

# Über die Frage der experimentellen Epilepsiediagnose<sup>1</sup>.

Von

Dr. Valerio Pagnan.

(Eingegangen am 19. August 1938.)

Da nach den heutigen, auf einen einheitlichen Begriff ausgerichteten Anschauungen jede anatomisch-klinische Abgrenzung zwischen symptomatischer und essentieller Epilepsie ausgeschlossen ist, begegnet uns das Syndrom entweder als Begleiterscheinung unter den Attributen der Genialität, den düsteren Schatten der Kriminalität oder unter den Erkennungszeichen der Geisteskrankheiten. Vielleicht wird sogar in nicht allzu ferner Zeit sein gewöhnliches Substrat Gegenstand allgemeiner Betrachtung. Diese Vermutung auszusprechen, ist nicht unberechtigt, nachdem anschauliche Versuche mit afferenten Reizen vorgenommen wurden, wobei das gleiche klinische und biologische Erscheinungsbild wie beim klassischen Spontananfall hervorgerufen wurde. Nur müßten sich die Forschungen auf ein gemeinsames Ziel, die Auffindung des pathogenetischen Mechanismus, ausrichten. Die Frage ist heute verwickelter denn je, und die Anschauungen der verschiedenen Verff. stimmen gerade über den letzteren Gesichtspunkt noch nicht ganz überein, da die zahlreichen experimentellen Untersuchungen manchmal stark voneinander abweichende Ergebnisse lieferten. Trotz allem ist in Anbetracht der vielen neuen Erkenntnisse die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß wir zu gemeinsamen Anschauungen und damit zu einer Verallgemeinerung der Befunde bei anderen experimentellen Einzelheiten kommen.

Immer noch umstritten ist die Frage, welchen Weg die peripheren Reize nehmen, die einen Krampfanfall zentral auslösen können. *Gobessi* schloß auf Grund von Hundeversuchen, daß man mit den Schmerzreizen, die in die Gebiete der visceralen Sensibilität oder direkt in die verschiedenen Abschnitte der Sympathicuskette oder in den Hirnstamm des Vagus (beim Hund enthält der Halssympathicus auch die Vagusfasern) übermittelt werden, auch dann auf reflexem Weg keine epileptischen Anfälle erzielen kann, wenn man nach der *Amanteas*chen Methode das entsprechende Gebiet der Hirnrinde strychninisiert hat. Auch *Martino* hatte die Behauptung von *Danielopolu*, *Radovici* und *Arslan*, wonach ein an den Carotisganglien oder in die reflexogene Zone der Aorta übermittelter Reiz beim Hund und beim Menschen wirkliche epileptische

<sup>1</sup> Die hier berichteten Experimente sind im Psychiatrischen Landesspital Genua-Quarto-Cogoleto (Direktor: Prof. Dr. *Alberti*) ausgeführt worden.

Anfälle hervorrufen könne, bestritten. Bekanntlich hatten diese Verff. die Behauptung aufgestellt, daß der Carotissinus auf reflexem Wege nicht nur das vegetative, sondern auch das cerebrospinale System beeinflusse.

Aber schon *Förster* hatte 1926 auf der Düsseldorfer Naturforscherversammlung darauf aufmerksam gemacht, daß die Reizleitung nicht längs der cerebrospinalen Wege, sondern durch den Sympathicus, und zwar durch den Gefäßsympathicus erfolgt. Die von *Muck* durchgeführten und kürzlich veröffentlichten Versuche sind sehr interessant, besonders in spekulativer Hinsicht die entscheidende Bestätigung der Ansichten *Försters*. Bekanntlich bemerkte *Muck* während seiner Sonde-Adrenalinversuche, daß die Chloräthylanästhesie der Pulsgegend (an der Stelle, wo der Radialpuls gefühlt wird) beim Nasenloch derselben Seite einen weißen Streifen hervorruft. Er legte dies als sympathicotonische Erscheinung aus und nahm an, daß von dem anästhetisierten Punkt der Arteria radialis ein Reflex durch den Gefäßsympathicus ausgehe. Bei einer Patientin mit eitriger Meningitis hatte *Muck* zum erstenmal mit dieser einfachen Methode einen epileptischen Anfall hervorgerufen. Auch *Baumann*, der feststellte, daß eine angeborene oder durch Schädeltraumen, endokrine Störungen oder Gehirnläsionen erworbene Veranlagung nötig ist, soll mit dem gleichen Experiment bei Kranken mit Schädeltraumen Krampfanfälle ausgelöst haben, desgleichen bei genuinen Epileptikern und bei Kranken mit Hirntumoren. Er besprengte das Radialisgebiet ein- oder beidseitig oder auch das Carotisgebiet nach der *Muckschen* Methode. Bemerkenswert ist die Ansicht *Baumanns* über den heute noch umstrittenen Begriff der reflexen Epilepsie. Nach diesem Verf. und *Bumke* soll es — im Gegensatz zu *Oppenheim* — eine reflexe Epilepsie bei Normalen infolge afferenter Reize nicht geben. *Baumann* nimmt bei latenten Epileptikern (infolge Traumatismen) eine Krampfbereitschaft an und schließt sich den von *Förster* in seinen Veröffentlichungen niedergelegten Ansichten an, daß ein Reiz, gleich welcher Natur er sei, durch den Sympathicus und nicht durch die spinalen Nerven übermittelt wird. Wenn auch diese Frage umstritten ist, so steht andererseits fest, daß Cardiazol (Pentamethylentetrazol) am geeignetsten ist, um bei Tieren und Menschen systematisch wahrscheinliche Krampfanfälle auszulösen.

