diagnostischer Wert zu gering zu sein, um eine Einführung dieses Versuches in die Klinik der Epilepsie zu rechtfertigen.

Bei unseren hieran angeschlossenen Versuchen, die Bedingungen für eine Anfallsentstehung durch intensive Eingriffe in den Wasserhaushalt zu schaffen, sind wir zunächst von der Annahme ausgegangen, daß ein Wasserstoß eine besonders nachhaltige, „shokartige“ osmotische Wirkung erzielen müßte, wenn der Organismus vorher weitgehend entwässert worden ist. Wir haben deshalb dem Wasserstoß eine 3—4tägige Flüssigkeitskarenz vorangehen lassen und die Entwässerung in einer Reihe von Fällen außerdem durch eine Euphyllin injektion am Vorabend des Provokationstages verstärkt. Zunächst versuchten wir, durch einmaligen Wechsel zwischen Entwässerung ohne Euphyllin und Flüssigkeitsstoß eine Anfallsbereitschaft zu schaffen. Wir konnten auf diese Weise in 2 von 11 Fällen Krampfanfälle auslösen. Es handelte sich hierbei um 10 Epileptiker mit einer mittleren Anfallshäufigkeit, in einem Fall bestand

nur Verdacht auf Epilepsie. Der eine der beiden Kranken, bei denen Anfälle ausgelöst wurden, hatte 14 Tage vor dem Versuch einen Spontan-anfall gehabt bei einem durchschnittlichen Intervall von 4 Wochen. 6 Stunden nach dem Wasserstoß von 21 traten kurz hintereinander 2 generalisierte Krampfanfälle auf. Der andere Kranke hatte 3 Tage vor dem Versuch einen Spontan-anfall gehabt und bekam 3 Stunden nach dem Wasserstoß einen typischen epileptischen Anfall. Ein weiterer Kranke hatte etwa 24 Stunden nach dem Wasserstoß einen Anfall, den wir jedoch nicht in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Provokation gebracht haben. Bei den übrigen Kranken war außer leichten kurz-dauernden Schwindelerscheinungen und Kopfdruckbeschwerden nichts Auffälliges zu beobachten.

Wir haben diese Wasserstoßprovokationen nur als Vorversuche zu der eigentlichen Wasserretentionsprobe ausgeführt, um festzustellen, ob es gelingt, die Anfallsbereitschaft durch einfache Umstellung des Wasserhaushalts ohne Zuhilfenahme von antidiuretischen Präparaten zu erhöhen. Aus der Tatsache, daß in den genannten 2 Fällen im Anschluß an den Versuch Anfälle aufgetreten, die nach der durchschnittlichen Anfallshäufigkeit als Spontan-anfälle kaum zu erwarten gewesen wären, dürfte bereits ein gewisser Einfluß der Wasserhaushaltsstörung auf die Anfallsauslösung hervorgehen. Wir haben die Zahl dieser Versuche nicht weiter erhöht, weil eine größere diagnostische Verwertbarkeit von dieser Methode kaum zu erwarten ist; denn sie stellt offenbar einen wenig nachhaltigen Eingriff in den Wasserhaushalt dar, der verhältnismäßig leicht wieder kompensiert werden kann.

Um den krampfbereitschaftserhöhenden Einfluß der Wasserretention auszunutzen, haben wir nach dem Vorgang *McQuarries* den Wasserstoß mit der Anwendung eines Antidiuretikums verbunden. Da das Pitressin als amerikanisches Präparat zur Zeit in Deutschland nicht zu erhalten ist, haben wir das Tonephin „Bayer“ verwendet, das die antidiuretische und darmtonisierende Fraktion des Hypophysenhinterlappens enthält. Beziiglich der Vorbereitung zu dem eigentlichen Wasserstoß haben wir — wie erwähnt — zunächst versucht, die osmotische Regulationsstörung durch Entwässerung (Trockenkost + Euphyllin) vor dem Wasserstoß zu erhöhen. Wir haben diese Methode auch in der Absicht angewandt, den Kranken das Trinken der großen Flüssigkeitsmenge am Provokations-tag zu erleichtern. Obwohl gegen diese Methode der Einwand erhoben werden kann, daß die Entwässerung die Anfallsbereitschaft herabsetzt, haben wir mit ihr in einem auffallend hohen Prozentsatz Anfälle provozieren können, wie aus der unten folgenden Zusammenstellung der Ergebnisse hervorgeht. Nachdem wir jedoch gefunden hatten, daß auch ohne Vorbehandlung mit Trockenkost, ja sogar bei flüssigkeitsreicher Vorperiode 3—4 l Flüssigkeit ohne besondere Schwierigkeit getrunken werden können, sind wir dazu übergegangen, den eigentlichen Wasserstoß

durch mehrtägige Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr mit alkalischer Kost unter Zusatz von Alkaligaben vorzubereiten.

