

(Aus der klinisch-diagnostischen Abteilung des staatlichen Institutes für neuro-psychiatrische Prophylaxe zu Moskau [Direktor: L. M. Rosenstein].)

Der Liquor cerebrospinalis bei der genuinen Epilepsie.*

Von

Privatdozent Dr. med. A. E. Kulkow.

(Eingegangen am 2. Mai 1929.)

Die Pathogenese der genuinen Epilepsie ist noch immer unklar und die verschiedenen Versuche, einer Lösung dieser Frage näherzutreten, blieben bisher in bedeutendem Maße erfolglos. Bis zu einem gewissen Grade trifft dies auch für die Erforschung des Stoffwechsels bei der Epilepsie im allgemeinen und speziell für die Veränderung in der Cerebro-spinalflüssigkeit zu; diese verhältnismäßige Erfolglosigkeit der Untersuchungen kann vor allem in der Schwierigkeit des Problems selbst, sowie in der Unvollkommenheit der Methodik ihre Erklärung finden.

Was wir in den Grundzügen über die Veränderungen des Blutes bei genuiner Epilepsie wissen, ist von großem Interesse und von Bedeutung, doch haben diese uns noch nicht die ganze Frage der genuinen Epilepsie in ihrer Gesamtheit erklären können. Die bedeutendste der neueren Arbeiten ist die Arbeit von *de Crinis*: „Über die humoralen Veränderungen im Organismus bei epileptischem Anfall“, in welcher folgende Angaben bezüglich des Blutes angeführt werden.

Vor allem werden große Schwankungen in der Zahl der weißen Blutkörperchen angeführt (Leukopenie). Nach dem Anfall tritt oft umgekehrt allgemeine Leukocytose auf, welche verschieden lange anhalten kann. Oft fällt Lymphocytose mit dem epileptischen Anfall zusammen. Die eosinophilen Elemente nehmen dagegen ab; gleichzeitig nimmt die Gerinnbarkeit des Blutes ab. Was den Eiweißgehalt des Serums anbetrifft, so ist dasselbe vor dem Anfall vermehrt, um das Maximum unmittelbar vor demselben zu erreichen, und fällt dann nach dem Anfall wieder. Die Schwankungen des Eiweißgehaltes im Serum stehen mit Veränderungen des Blutdruckes bei der Epilepsie in Zusammenhang. Die Lipoide, speziell das Cholesterin nimmt während des Anfalls im Blute zu und kommt des weiteren wieder zur Norm. Nicht selten kann Cholesterinvermehrung im Blute beobachtet werden, ohne daß es zu

* Vorgetragen in der Verhandlung der Liga für Kampf gegen die Epilepsie am 24. 2. 29.

einem Anfall käme, eine Erscheinung, welche *de Crinis* als *serologisches Äquivalent* bezeichnet. Bezüglich der Fermente liegen nicht genügende Angaben vor. Die Literatur der Frage spricht dafür, daß Abbauprozesse beim epileptischen Anfall zweifellos stattfinden, doch läßt es sich gegenwärtig schwer sagen, in welcher Beziehung dies zum epileptischen Anfall steht. Die antitryptische Wirkung steigt vor dem Anfall, erreicht während desselben ihren höchsten Wert und fällt des weiteren. Die Alkalireserve ist nach dem Anfall erhöht. Der Blutzuckerspiegel zeigt Schwankungen in dem Sinne, daß bei schwereren Erscheinungen von Krampfanfällen (*Status epilepticus*) derselbe gegenüber dem mehr stationären Zustande, in welchem er tiefere Werte zeigt, ansteigt. Was den Gehalt an Reststickstoff im Serum betrifft, so zeigt derselbe keine irgendwie wesentlichen Veränderungen in den anfallsfreien Perioden; während des Anfalls wird in schweren Fällen ein unbedeutender Anstieg desselben beobachtet. Indem sie diese Angaben bezüglich der Blutveränderungen bei genuiner Epilepsie anführen, kommen *de Crinis* und *Wuth* zu dem Schluß, daß sie uns doch keine Vorstellung über das Wesen der Epilepsie geben, denn viele der erhaltenen Resultate können auf Rechnung des Mechanismus der Krampferscheinungen geschrieben werden, so z. B.: Veränderungen des Blutdruckes, des Pulses und der Temperatur (als Folge vasomotorischer Erscheinungen), Veränderungen der Blutkonzentration (Leukozytose), geringe Erhöhung des Reststickstoffs, Kreatinin, Schwankungen des Zuckerspiegels. Wir führten die Angaben bezüglich des Blutes bei genuiner Epilepsie deshalb an, um sie besser gegenüberstellen zu können den Untersuchungsergebnissen über die Cerebrospinalflüssigkeit, welche noch ärmlicher und fragmentarischer als die des Blutes und in einigen Beziehungen bei den einzelnen Autoren einander widersprechend sind. Ungeachtet der verhältnismäßigen Spärlichkeit dieser Angaben glauben wir doch, daß eine systematische Übersicht des Bildes sowohl der serologischen, als auch der biochemischen Veränderungen im Liquor cerebrospinalis von unzweifelhaftem Interesse ist und als Material zur Klärung der Frage über die Pathogenese der genuinen Epilepsie dienen kann.