Was die Veränderungen des Blutbildes anbetrifft, so beobachteten *v. Meduna*, *Sorger* und *Hofmann* u. a. während des Cardiazolanfalles oder kurz darnach eine Linksverschiebung der weißen Elemente im Sinne *Arneths* mit gleichzeitiger Abnahme der Lymphocyten und in den meisten Fällen einen raschen Anstieg des Blutzuckerspiegels. Suggestiv, wenn auch noch nicht abschließend, sind die weiteren, kürzlich von *Broggi* und *Schiappati* durchgeführten Versuche. Die bemerkenswerte Einheitlichkeit der Befunde stimmt nicht ganz mit dem äußerst verschiedenen

Verhalten der einzelnen Stoffwechselarten bei der genuine Epilepsie überein. So z. B. ist die Alkalireserve bei der genuine Epilepsie normal oder zeigt erhöhte Werte, während sie bei der Cardiazolepilepsie stark verringert ist; Cholesterinämie und Chlorämie sind erhöht, bei der genuine Epilepsie besteht jedoch meist Hypocholesterinämie und Hypochlorämie. Der Blutzuckerspiegel verhält sich übereinstimmend (Anstieg nach dem Anfall), die Senkungsgeschwindigkeit soll eine Verlangsamung erleiden, die Azotämie weist leichte Schwankungen auf. Hinsichtlich der Möglichkeit, ein diagnostisches Merkmal zu entdecken, ist es interessant, zu wissen, daß nach verschiedenen Autoren wie *Sorger* und *Hofmann* sowie *Krüger* sowohl die Schizophreniker als auch die Epileptiker auf die Behandlung in gleicher Weise reagieren, obzwar *v. Meduna* und andere Autoren das Vorhandensein eines biologischen Antagonismus zwischen Epilepsie und Schizophrenie feststellten. Weitere Untersuchungen sind noch im Gange.

Auch das Bild des Insulinkrampfes, aufgefaßt als anaphylaktische Krise infolge heterogenem Albumin, ist sehr verschieden vom spontanen klassischen Komaanfall; mit diesem hat hingegen der Cardiazolanfall vieles gemeinsam. Da es völlig unmöglich ist, Dosierungsgrenzen für das äußerst verschiedene Verhalten gegenüber bestimmten Mengen aufzustellen, können die von verschiedenen Autoren angestellten Versuche mit dem Hyperinsulinismus kein diagnostisches Merkmal für die Epilepsie liefern.

Unbrauchbar sind auch die Angaben von *Buscaino* und *Longo*, da das durch hämolysiertes Epileptikerserum hervorgerufene Syndrom sich von dem anaphylaktischen oder eklamptischen nicht zu unterscheiden braucht.

Noch empirisch, sei es wegen der unbeständigen Wirkung, sei es wegen des Fehlens eindeutiger Beweise über den Wirkungsmechanismus, ist die Möglichkeit, epileptiforme Anfälle mit verschiedenen Substanzen, wie Physostigmin, Campher, Wermut usw., hervorzurufen.

In Anbetracht der schwankenden Ergebnisse sind die Meinungen der verschiedenen Autoren über den Wert oder Unwert der *Försterschen* Hyperpnoeprobe geteilt: *Baudoin* und *Schäffer* halten die Probe nicht für unbedingt sicher, *Marchand* gibt an, stets negative Resultate erzielt zu haben; auch *Skalweit-Rostok* (zit. bei *Baumann*) lehnen die Probe völlig ab.

Aus dieser kurzen Übersicht über die vorläufig noch offene Frage hinsichtlich der Möglichkeit, das Problem der experimentellen Diagnose zu lösen, drängt sich vom rein spekulativen Standpunkt aus die Notwendigkeit weiterer Versuche auf diesem schon oft behandelten Gebiet auf.

Auf Grund der kürzlichen Veröffentlichungen von *Muck* und *Baumann* über eine neue Methode zur Auslösung des epileptischen Anfalls

haben wir mit der Chloräthylkühlmethode im Psychiatrischen Spital Genua-Quarto Versuche an 53 Fällen von Epilepsie angestellt.

Anfälle traten ein bei:

1. G. Caffareto, 35 Jahre. Diagnose: Epileptische Psychose mit Konfusionszuständen. Leidet seit dem 7. Lebensjahr an verallgemeinerten Krampfanfällen. Bei der Chloräthylprobe an der rechten A. radialis sind zu beobachten: Hyperästhesie, Blässe, allgemeines Zittern, Mydriasis, Geburtshelferhand, Bewußtlosigkeit. (Nach Rückkehr des Bewußtseins hat Pat. Amnesie.) Nach 10 Min. macht Pat. den typischen verallgemeinerten Anfall.

2. G. De Moro, 24 Jahre. Diagnose: Epilepsie und Phrenasthenie. Anfälle krampfartigen Charakters. Radialisprobe negativ. Nach Besprengen der rechten Carotisgegend: Lidzittern, Blässe, Nasenrumpfen, Spasmus der Hände, dann Ohnmacht. Nach Rückkehr des Sensoriums antwortet Pat. auf Befragen, er habe einen schwarzen Schleier vor den Augen gesehen und könne sich an nichts mehr erinnern.