Wir gehen also folgendermaßen vor: Der Patient wird 3—4 Tage lang mit einer alkalischen Kost unter Zusatz von $3 \times 3,0$ g Natr. bicarb. ernährt und erhält täglich 2—3000 ccm Flüssigkeit. Am eigentlichen Provokationstag wird der Kranke gewogen und erhält 1 ccm = 5 E. Tonephin, $\frac{1}{2}$ Stunde später erfolgt der Wasserstoß (3—4 l Fruchtsaftwasser, dünner Kaffee oder Tee). Die Flüssigkeit wird meist ohne besondere Schwierigkeiten innerhalb von 10—30 Min. getrunken. Gleich nach dem Wasserstoß wird die 2. Tonephininjektion gegeben. Die Häufigkeit und Höhe der weiteren Tonephininjektionen richtet sich nach dem Grad der Flüssigkeitsretention, die durch ständliches Wiegen des Patienten kontrolliert wird. Wenn das Gewicht die erste Tendenz zum Absinken zeigt, gelingt es meist noch, die von *Engel* erwähnte „Durchbrechung der Diuresehemmung“, also den Beginn der Ausscheidung der Retentionsflüssigkeit durch erneute Flüssigkeitszufuhr und Wiederholung der Tonephininjektion aufzuhalten. Auf diese Weise werden innerhalb von 12 Stunden durchschnittlich 4—6 Injektionen und 4—5 l Flüssigkeit gegeben. Die im Laufe des Versuchstages aufgenommene feste und flüssige Nahrung wird abgemessen, damit diese Mengen bei der Kontrolle der Wasserretention berücksichtigt werden können. Wichtig ist die Einschränkung der Kochsalzzufuhr während der Dauer der Wasserretention, worauf *Engel* auf Grund der Untersuchungen *McQuarries* aufmerksam gemacht hat. Da das Chlor während der Retentionsperiode vermehrt ausgeschieden wird, ist das osmotische Gefälle, damit die Gewebsquellung und Permeabilitätssteigerung, also auch die Erregbarkeit der Ganglienzelle stärker als bei der Wasserretention mit Kochsalzzulage.

Nach den einzelnen Tonephininjektionen treten gewöhnlich intensive vasomotorische Reaktionen auf, und zwar als Folge der gefäßverengernden Wirkung eine allgemeine Blässe, die etwa $\frac{1}{2}$ —1 Stunde anhält, Kältegefühl, Zittern, weiterhin zeigen sich bisweilen Schwindelerscheinungen und Kopfdruckbeschwerden; selten wird Erbrechen beobachtet, in ganz vereinzelten Fällen (bei unserem Material nur 2mal) profuse Stuhldetonation. Der Blutdruck wurde in keinem Fall nennenswert beeinflußt, was mit der pharmakologischen Erfahrung übereinstimmt, daß eine Blutdrucksteigerung nur durch intravenöse Anwendung von Hypophysenhinterlappenhormon erfolgt.

Das Auftreten der epileptischen Anfälle war zeitlich im allgemeinen nicht von den Tonephininjektionen abhängig und schien auch nicht in unmittelbarer Beziehung zu der Tonephinwirkung zu stehen, da der gefäßverengernde Effekt des Tonephins meist vor dem Anfall abgeklungen war. Nur in einem Fall kam es 10 Min. nach der ersten Tonephininjektion, also noch vor dem Wasserstoß, zu einem epileptischen Anfall. Danach

mag gelegentlich auch einmal eine unmittelbare Beziehung zwischen Gefäßwirkung des Tonephins und Anfallsauslösung möglich sein.

Ob die Tonephininjektion auch ohne Wasserstoß bei gegebener Krampfbereitschaft anfallsauslösend wirken kann, wird noch untersucht. Die Möglichkeit, daß Tonephin etwa als „Krampfgift“ wirkt und ohne vorhandene Krampfbereitschaft zum epileptischen Anfall führt, konnte durch die unten zu besprechenden Kontrollversuche an Nichtepileptikern ausgeschlossen werden.