In den folgenden Ausführungen werden wir danach trachten, sowohl unsere eigenen Untersuchungsergebnisse am Liquor cerebrospinalis bei genuiner Epilepsie (40 Fälle, worin sporadische Fälle, *Koschewnikowsche* und *Jacksonsche* Epilepsie mitgerechnet sind), als auch die Literaturangaben zu summieren. Hierbei muß vorausgeschickt werden, daß die von uns erhaltenen Untersuchungsergebnisse in bezug auf die Cerebrospinalflüssigkeit der Epileptiker in vieler Hinsicht mit den Ergebnissen anderer Autoren übereinstimmen. Die Untersuchungen des Liquors wurden in der Mehrzahl in den Intervallen zwischen den Anfällen ausgeführt, in verschiedenem Zeitabstand von denselben. Unsere systematische Übersicht, betreffend die physiko-chemischen und mikroskopischen

Veränderungen der Cerebrospinalflüssigkeit bei Epilepsie, wollen wir nach folgenden Punkten vornehmen: Druckverhältnisse im Subarachnoidealraum vor und nach dem Anfall; Einfluß der Lumbalpunktion auf den Zustand des Epileptikers; Wasserstoffionenkonzentration, Albumin-globulingehalt, Formelemente, Kolloidreaktionen und Wa.R.; Zustand der hämato-encephalischen Barriere bei genuiner Epilepsie; quantitativer Cholesterin-, Cholin-, Zucker-, Chlorid-, Harnstoffgehalt, proteolytische Fermente, Hypophysenextrakt, anorganischer Phosphor, Milchsäure und Calcium; außerdem wollen wir die Frage über die toxischen Eigenschaften der Cerebrospinalflüssigkeit bei genuiner Epilepsie im allgemeinen auf Grund der in der Literatur vorhandenen experimentellen Angaben kurz streifen.

Es ist interessant, daß *Boyd* in seiner Monographie („Physiology and Pathology of the cerebrospinal Fluid“, New York 1920) sagt: „There are no characteristic changes in the spinal fluid of epileptic patients“, und doch weist sowohl er, als auch andere Autoren darauf hin, daß die Cerebrospinalflüssigkeit sich nicht ganz indifferent hinsichtlich des epileptischen Anfalls verhält. Beginnen wir mit dem Drucke im Subarachnoidealraum.

In 50 Fällen von Druckmessungen bei genuiner Epilepsie beobachteten *Patterson* und *Levi* bedeutende Schwankungen desselben, obwohl diese in gewissem Grade auch von einigen Nebenfaktoren abhängen konnten. Im Mittel betrug der Druck 250 mm Wassersäule (13,9 mm Hg); die Werte schwankten zwischen den Grenzen von 6—38 mm Hg (in den anfallsfreien Perioden). Die Punctionen, welche die Verff. während des Anfalls vorgenommen haben, zeigten erhöhten Druck (25—50 mm Hg). In den Fällen, wo die Anfälle schwach waren, stieg der Druck nicht an. In diesem Zusammenhange sind die Beobachtungen von *Schrapf* (1928) von Interesse, welcher in 3 Fällen von Status epilepticus den Liquordruck untersuchte. Es erwies sich, daß der Druck vor dem Anfall nicht erhöht ist, daß er während des Anfalls ansteigt und nach demselben wieder normal wird. Verf. meint, daß sich dieser Druckanstieg durch die tonischen Krämpfe erklären läßt, welche ein Zusammendrücken der Halsvenen und analog wie bei dem Symptom von *Queckenstedt* einen Druckanstieg im Rückenmarkkanal bedingen. Nach diesem Verf. ist also der erhöhte Druck im Liquor eine in bezug auf den Anfall sekundäre Erscheinung. *Kroiß* und *Dielmann* machten bei 8 Epileptikern Punctionen der hinteren Zisterne in sitzender Stellung, wobei der Druck sich als positiv erwies (normalerweise ist er negativ). Auf Grund dieser Ergebnisse denken Verff. an eine intrakraniale Drucksteigerung bei den Epileptikern. Einen therapeutischen Effekt hatte diese Punktions nicht. Analoge Befunde führt auch *Grötschel* an, welcher den Druck bei 38 Epileptikern bestimmte, bei welchen letzterer sich als erhöht erwies (300—400 mm H₂O).