3. L. Paolini, 26 Jahre. Diagnose: Epilepsie + Hypophrenasthenie. Krampfanfälle epileptischen Charakters, manchmal serienweise, gefolgt von Obnubilation des Bewußtseins. Bei der Radialisprobe sind zu sehen: Perioraler allgemeiner Tremor, Blässe, Schweißausbruch, Horripilatio, Ohnmacht. Nach 10 Min. verallgemeinerter Anfall, gleichzeitig mit Pat. Caffareto.

4. M. Torrigno, 37 Jahre. Diagnose: Psychose eines Epileptoiden. Hat in großen Zwischenräumen Anfälle von starker psycho-motorischer Erregung. Pat. liegt während der Probe auf dem Rücken. Die Abkühlung der Carotisgegend ist positiv. Es treten auf: Mymische Muskelspasmen, Exophthalmus mit Stupor und Pupillenstarre, deutliche Geistesabwesenheit.

5. V. Leonardi, 54 Jahre. Diagnose: Epilepsie mit Alkoholismus. Seltene Anfälle von deutlich komatösem Charakter. Nach Radialiskühlung normaler Bewußtseinszustand, nach weiteren 10 Min. starke psychomotorische Erregung. Pat. spricht unverständliche Worte, schleudert die Gegenstände in seiner Reichweite heftig auf die Erde, um dann plötzlich auf den Boden zu fallen, verliert das Bewußtsein und bleibt unbeweglich in Opisthotonus, reflexe Pupillenstarre, Haltung eines Scheintoten. Dieser Zustand dauert einige Minuten.

6. M. Tinelli, 40 Jahre. Diagnose: Epileptische Psychose. Häufige typische oder äquivalente Anfälle. Nach Radialis- und Carotiskühlung wird die Atmung mühsam, es treten orbikuläre Kontraktionen in den Mundwinkeln auf, Nasenrumpfen, die Hände zittern und sind halb kontrahiert. Pat. beugt sich auf den Stuhl herunter und zeigt Neigung, seitlich vom Stuhl zu fallen. Starke Mydriasis, Augen weit geöffnet, Ausdruck der Verwirrung, Ohnmacht. Antwortet auf Anruf nicht und sagt auf Befragen kurz darnach, das Gefühl gehabt zu haben, daß gleich ein Anfall ausbrechen müsse; erinnert sich an nichts mehr.

Bei den 53 untersuchten Patienten konnten außerdem beobachtet werden: Hyperästhesie, Kontraktionen der oberen Gliedmaßen, allgemeiner Tremor, Neigung zu Ohnmacht, Weinen sowie manchmal heftige Reaktion bei phrenasthenischen Epileptikern. Diese Erscheinungen traten bei Normalen nicht auf, wie auch *Muck* und *Baumann* in einigen hundert Fällen feststellten. 1—5 Stunden nach den Versuchen hatten weitere 3 Patienten häufige Anfälle krampfartigen Charakters, und zwar nach Aussage des Pflegepersonals, das angab, in der Abteilung seien noch nie so heftig und so gleichzeitig Anfälle aufgetreten.

Das Ergebnis der Probe deckt sich vom diagnostischen Standpunkt aus mit den Resultaten der anderen Untersucher. In der Literatur der

letzten beiden Jahre, seit *Muck* und *Baumann* mit experimentellen Angaben die Behauptungen *Försters* bestätigten, wonach die afferenten peripheren Reize bei der Hervorrufung des Anfalles dem Weg des Sympathicus folgen, wird hie und da flüchtig die Methode erwähnt, nicht ohne daß ein gewisser Pessimismus über den diagnostischen Wert des Experimentes zum Ausdruck kommt, und zwar in Anbetracht der geringen Zahl von Anfällen, die man mit der Probe selbst an einem großen Krankenmaterial hervorrufen kann. Wie dem auch sei, mit Ausnahme der *Försterschen* Hyperpnoeprobe, die manchmal auch positiv ausfällt, hat keine andere der unzähligen vorgeschlagenen Proben den großen Vorteil, echte Anfälle auszulösen, seien sie auch größtenteils konvulsiven Charakters. Sonst ist aber die Erscheinung, theoretisch oder rein spekulativ gesehen, von größtem wissenschaftlichen Interesse.

Wenn auch *Riddoch* und *Critchley* nicht zugeben, daß die periarteriellen Plexus einen afferenten Weg darstellen, auf dem die Schmerzreize übermittelt werden, so muß man doch mit *Förster*, *Baumann*, *Muck* und *Radovici* zugeben, daß die kalorische Erregung der peripheren Gefäße, wenn auch nur vereinzelt, so doch epileptische Anfälle hervorzurufen vermag, wie auch durch unsere Untersuchungen nachgewiesen wurde; besonders typische Einzelheiten führen wir später an.