In allen anderen Fällen erfolgte der Anfall mehrere Stunden nach dem Wasserstoß, also etwa auf der Höhe der Flüssigkeitsretention. Das Intervall zwischen Wasserstoß und Anfall pflegt wenigstens 2, höchstens 12, durchschnittlich 5—8 Stunden zu dauern. Der Zeitpunkt des Anfalls fällt meist ungefähr mit dem Höhepunkt der Gewichtskurve zusammen. Eine Ausnahme machten nur 2 Fälle, in denen erst nach 48 bzw. nach 24 Stunden ein Anfall auftrat.

Wir haben diese Fälle nicht als positiv gebucht, aber unter den Gesamtergebnissen als „fraglich“ bezeichnet, da bei der Seltenheit der Spontananfälle dieser Kranken mit der Möglichkeit einer Krampfbereitschaftserhöhung durch die Störung des Wasserhaushalts gerechnet werden konnte. Bei 4 Kranken wiederholten sich mehrere Anfälle nach der Provokation und häuften sich bei 2 von ihnen so, daß der Versuch abgebrochen und Luminal gegeben werden mußte. Als positiv wurden nur eindeutig epileptische Anfälle gewertet. In allen Fällen zeigten sich die ausgelösten epileptischen Erscheinungen in Form generalisierter Krampfanfälle mit Bewußtlosigkeit, Babinski usw. Nur bei einem Kranken traten tonische Krämpfe mit klonischen Zuckungen der Beine und suspektem Babinski ohne Bewußtseinsstörung ein. Tetanische Erscheinungen konnten bei keinem der Anfälle beobachtet werden.

Insgesamt wurde die Provokation mit Hilfe einer Beeinflussung des Wasserhaushalts bei 81 Kranken angewandt. Hierin sind alle oben beschriebenen Variationen zusammengefaßt, d. h. der Wasserstoß mit Tonephin (insgesamt 70 Fälle), (mit vorangehender Entwässerung [30 Fälle], mit vorbereitender Flüssigkeitsvermehrung [40 Fälle]), einfacher Wasserstoß ohne Tonephin (11 Fälle).

Bei 29 dieser 81 Kranken, d. h. in 35,8%, wurden mit Hilfe des Wasserstoßes epileptische Anfälle provoziert. In 4 Fällen trat ein Anfall erst nach 24 bzw. 48 Stunden auf, so daß eine Auslösung nicht zu erweisen war, aber unter der Annahme der Erhöhung der Krampfbereitschaft immerhin möglich erschien.

Der Wasserstoß in Verbindung mit Tonephin wurde bei 70 der 81 Kranken angewandt und führte in 27 Fällen, d. h. in 38,6%, zur Auslösung eines Anfalls.

Die gleiche Methode nach vorangehender Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr bei alkalischer Kost wurde bei 40 der 81 Kranken versucht, von denen 12, also 30%, mit einem epileptischen Anfall reagierten. Durch

Wasserstoß mit Tonephin nach vorangehender Entwässerung mit Euphyllin wurden bei 14 von 30 Epileptikern, also in 46,6%, Anfälle ausgelöst.

Nach dem einfachen Wasserstoß ohne Vorbereitung und ohne Tonephin, der bei 11 Epileptikern angewandt wurde, traten 2mal (in 18,2%) Anfälle auf.

Bei 69 der 81 untersuchten Kranken bestand eine sichere Epilepsie. In 12 Fällen lag nach der Anamnese ein begründeter Verdacht auf Epilepsie vor, ohne daß die Diagnose auf Grund einwandfrei beobachteter Anfälle oder psychischer Veränderungen gesichert werden konnte. In keinem dieser 12 Fälle von Epilepsieverdacht wurde ein epileptischer Anfall ausgelöst. In einem Fall ist das Ergebnis als „fraglich“ bezeichnet worden, weil erst 2 Tage nach der Provokation ein wahrscheinlich epileptischer Anfall aufgetreten war, der auch nicht mehr ärztlich kontrolliert werden konnte. Nach Aussonderung dieser Fälle, in denen die Diagnose nicht gesichert war und der negative Ausfall der Provokation daher nicht ohne weiteres der Methode zur Last gelegt werden konnte, sind bei 29 von 69 sicheren Epileptikern, d. h. in 42%, Anfälle ausgelöst worden.

Tabelle 7. Ergebnisse der Provokationen durch Beeinflussung des Wasserhaushaltes.