In Anbetracht der bekannten Krampfwirkung des Adrenalins wollten wir einen weiteren Versuch nicht unterlassen, indem wir mit diesem Mittel vermutlich eine günstige Vorbedingung zur Auslösung des Anfalls schufen, der nach folgender Spray-Chl.Äth.-Probe (Besprengen mit Chloräthyl) eintreten mußte. Wir wollten den Patienten, natürlich intramuskulär, eine normale Adrenalindosis (1 ccm der 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub>igen Lösung) verabreichen, da wir das Ziel verfolgten, ein diagnostisches Merkmal für die Epilepsie zu erhalten, und also nach hohen Dosen mögliche Krampfanfälle vermeiden wollten. Entgegen unseren Erwartungen mußten wir feststellen, daß Adrenalin in normaler Dosis sich mit großer Wahrscheinlichkeit wie ein Analeptikum verhält und also eine gegen die Krämpfe gerichtete Wirkung ausübt. Bei 28 Patienten, bei denen die Probe ausgeführt wurde, haben wir tatsächlich sofort nach der Injektion nicht einmal einen Fall von Absence beobachten können; nur bei einzelnen Patienten sahen wir hier und da sympathicotonische Striae, Nasenrumpfen, perioralen Spasmus, Tremor oder kontrahierte Hände bzw. Geburtshelferhände. Bei einer jungen Phrenasthenikerin bemerkten wir Krämpfe im Emprosthotonus mit choreiformen Bewegungen der mimischen Muskeln sowie einen Ausdruck von sardonischem Lachen. Den Krämpfen gingen sehr laute Schreie voraus, bei deren Ausstoßen die Patienten sozusagen tierische Haltungen annahmen. Kurz darauf teilte die Pflegerin mit, daß eine Patientin einen der üblichen verallgemeinerten Anfälle gehabt habe; nach 1 Stunde hatte eine andere Patientin, die während des Versuches Schwindel und Ohnmacht aufwies, 2 Anfälle von konvulsivem

Charakter. Die Anfälle äußerten sich gewöhnlich während der Menstruation, doch war diese beim Versuch noch nicht eingetreten. Im ganzen traten also in 2 Fällen Absence und innerhalb 1 Stunde 3 Anfälle bei 2 anderen Patienten auf. Über Erfahrungen mit der Wirkung höherer Adrenalin Dosen und Auslösung des Anfalles mittels nachfolgender Sprayprobe verfügen wir nicht.

Da die einfache Abkühlungsprobe stets, auch nach den Berichten anderer Untersucher, nur in 10—15% der Fälle Resultate gibt und die Adrenalin-Chl.Äth.-Spray-Methode zur Hervorrufung von Anfällen als ungeeignet betrachtet werden muß, wurden die Versuche im Psychiatrischen Landesspital Genua-Cogoleto fortgesetzt, wobei zuvor als weiterer Versuch mit Wahrscheinlichkeit eine besondere Bereitschaft zum Eintritt des Anfalls geschaffen wurde.

*Krüger* zeigt übrigens die Möglichkeit auf, die Reizschwelle mit solchen Dosen von Cardiazol herabzusetzen, die keine Krämpfe hervorrufen, d. h. die Cardiazolprobe wird mit der *Försterschen* Hyperpnöeprobe kombiniert. Unser erster Versuch wurde an einer epileptoiden Psychopathin durchgeführt. Die Injektion von 4 cem Cardiazol zur Hervorrufung des üblichen Anfalls zu Heilzwecken löste nicht wie üblich einen Anfall aus; wir schritten sofort zur Abkühlung mit Chloräthyl in der linken Pulsgegend, doch erwies sich auch diese Probe als unwirksam. Wenige Tage darnach, als unter denselben Umständen der Cardiazol-anfall ausblieb, machten wir sofort die Kühlprobe am Puls und an der Carotis. Es waren unmittelbar darnach zu beobachten: Stupor, Exophthalmus, Pupillenstarre, Absence. Aus später anzugebenden Gründen gaben wir die Cardiazolinjektionen in normaler Dosis anstatt intravenös, wie es jetzt üblich ist, intramuskulär.

Von 44 Patienten, bei denen die Probe durchgeführt wurde, hatten 19 einen Anfall; alle diese Patienten nahmen Luminal. Die Anfälle traten sofort oder wenige Minuten nach Abkühlung auf, die nach der intramuskulären Injektion von Cardiazol in der Dosis von 1—2—3 cem (je nach der Häufigkeit der Spontananfälle) vorgenommen wurde. Bemerkenswert ist, daß die Anfälle als typische epileptische Anfälle verliefen, d. h. ohne den heftigen Emprosthotonus und das eindrucksvolle tetanusartige Symptomenbild, das für die tonische Phase charakteristisch ist. Beide Erscheinungen, die sowohl bei den Schizophrenikern als auch bei den Epileptikern, die mit intravenösen Injektionen behandelt wurden, auftreten, wurden also hier nicht gesehen. Als Beispiel beschreiben wir kurz den Anfall des Pat. Caruso. Nach Abkühlung der Radialisgegend wird die der Carotisgegend vorgenommen. Pat. fällt plötzlich zu Boden mit Geburtshelferhänden, Nasenrümpfen, Auftreten der Stria sympathicotonica, Starre in Opisthotonus, Kopf ausgestreckt, Augen weit geöffnet, Pupillenstarre, Ausdruck der Verwirrung, Kiefer geschlossen, untere Gliedmaßen steif und ausgestreckt, Babinski. Nach wenigen Sekunden

begann die klonische Phase, charakterisiert durch langsame choreiforme Adduktions- und Abduktionsbewegungen der oberen Gliedmaßen im Verhältnis zum Rumpf, Cyanose im Gesicht und Schaum vor dem Munde. Die Atmung wurde mühsam während eines kurzen Schlafes, auf den die Rückkehr des Bewußtseins folgte.

Wie man sieht, handelte es sich um einen typischen epileptischen Anfall. Auf Grund unserer Erfahrungen können wir also nicht, wie *Langelüddeke* dies in einer kürzlichen Arbeit tut, annehmen, daß der nach intravenöser Injektion erzielte Cardiazolkrampf bei Epileptikern identisch mit dem spontanen sei. Wir betonen vor allem, daß, wenn auch der neurologische Befund derselbe ist, das Cardiazolsyndrom eine eindrucksvolle Symptomatologie bietet, die an den Tetanus erinnert, wenn man von dem Bewußtseinsschwund absieht. Tatsächlich kann man den Emprosthotonus, die Atemstörungen, die manchmal sehr ausgeprägte Cyanose, das plötzliche Auftreten von raschen choreiformen klonischen Krämpfen der Lider, das Erbrechen, die unbestimmten Schmerzen in der Herzgegend, mit einem Wort den Unterschied zwischen dem typischen Spontananfall der Epileptiker und der ganzen Erscheinungsreihe, die ein deutliches Bild für den epileptischen Shock liefert, auch bei nur oberflächlicher Beobachtung nicht übersehen.

Wer persönliche Erfahrung mit dem Cardiazolshock hat, kann nicht umhin, das Kriterium des Aufsuchens einer Cardiazoltestdosis zur Beurteilung der allgemeinen Diagnose der Epilepsie schon als grob und recht einfach zu bezeichnen.

Nach *Langsteiner* müßte man einwenden, daß höchstwahrscheinlich 0,1 g anstatt 0,25 g die Dosis ist, die Anfälle nur bei Epileptikern hervorruft. Über diese Grenze sind sich alle Autoren einig. Man darf aber nicht ausschließen, daß auch andere Patienten (Nichtepileptiker) selbst auf 0,1 g Cardiazol mit einem Shock reagieren. Nach *Langsteiner* hat die positive Cardiazolprobe die klinische Diagnose in mehreren seiner Fälle bekräftigen können. Auch *Langelüddeke* stützt sich für die Diagnose auf die Angaben der klinischen Untersuchung und der Anamnese. Nachdem er die Ansicht geäußert hat, daß der Cardiazolanfall mit dem Spontananfall gleich ist, gibt er zu, daß der Cardiazolshock, auch wenn er mit niedrigen Dosen ausgelöst wurde, zum Nachweis der Epilepsie allein nicht genügt.

Daß der mit intravenöser Injektion erzielte Cardiazolshock mit dem Spontananfall identisch ist, ist sowohl nach uns als auch wahrscheinlich nach vielen anderen Autoren unhaltbar, weshalb jeder Versuch, das Diagnoseproblem als gelöst hinzustellen, zum Mißerfolg verurteilt ist.

Was den konventionellen Begriff der „Krampfbereitschaft“ anbelangt, der wegen des Verhaltens bei der Cardiazolprobe scheinbar wieder aktuell geworden ist, so ist unsere Meinung die: Er besagt nichts, weder

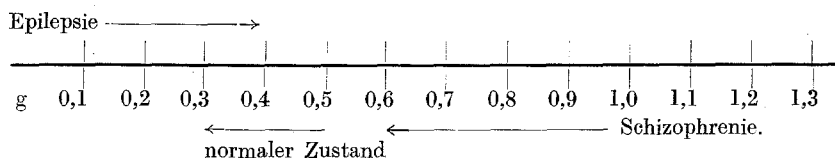
hinsichtlich der eigentlichen reflexen Epilepsie nach mechanischen, physikalischen oder elektrischen Reizen noch hinsichtlich der Auslösung des Cardiazolkampfes.

Es ist denkbar, daß es richtiger wäre, von einem „biologischen Moment“ zu sprechen, da der Auslösungsmechanismus von diesem abhängt und nicht in Beziehung zu praktisch durchführbaren Reizen, sondern vielleicht zu anderen, in experimenteller Hinsicht noch unbekannten Reizen steht; es könnte damit bei allen Organismen eine Verallgemeinerung des Auftretens der Krämpfe ermöglicht werden.

Dieses „biologische Moment“ entzieht sich leider den Nachforschungen des Untersuchers, so daß die Reaktion auf die Reize nur eine zufällige sein kann, wenn auch ein sicheres Verhältnis zwischen Ursache und Wirkung besteht. Man muß annehmen, daß in allen Organismen ein gewisser Grad von latenter oder deutlicher Krampfreaktionsfähigkeit besteht; ob diese dann etwa mit der genuinen Epilepsie nichts zu tun hat, ist eine andere Frage. Übrigens stellen die experimentellen Ergebnisse sichere Daten dar, wonach über das Vorhandensein einer reflexen Epilepsie keine Zweifel bestehen.