Provokationsart	Zahl der Untersuchungen	Positiv	Negativ	Fraglich	Hier von Fällen mit sicherer Epilepsie	Positiv
Wasserstoß (insgesamt)	81	29 = 35,8%	48	4	69	29 = 42%
Einfacher Wasserstoß (ohne Tonephin) .	11	2 = (18,2%)	8	1		
Wasserstoß mit Tonephin (insgesamt)	70	27 = 38,6%	40	3		
Wasserstoß mit Tonephin nach Entwässerung	30	14 = 46,6%	15	1		
Wasserstoß mit Tonephin nach Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr	40	12 = 30%	25	3		

Da die Häufigkeit der Spontananfälle bei dem Gesamtergebnis der Provokationen berücksichtigt werden muß, sind die Kranken mit sicherer Epilepsie nach der Anfallshäufigkeit in drei Gruppen eingeteilt worden. Von den 69 Epileptikern litten 10 an häufigen, 20 an mittelhäufigen, 39 an seltenen Anfällen. Von den Kranken der ersten Gruppe reagierten 6, von denen der zweiten Gruppe 11 und von denen der dritten 12 mit einem epileptischen Anfall (Tabelle 8 s. S. 290).

Hieraus ergibt sich einmal die in unserem Material verhältnismäßig große Zahl von Kranken mit seltenen Anfällen, die für das Gesamt-

ergebnis berücksichtigt werden muß, weiterhin aber die Tatsache, daß auch bei Seltenheit der Spontanfälle und entsprechend geringer Anfallsbereitschaft noch in einem recht günstigen Prozentsatz positive

Tabelle 8. Beziehungen zwischen Häufigkeit der Spontanfälle und den Ergebnissen der Wasserstoßprovokation bei sicherer Epilepsie.

Auftreten der Spontanfälle	Gesamtzahl der Untersuchungen	Davon		
		Positiv	Negativ	Fraglich
Häufig	10	5 = 50%	4	1
Mittelhäufig	20	11 = 55%	8	1
Selten	39	12 = 30,8%	27	—

Reaktionen (bei 30,8 %) erfolgt sind. Bei zwei dieser Kranken war der letzte Spontanfall (nach ihren Angaben) ein halbes Jahr, bei zwei anderen sogar 2 Jahre vor der Provokation aufgetreten. Bei zwei anderen Kranken wurde der Rhythmus der Spontanfälle durch die Wasserstoßprovokation anscheinend durchbrochen: In einem Fall hatten bisher ausschließlich nächtliche Anfälle bestanden, während der provozierte Anfall in die Mittagszeit fiel, eine andere Kranke hatte bislang regelmäßig während der Menses und nachts Anfälle gehabt, der Provokationsanfall erfolgte im Intermenstruum und am Tage.

Es ist erklärlich, daß die Auslösbarkeit der Anfälle mit der Häufigkeit der Spontanfälle, also der Erhöhung der natürlichen Krampfbereitschaft, zunimmt. Jedoch ist der hohe Prozentsatz der bei häufigen und mittelhäufigen Spontanfällen positiven Provokationen (50 bzw. 55 %) nur bedingt zu verwerten, da die Zahl der Einzeluntersuchungen, nach diesem Gesichtspunkt geordnet, verhältnismäßig gering ist.

Um festzustellen, ob der Wasserstoß in Verbindung mit antidiuretischen Maßnahmen etwa auch bei Nichtepileptikern zur Auslösung epileptischer Erscheinungen führt, haben wir folgende *Kontrolluntersuchungen* vorgenommen:

30 Nichtepileptiker sind hinsichtlich des Wasserhaushalts den gleichen Bedingungen ausgesetzt worden wie die untersuchten Epileptiker, d. h. sie bekamen 3—4 Tage lang eine flüssigkeitsreiche (2—3 l täglich) und alkalische Kost mit Zusatz von 3 mal 3,0 g Natr. bicarb., am 4. bzw. 5. Tage erfolgte der Wasserstoß mit den Tonephininjektionen in der oben beschriebenen Anordnung. Die Wasserstoßprovokation wurde angewandt bei 8 Schwachsinnigen (5 Imbecille, 1 Debiler, 2 Schwachbegabte), 7 Schizophrenen, 11 Psychopathen (davon 1 Alkoholiker), einer Paralytikerin, einer Hysterischen, einer vasomotorisch Labilen und einer Gesunden. In keinem dieser Fälle traten irgendwelche epileptischen Erscheinungen auf. Die vasomotorischen Reaktionen zeigten sich in ähnlicher Häufigkeit und Intensität wie bei den Epileptikern.

Bemerkenswert erscheint im Hinblick auf das Ergebnis der Cardiazol-kontrollversuche die Tatsache, daß bei einem vasolabilen Psycho-pathen, der auf 3 ccm Cardiazol i. v. mit einem epileptischen Anfall reagiert hatte, durch die Wasserstoß-Tonephin-Provokation keine epileptischen Erscheinungen auszulösen waren¹.

Nach diesem Ausfall der Kontrollversuche dürfte die Möglichkeit, daß die forcierte Wasserretention eine zum epileptischen Anfall führende Krampfbereitschaft beim Nichtepileptiker hervorruft, mit dem Wahrscheinlichkeitsgrad auszuschließen sein, der für die diagnostische Wertbarkeit der Wasserstoß-Tonephin-Provokation gefordert werden muß.

Es wäre noch zu erörtern, aus welchen allgemeinen, nicht in der Anfallshäufigkeit oder der Besonderheit der Fälle liegenden Gründen es nicht gelungen ist, bei einem noch höheren Prozentsatz der untersuchten Epileptiker Anfälle mit dieser Methode zu provozieren und damit eine noch wertvollere diagnostische Hilfe zu erreichen. Hierbei ist einmal zu bedenken, daß die Störung des Wasserhaushalts zwar eine sehr wichtige, keineswegs aber die einzige Bedingung für das Zustandekommen des epileptischen Anfalls darstellt. Ohne Zweifel sind alle Faktoren des pathogenetischen Komplexes biologisch aneinandergekoppelt und kausal voneinander abhängig, wobei den vom Zwischenhirn und den vegetativen Zentren bestimmten humoralen Regulationsstörungen eine wesentliche Bedeutung für die Anfallsentstehung zuzumessen ist. Jedoch wird zwar in vielen Fällen die Störung des Wasserhaushalts, in anderen aber die des Säure-Basengleichgewichts, des Gefäßsystems oder der innersekretorischen Vorgänge überwiegen. Voraussetzung für die Anfallsauslösung beim Epileptiker wäre also genau genommen der Nachweis derjenigen Regulationsstörung, die im Einzelfall von ausschlaggebender Bedeutung für die Anfallsentstehung ist. Da, wo die Anfallsauslösung mit Hilfe einer forcierten Wasserretention gelingt, kann der Rückschluß auf eine vorherrschende Bedeutung der Wasserhaushaltsstörung für die Anfallsgenese gezogen werden.

Es ist naheliegend, in den Fällen, bei denen sich die dominierende Bedeutung des Wasserhaushalts für die Krampfneigung durch positiven Ausfall der Wasserstoßprovokation erweist, entsprechende therapeutische Konsequenzen zu ziehen.

In anderen Fällen aber muß mit dem Überwiegen andersartiger Faktoren beim Zustandekommen des Anfalls gerechnet werden. Solange es nicht gelingt, diesen dominierenden Faktor durch klinische Untersuchungsmethoden in jedem Falle nachzuweisen und durch eine auf ihn abgestimmte Provokationsmethode zu erfassen, werden immer nur

¹ Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen sind noch weitere Kontrolluntersuchungen an 10 Nichtepileptikern vorgenommen worden, und zwar mit der Wasserstoff-Tonephinprovokation nach vorausgegangener Entwässerung. Auch mit dieser Methode wurden bei den Nichtepileptikern keine epileptischen Erscheinungen hervorgerufen.

bei einem Teil der Epileptiker Anfälle ausgelöst werden können. Überdies wissen wir, daß es sich bei allen diesen Störungen nur um Auslösungsmechanismen und Folgeerscheinungen handelt, die von dem unbekannten, spezifischen, wohl durch keine Provokationsmethode erfassbaren ursächlichen Faktor der Epilepsie ausgehen.

Neben diesen allgemeinen Überlegungen sind Besonderheiten zu berücksichtigen, die in der Methode selbst liegen. Es ist möglich, daß die von uns gewählte Vorbereitungszeit für den Wasserstoß zu kurz ist und die Anfallsbereitschaft nicht genügend steigert. Wir versuchen daher zur Zeit durch eine Verlängerung des flüssigkeitsreichen Vorstadiums auf 5—6 Tage bessere Ergebnisse zu erzielen. Weiterhin ist daran zu denken, daß die antidiuretische Wirksamkeit des Tonephins nicht so hoch ist wie z. B. die des Pitressins. Auch in diesem Punkte bemühen wir uns, durch Erhöhung der Einzeldosen und häufigere Injektionen die Anfallsbereitschaft zu erhöhen.