Der Cardiazolversuch hat schon gezeigt, wie trügerisch, ja bedeutungslos der Begriff der Krampfbereitschaft ist. Bekanntlich schwankt die zur Auslösung der Anfälle nötige Dosis zwischen einem Minimum von 0,1 g und einem nicht genau bestimmten Maximum, das aber wahrscheinlich weit über 1 g liegt, und diese Dosis kann auch beim Normalen einen Krampf hervorrufen.

Wie aus nachstehender Kurve ersichtlich ist, reagiert die Epilepsie vorzugsweise auf die niederen Dosen. Das Verhalten der einzelnen Patienten ist jedoch unbeständig:



Der normale Zustand und die anderen Erkrankungen reagieren im allgemeinen mit Krampfanfällen auf hohe Dosen mit Tendenz zu den niederen. Auf dieser ganzen Dosenskala ist die Auslösung eines Anfalles bei Epileptikern abhängig von einem besonderen Verhalten der einzelnen Patienten. Der Anfall kann sowohl bei minimalen Dosen als auch bei maximalen, manchmal sehr hohen, Dosen auftreten oder nicht. Würde dies von einer größeren oder kleineren Krampfbereitschaft abhängen, so müßte man die Epilepsie ohne weiteres als latentes Substrat bei allen Krankheiten des Nervensystems und vermutlich auch bei allen übrigen Erkrankungen, sowie beim gesunden normalen Individuum betrachten.



Das wäre aber absurd oder mindestens zunächst einfach paradox, solange wir nicht ein Erscheinungsbild des experimentellen Syndroms vor uns haben, das wir vielleicht in allernächster Zukunft hervorrufen können, und zwar mit anderen Mitteln und mit genaueren physio-pathologischen Kenntnissen, wobei das Syndrom dem der genuinen Epilepsie vollkommen entsprechen sollte.

Da es bis jetzt noch nicht möglich ist, die Erscheinungen so hervorzurufen, können wir nicht umhin, unsere tiefe Skepsis zum Ausdruck zu bringen. Aus mancherlei dem Beobachter leicht verständlichen Gründen ist nicht anzunehmen, daß der durch eine intravenöse Injektion hervorgerufene Cardiazolshock nicht eng von der exogenen Natur des besonderen Faktors abhängt, der das Erscheinungsbild des spontanen Krampfanfalles hervorruft und sozusagen vorbildet.

Es wurde bereits die Vermutung ausgesprochen, daß es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um einen kolloidalen Shock handle. Tatsächlich entspricht außer dem unspezifischen Shock kein Syndrom der menschlichen Pathologie dem Cardiazolshock. Bekanntlich wird der unspezifische Shock einer ausgeprägten Störung des kolloidalen Gleichgewichtes, die mehr oder weniger plötzlich durch das Vordringen gewisser Stoffe in den Kreislauf hervorgerufen wird, aber keine nachweisbaren anatomisch-pathologischen Grundlagen hat, zugeschrieben. Übrigens beweisen vielleicht die häufigen, nach systematischer Cardiazolanwendung zu beobachtenden Obliterationen, daß ein Flockungsprozeß in den Gefäßen vorliegt. Andere Gründe, aus denen anzunehmen ist, daß der Cardiazolanfall durch einen kolloidalen Shock hervorgerufen wird, sind nach unseren Feststellungen:

1. Der Unterschied zwischen dem Cardiazolanfall und dem genuinen epileptischen Anfall.

2. Die hohe chemische Resistenz des Cardiazols, wegen der seine Wirkung besonders schädlich auf die Plasmakolloide sein könnte, so daß es sich um eine ausgesprochen biophysische Erscheinung handeln würde.

3. Die Tatsache, daß Cardiazol bei intramuskulärer Verabreichung zum Auftreten typischer epileptischer Anfälle prädisponiert, wobei die Anfälle durch andere afferente (Spray-Chl.Äth.-Probe) ausgelöst werden können. Wird Cardiazol jedoch intravenös gegeben, so ruft es den experimentellen Shock in gleicher Weise wie andere organische und anorganische Stoffe hervor, von denen aus Erfahrung bekannt ist, daß sie im Gegensatz zu den Sera bei subcutaner oder intramuskulärer Verabreichung einen Shock nicht verursachen.

4. Das Auffinden obliterationierter Gefäße trotz der charakteristischen Eigenschaft des Cardiazols, von den Geweben rasch resorbiert zu werden.

5. Die Tatsache, daß der Cardiazolanfall wie bei den Epileptikern auch bei Normalen, wenn auch nicht regelmäßig, hervorgerufen werden kann.

6. Die Tatsache, daß der Cardiazolanfall bei allen Patienten, auch bei den Nichtepileptikern, den gleichen Verlauf nimmt.

7. Die Tatsache, daß der Grad der Symptomatologie des experimentellen Shocks von der Dosis und von der Schnelligkeit der intravenösen Injektion abhängt, was gerade bei den epileptiformen Anfällen nach Cardiazol der Fall ist.

8. Die Tatsache, daß sowohl beim experimentellen Shock als auch beim Cardiazolanfall Gewöhnung eintritt.

Auf Grund dieser Beobachtungen müssen wir schließen, daß alle seither von vielen Autoren unternommenen Versuche, eine Methode der experimentellen Diagnose mittels intravenöser Injektion gleich welcher Cardiazoldosen zu finden, zum Mißerfolg verurteilt waren. Nach unserer Ansicht ist der durch die Injektion des Materials in die Gefäße verursachte Traumatismus samt den möglichen Flockungserscheinungen derart, daß sie unabhängig von der Dosis für sich allein auch bei Normalen und bei an den verschiedensten Krankheiten leidenden Patienten einen Zustand von epileptiformem Shock hervorrufen.