Diesen verhältnismäßig geringfügigen Nachteilen der Methode steht eine Reihe von Vorzügen gegenüber. Sie ist im klinischen Betriebe ohne besondere Schwierigkeiten durchführbar, die vermehrte Flüssigkeitszufuhr bedeutet im allgemeinen keine wesentliche subjektive Belastung für den Kranken, die einzelnen Provokationsmaßnahmen, der Wasserstoß und die Injektionen hinterlassen keinerlei unangenehme Nachwirkungen. Die mehrtägige Dauer des Versuchs bedeutet keinen Nachteil bei der Aussicht, die sonst meist mehrwöchige Dauer der klinischen Beobachtung durch Auslösung eines Anfalls abkürzen zu können.

Am wesentlichsten für die Bedeutung dieser Provokationsmethode ist aber die Tatsache, daß sie vom pathogenetischen Standpunkt aus theoretisch und experimentell gut fundiert erscheint. Wir weisen in diesem Zusammenhang auch auf die Untersuchungen von *Prados y Such* hin, nach denen die erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßmembran vor dem epileptischen Anfall durch subtile histologische Methoden nachgewiesen werden konnte. Damit scheint die Annahme einer präparoxysmalen Permeabilitätssteigerung auch morphologisch bestätigt werden zu können. Gegenüber der Hyperventilation hat die Wasserretentionsmethode den Vorzug, in einem erheblich größeren Prozentsatz epileptische Anfälle auszulösen, ohne unspezifische tetanische Erscheinungen hervorzurufen.

Zusammenfassend dürfen wir feststellen: In Fällen von begründetem Verdacht auf Epilepsie sichert der mit der Wasserstoß-Tonephin-Provokation ausgelöste epileptische Anfall die Diagnose Fallsucht. Denn mit Hilfe der Störung des Wasserhaushalts in Verbindung mit einer Verschiebung des Säure-Basengleichgewichts in alkalotischer Richtung gelingt es, humorale Vorgänge zu schaffen, die denen des Stadiums vor dem epileptischen Spontanfall weitgehend entsprechen dürften.

Andererseits braucht bei dieser Methode nicht mit der Möglichkeit gerechnet zu werden, daß durch sie epileptische Erscheinungen bei Nicht-epileptikern auftreten. Diese Feststellung stützt sich im wesentlichen auf die Tatsache, daß die forcierte Störung der Wasserbilanz nur in Fällen von sicherer Epilepsie, also bei „genuiner“ oder erworbener Krampfbereitschaft zu epileptischen Anfällen führt, keinesfalls aber bei Nichtepileptikern oder bei Gesunden. Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang auch der Umstand, daß mit der Wasserstoßprovokation nur eindeutige, spezifisch-epileptische Anfälle ausgelöst werden. (Die bei Epileptikern wie auch bei Nichtepileptikern durch den Wasserstoß und die Gefäßwirkung des Tonephins auftretenden vasomotorischen Reaktionen sind von epileptischen Erscheinungen ohne Schwierigkeit zu unterscheiden.) Selbst wenn auch zwischen dem Wasserhaushalt und nichtepileptischen Störungen, z. B. der Tetanie pathophysiologische Beziehungen bestehen sollten (*Baar* und *Bratusch-Marrain*), so haben diese für das diagnostische Problem der Epilepsie unseres Erachtens keine wesentliche praktische Bedeutung. Hierin sehen wir einen Vorzug der Wasserstoßprovokation gegenüber der Hyperventilation, durch die gleichartige, die diagnostische Beurteilung unter Umständen erschwerende, nämlich tetanische Erscheinungen sowohl bei Epileptikern wie bei Nichtepileptikern ausgelöst werden. Bei der Anwendung der Wasserstoßprovokation in insgesamt 121 Fällen von Epileptikern und Nichtepileptikern haben wir jedenfalls nie tetanische Phänomene beobachten können. Wir glauben in dieser Feststellung einen Beweis dafür erbringen zu können, daß die Wasserstoßmethode eine hinsichtlich der Epilepsiediagnostik spezifische Untersuchungsart darstellt.

Zusammenfassung.

Die diagnostische Verwertbarkeit verschiedener Methoden zur Provokation epileptischer Anfälle (Hyperventilation, Chloräthylspray, Cardiazolversuch, Injektion hypertoner Salzlösungen, Wasserstoßprovokation) ist in insgesamt 316 Einzeluntersuchungen unter Berücksichtigung der pathophysiologischen Bedingungen nachgeprüft worden. Hier bei haben sich folgende Feststellungen ergeben (s. Tabelle 9 S. 294).

1. Mit Hilfe der *Hyperventilation* und mehrerer Variationen dieser Methode konnten nur in 10% (bei 10 von 100 Epileptikern) epileptische Anfälle ausgelöst werden. Die diagnostische Bedeutung der Hyperventilation genügt daher den Anforderungen der Praxis nicht und wird weiterhin durch die Tatsache verringert, daß diese Provokationsart in der Mehrzahl der Fälle unspezifische (tetanische) Erscheinungen auslöst, die den Nachweis einer Epilepsie bisweilen erschweren können.

2. Durch den *Chloräthylspray* konnte bei keinem von 90 sicheren Epileptikern ein epileptischer Anfall ausgelöst werden. Das Chloräthyl-

verfahren ist daher zur Provokation von epileptischen Anfällen nicht geeignet.

3. Durch den *Cardiazolversuch* wurden in 54,6% (bei 18 von 33 Fällen von Epilepsie und Epilepsieverdacht) epileptische Anfälle hervorgerufen.

Tabelle 9. Gesamtergebnisse der Provokationsmethoden.

Provokations- art	Gesamt- zahl der Untersu- chungen	Davon			Zahl der Fälle von sicherer Epilepsie	Davon positiv	Zahl der Kontroll- untern- schungen an Nicht- epi- leptikern	Davon positiv
		Positiv	Negativ	Fraglich				
Hyperventila- tion . .	100	10 = 10%	90	—	100	10 = 10%	—	
Chloräthyl- spray . .	90	0	90	—	90	0	—	
Hyperton. NaCl-Lö- sung . .	12	1	11	—	11	1	—	
Cardiazol . .	33	18 = 54,6%	15	—	25	13 = 52%	38	14 = 36,9
Wasserstoß	81	29 = 35,8%	48	4	69	29 = 42%	40	0

Die Methode entbehrt jedoch der Voraussetzungen für ein diagnostisches Hilfsmittel, da sie auch ohne endogene oder erworbene epileptische Krampfbereitschaft (in 36,3% bei 38 Nichtepileptikern) zu epileptischen Anfällen führt.

4. Die *Injection hypertoner Salzlösungen* ist wegen der Gefahr fiebigerhafter Allgemeinreaktionen und lokaler Gefäßwandschädigungen nicht als Untersuchungsmethode geeignet.

5. Durch *intensive Flüssigkeitszufuhr* in Verbindung mit *antidiuretischen Maßnahmen* konnten bei 29 von 69 Kranken mit sicherer Epilepsie, d. h. in 42%, epileptische Anfälle ausgelöst werden.

Bei 40 Nichtepileptikern wurden mit dieser Methode keine epileptischen Erscheinungen hervorgerufen.

Die Wasserstoßprovokation erlaubt demnach in einem verhältnismäßig hohen Prozentsatz den Nachweis einer bestehenden epileptischen Anfallsbereitschaft und bedeutet bei weiterer Verbesserung der Methodik einen Fortschritt in der Diagnostik und Pathogenese der Epilepsie.

Schrifttum.

- Allers, R.: Ref. Z. Neur. 4 (1912). — Arinstein, L.: Berl. Ges. Psychiatr. u. Nervenkrkh. Ref. Zbl. Neur. 66, 675 (1933). — Atzler u. Lehmann: Pflügers Arch. 190, 118 (1921). — Baar: Z. Kinderheilk. 46, 502 (1928). — Baumann, W.: Münch. med. Wschr. 1936 I, 841. — Behrend, C. M.: Med. Welt 1935, Nr 21. — Bratusch-Marrain: Arch. Kinderheilk. 75, 225, 255 (1925). — Clemmesen, C.: Acta Psychiatr. (København) 3, Suppl. Zit. nach Teglbjaerg: Investigations of Epilepsy and Water metabolism, 1936. — Daneo, L.: Rass. Studi Psychiatr. 23 (1934). Ref. Zbl. Neur.