Auf Grund unserer Erfahrungen geben wir aus den angeführten Gründen den Versuch, mit der intravenösen Cardiazolinjektion ein diagnostisches Merkmal zu finden, auf.

Die Cardiazol-Chl.Äth.-Spray-Methode (prädisponierende Wirkung des Cardiazols und peripherer Reize durch die Spray-Chl.Äth.-Probe), d. h. Abkühlung mit Chloräthyl für die Dauer von 40—50 Sek. in der Gegend der rechten oder linken Arteria radialis und in der Carotisgegend einer Seite), ist als bessere Methode zur Auslösung von Krampfanfällen bei einer großen Zahl von Epileptikern zu betrachten und kann bei der allgemeinen Diagnose einen sicheren Faktor zur Beurteilung liefern.

Vor der Abkühlung werden die Patienten niedergelegt, damit die intramuskuläre Injektion leichter vorgenommen werden kann. Dann läßt man sie umhergehen und macht die Abkühlung beim ersten Patienten, dem wenige Minuten zuvor eine normale Cardiazoldosis (1—2—3 ccm, je nach der Häufigkeit der Spontananfälle) injiziert worden war.

Der Anfall tritt gewöhnlich sofort nach der Abkühlung oder wenige Minuten (5—10) darnach ein. Die Abkühlung erfolgt, während der Patient auf einem Stuhl sitzt, da nach unserer Erfahrung die Patienten in liegender Stellung, vielleicht infolge des größeren Blutdruckes, für die anfallsauslösende Wirkung der Spray-Chl.Äth.-Probe weniger prädisponiert zu sein scheinen. Wir haben in der Tat nie Anfälle hervorrufen können, wenn die Patienten auf dem Rücken gelegen waren.

Wir machen darauf aufmerksam, daß wir bei dem einzelnen Patienten jeweils nur einen Versuch angestellt haben. Nachstehend folgen Tabellen in der Art der von *Langsteiner* veröffentlichten, die Angaben über

das Alter, die Häufigkeit der Anfälle, die Dosis und das Verhalten der Patienten bei einfacher Spray-Chl.Äth.-Probe in der Radialis- und Carotis-gegend, bei Spray-Chl.Äth.-Probe kombiniert mit vorheriger Cardiazol-injektion und bei Spray-Chl.Äth.-Probe mit vorheriger Adrenalininjektion enthalten.

Wie uns während der Behandlung der Schizophreniker festzustellen möglich war, kann als sicher gelten, daß mit den von uns angegebenen Dosen und mit der Abkühlung nach *Muck* ein Anfall nur bei Epileptikern ausgelöst wird. Wir wiederholen hier, daß der so hervorgerufene Anfall dem spontanen gleicht, was zwischen dem durch intravenöse Injektion hervorgerufenen Shock und dem spontanen Anfall durchaus nicht der Fall ist.

Tabelle 1 gibt die Häufigkeit, berechnet nach den Angaben *Langsteiners*, die je nach Häufigkeit der Spontananfälle allmählich steigende

Tabelle 1. Cardiazol-Spray-Chl.Äth.-Probe.

Häufigkeit der Spontananfälle	cem Cardiazol intramuskulär	Posi- tiv	Nega- tiv
Häufig (14 Pat.) . . . . .	1	4	10
Weniger häufig (19 Pat.)	2	10	9
Selten (10 Pat.) . . . . .	3	4	6
Epileptoid . . . . .		1	
		19	25

Dosis, die Anzahl der Patienten mit Anfällen und die injizierte Dosis an. Im Gegensatz zu *Langsteiner*, der an demselben Patienten mehrere Versuche anstellte, haben wir unsere Experimente jeweils nur einmal vorgenommen

und mehr als 40 % positive Fälle gehabt. Dies ist ein zufriedenstellendes Ergebnis, das hoffen läßt, daß es möglich ist, auch bei den meisten anderen Patienten mit den gleichen Dosen und nachfolgender Abkühlung nach *Muck* (Spray-Chl.Äth.-Probe) einen Anfall auszulösen.

Tabelle 2 gibt das Alter der Epileptiker und die positiven Ergebnisse bei den einzelnen Versuchen an.

Tabelle 2.

Alter der Epileptiker	Anzahl der Patienten	Positiv auf Spray-Chl.Äth.-Probe, Adrenalin-Spray-Chl.Äth.- Probe und Cardiazol-Spray-Chl.Äth.-Probe
1—15	1	Adrenalin-Spray-Chl.Äth.-Probe
15—30	9	Spray-Chl.Äth.-Probe (2), Adrenalin-Spray-Chl.Äth.-Probe (2), Cardiazol-Spray-Chl.Äth.-Probe (5)
30—45	17	Spray-Chl.Äth.-Probe (5), Adrenalin-Spray-Chl.Äth.-Probe (1), Cardiazol-Spray-Chl.Äth.-Probe (11)
45—60	5	Spray-Chl.Äth.-Probe (2), Cardiazol-Spray-Chl.Äth.- Probe (3)

In Tabelle 3 sind die Dosen enthalten, die je nach der Häufigkeit der Spontananfälle bei der Adrenalin-Spray-Chl.Äth.-Probe und der

Cardiazol-Spray-Chl.Äth.-Probe injiziert wurden; ferner gibt sie die positiven Ergebnisse bei den 3 verschiedenen Proben wieder.