- 74, 209. — *Engel, R.*: Nervenarzt 1933, 1, 120. — *Fay, T.*: Amer. J. Psychiatr. 8, 183 (1929). Zit. nach *Teglbjaerg*: Investigations of Epilepsy and Water metabolism, 1936. — *Fetterman, J.* and *Kumin*: J. amer. med. Assoc. 100 (1933). Zit. nach *Teglbjaerg*. — *Foerster, O.*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 1926, 93. — *Forsberg, R.*: Acta Psychiatr. (København.) 6 (1931). Ref. Zbl. Neur. 62, 190. — *Frisch, F.* u. *K. Walter*: Z. Neur. 79, 366 (1922). — *Frisch, F.* u. *W. Weinberger*: Z. Neur. 79, 576 (1922). — *Geller*: Klin. Wschr. 1936 I. — *Georgi, F.*: Klin. Wschr. 1925 I. — Z. Neur. 106 (1926). — *Georgi, F.* u. *Ö. Fischer*: Humoralpathologie der Nervenkrankheiten. *Bumke* u. *Foerster* Handbuch der Neurologie. Berlin 1935. — *Gomes, O.*: Arch. Manic. judic. Rio 1 (1930). Ref. Zbl. Neur. 60, 76. — *Hartenberg, P.*: Presse méd. 1931 I. Ref. Zbl. Neur. 60, 78. — *Hendriksen, V.*: Hosp. tid. (dän.) 70 (1927). Ref. Zbl. Neur. 48, 356. — *Herbst, R.* u. *P. Schellenberg*: Z. klin. Med. 120 (1932). — *Höber*: Klin. Wschr. 1925 II, 1337. — *Hoff, F.*: Dtsch. med. Wschr. 1935 I. — *Jakusin, N.*: Med. Mysl' (russ.) 4 (1927). Ref. Zbl. Neur. 51, 452. — *Koll, C.*: Arch. f. Psychiatr. 83, 597 (1928). — *Krüger, L.*: Psychiatr.-neur. Wschr. 1936 I. — *Langelüddeke, A.*: Z. Neur. 156, 203 (1936). — *Langsteiner, F.*: Münch. med. Wschr. 1936 II, 1398. — *Laruelle* et *Heernu*: Revue neur. 39 (1932). Ref. Zbl. Neur. 66, 168. — *Lazar, K.*: Psychiatr.-neur. Wschr. 1931 I, 39, 49. — *McQuarrie*: Amer. J. Dis. Childr. 38, 451 (1929). Zit. nach *Teglbjaerg*. — Ann. int. Med. 6 (1932). Ref. Zbl. Neur. 66, 610. — *McQuarrie* and *Peeler*: J. clin. Invest. 10 (1931). Ref. Zbl. Neur. 63, 60. — *Mainzer*: Klin. Wschr. 1925 II, 1918. — *Mauro, S. di*: Rass. Studi psichiatr. 23 (1934). Ref. Zbl. Neur. 74, 211. — *Meduna, L. v.*: Z. Neur. 152, 235 (1935). — *Muck*: Münch. med. Wschr. 1935 II, 2040. — *Munch-Petersen*: Hosp. tid. (dän.) 1931 I. Ref. Zbl. Neur. 61, 82. — *Nyssen, R.*: J. de Neur. 29 (1929). Ref. Zbl. Neur. 55, 599. — *Pagniez, Ph.*: Bull. Acad. Méd. Paris 3, 110 (1933). Ref. Zbl. Neur. 71, 237. — *Platania, S.*: Boll. Soc. med.-chir. Catania 2 (1934). Ref. Zbl. Neur. 72, 59. — *Popea, Eustatiu* u. *Ionescu*: Knolls Mitt. Ärzte, Jan. 1931. — *Prados y Such*: Arch. f. Psychiatr. 105, H. 1 (1936). — *Rohde*: Dtsch. Arch. klin. Med. 75, 148 (1908). — *Rosett, J.*: Brain 47, Nr 3 (1924). Ref. Zbl. Neur. 40, 276. — *Santangelo, G.*: Riv. Pat. nerv. 43 (1934). Ref. Zbl. Neur. 73, 592. — *Schönmehl*: Münch. med. Wschr. 1936 I. — *Skobnikowa, W.*: Sovet. Nevropat. 4, Nr 3 (1935). Ref. Zbl. Neur. 77, 35. — *Stefanacci*: Rass. Studi psichiatr. 23 (1934). Ref. Zbl. Neur. 75, 423. — *Stern, R.*: Münch. med. Wschr. 1936 II. — *Teglbjaerg, Stubbe*: Nord. med. Tidskr. 1932. Ref. Zbl. Neur. 65, 375. — Acta Psychiatr. (København.) 10 (1935). Ref. Zbl. Neur. 77, 363. — Investigations on Epilepsy and Water metabolism. Acta Psychiatr. (København.) 9, Suppl. (1936). — *Völlmer*: Klin. Wschr. 1923 I, 9. — *Weiß, E.*: Münch. med. Wschr. 1936 I. — *Wilson, G.* and *W. A. Limberger*: J. amer. med. Assoc. 101 (1933). Ref. Zbl. Neur. 69, 489. — *Wolff* and *Lennox*: Arch. of Neur. 23, 1097 (1930). Zit. nach *Georgi* u. *Fischer*: Humoralpathologie.