Tabelle 3.

Spontan-Anfälle	Anzahl der Fälle	Cardiazol-Spray-Chl.Äth.-Probe			Adrenalin-Spray-Chl.Äth.-Probe	Spray-Chl.Äth.-Probe
		ccm Cardiazol 1	2	3	ccm Adrenalin 1 ccm $\frac{1}{100}$	Chloräthyl 40—50 Sek.
Häufig . . . . .	14	3	4		3	4
Weniger häufig . .	14		7	2		5
Selten . . . . .	3			2	1	
Epileptoid . . . .	1			1		
	32	3	11	5	4	9

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen an insgesamt 125 Patienten wiedergegeben.

Wie aus dieser Tabelle hervorgeht, ist die Zahl der Epileptiker, die bei der Cardiazol-Spray-Chl.Äth.-Probe Anfälle hatten, beträchtlich. Bei den anderen Versuchen mit der

Tabelle 4.

Versuchspersonen: 125.

Spray-Chl.Äth.-Probe: 53		Cardiazol-Spray-Chl.Äth.-Probe: 44		Adrenalin-Spray-Chl.Äth.-Probe: 28	
positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ
9	44	19	25	4	24

Adrenalin-Spray-Chl.Äth.-Probe und der einfachen Spray-Chl.Äth.-Probe wiesen nur wenige Patienten Anfälle auf, so daß die Untersuchungen mehr theoretisch-physiologisches Interesse haben.

Wenn *Langsteiner* selbst durch Kombination der Hyperpnoe mit der Abkühlung der Radialisgegend keine Anfälle erzielen konnte und wenn *Weiß* bei einer Patientin, die gewöhnlich bei Eintritt der Menstruation Anfälle bekam, mehrmals erfolglos die Abkühlung vornahm und diese Autoren dann auf Grund ihrer Erfahrungen nicht an die Wirksamkeit der Methode glauben, so können wir auf Grund unserer Ergebnisse nicht umhin, dieses Urteil für voreilig und damit zu Unrecht bestehend zu halten. Auch wir hatten Gelegenheit, Versuche bei einer Patientin vorzunehmen, die ihre Anfälle ebenfalls während der Menstruation bekam. Tatsächlich sind, wie berichtet, nicht nur auf die Adrenalin-Spray-Chl.Äth.-Probe, sondern auch auf die Cardiazol-Spray-Chl.Äth.-Probe die Anfälle eingetreten.

Auf Grund dieser Versuchsergebnisse läßt sich sagen, daß die Auslösung eines Anfalls von Störungen des inneren Milieus abhängt, deren Studium vom Standpunkte der Pathogenese aus wichtige Einzelheiten liefern könnte. Es läßt sich voraussehen, daß nach den Versuchen in der letzten Zeit, besonders mit Cardiazol und Insulin, im Bereich der

experimentellen Untersuchungen eine entscheidende Schwenkung im Sinne eingehender Studien des Milieus selbst stattfindet, so daß vielleicht andere Lösungen des diagnostisch-experimentellen Problems möglich werden.

Inzwischen, wenn auch die Versuche mit verschiedenen afferenten Reizen zur Hervorrufung der sogenannten reflexen Epilepsie noch weiter getrieben werden sollen, kann das vielgestaltige aktuelle Problem, an dessen Lösung sich eine große Anzahl von Forschern eifrig beteiligt und worüber eine umfangreiche Literatur bereits besteht, immerhin als der Lösung beträchtlich näher gebracht angesehen werden.

### Schrifttum.

- Baudoin, A. et H. Schaeffer*: Revue neur. **1933**; **1937**, 15. — *Baumann, W.*: Münch. med. Wschr. **1936 I**. — *Broggi e C. Schieppati*: Atti del Convegno sulla Terapia moderna della schizofrenia, Soc. lombarda Med. **1937**. — *Buscaino e Longo*: Riv. Pat. nerv. **1936**. — *Danielopolu, Radovici et Arslan*: Revue neur. **1927**; **1932**, 1326. — *Förster, C.*: Die Pathogenese des epileptischen Krampfanfalles, Versammlung der Naturforscher, Düsseldorf 1926. — *Gobessi, I.*: Fisiol. e Med. März **1937**. — *Krüger, L.*: Psychiatr.-neur. Wschr. **1936 I**. — *Langelüddeke, A.*: Z. Neur. **15**, Nr 41/42 (1936). — Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1588. — Z. Neur. **161** (1938). — *Langsteiner, F.*: Münch. med. Wschr., Aug. **1936**. — Z. Neur. **161** (1938). — *Meduna, L. v.*: Psychiatr.-neur. Wschr. **1935 II**. — *Muck, O.*: Münch. med. Wschr. **1935**. — *Riddoch et Critchley*: Revue neur. **1937**, 77. — *Sorger, E. u. E. Hofmann*: Psychiatr.-neur. Wschr. **1937 II**. — *Weiß, E.*: Münch. med. Wschr. Mai **1936 I**, 736.