Was unsere eigenen Fälle betrifft, bei welchen Lumbalpunktion in den interparoxysmalen Perioden vorgenommen wurde, so erhielten wir ungefähr in der Hälfte derselben einen erhöhten Druck von 250 mm H₂O bis 640 mm H₂O; in letzterem Falle (Pat. U. Epilepsia gen.) war die Drucksteigerung besonders ausgesprochen. Wir halten unsere Angaben natürlich nicht für hinreichend, um auf Grund derselben irgendwelche Annahmen über die pathogenetische Bedeutung dieser Drucksteigerung im Rückenmarkkanal zu machen, die Tatsache jedoch, daß der Druck in unseren Fällen und in denjenigen einiger anderer Autoren in der anfallsfreien Zeit sich als erhöht erwies, spricht gegen die ausschließliche Rolle der tonischen Phase der Krämpfe bei der Drucksteigerung. Die Sache lief hier scheinbar nicht so einfach ab, und dieser gesteigerte Druck in der anfallsfreien Periode, der nicht nur eine Folge mechanischer Momente darstellt, kann selbst irgendeine Rolle in der Pathogenese des Anfalls spielen.

Von den allgemeinen Untersuchungen der Cerebrospinalflüssigkeit können uns natürlicherweise vor allem die cytologische Reaktion und der Albumin- und Globulingerhalt interessieren. Wenn wir die Ergebnisse, welche die Verff. in dieser Hinsicht anführen, betrachten, so scheinen diese eher positiv zu sein. So gibt z. B. *Mestrerat* mit Bestimmtheit eine Erhöhung des Eiweißgehaltes im Liquor der Epileptiker an. Ebenso weist *Eskuchen* auf eine Eiweißvermehrung und in einigen Fällen auf mehr oder weniger bedeutende Pleocytose hin. *Patterson* und *Levi* nehmen auf Grund ihrer Untersuchungen an, daß die Ansicht, als ob die idiopathische Epilepsie sehr oft von einer bedeutenden Lymphocytose im Liquor begleitet wäre, nicht vollkommen bestätigt werden kann; an ihrem Materiale gaben 78% aller Untersuchungen (50 Fälle) einen Gehalt unter 5 Lymphocyten im cmm.

Was den Eiweißgehalt des Liquors bei Epileptikern betrifft, so erhielten dieselben Autoren in 90% ihrer Fälle ein negatives Ergebnis. Unsere Ergebnisse in bezug auf Zellreaktion und Eiweißgehalt waren folgende: in 4 Fällen hatten wir Lymphocytose über 5 (maximal 14) im cmm; Erhöhung des Globulingerhaltes in 22 Fällen (positive *Pandy*- und *Nonne-Apelt*-Reaktion); in allen diesen Fällen wurde Syphilis ausgeschlossen. Die Gesamteiweißmenge war in 3 Fällen erhöht.

Somit sehen wir, daß, ungeachtet der widersprechenden Angaben der einzelnen Autoren, wir von einer gewissen Vermehrung der Globuline und der zelligen Elemente in der Cerebrospinalflüssigkeit der Epileptiker sprechen können, wenn diese Veränderungen auch nicht ständig vorhanden sind.

Bevor wir zur Besprechung der biochemischen Veränderungen in der Cerebrospinalflüssigkeit der Epileptiker übergehen, wollen wir die wenigen Angaben betrachten, welche über den Zustand der hämatoencephalitischen Barriere in der Literatur vorliegen. Bekanntlich ändert

sich die Permeabilität dieser Barriere unter pathologischen Bedingungen wesentlich und es treten solche Stoffe in die Cerebrospinalflüssigkeit über, welche normalerweise dort nicht nachgewiesen werden können.

Vom theoretischen Standpunkte aus können einige Angaben für eine gewisse Störung der hämato-encephalitischen Barriere bei Epilepsie sprechen; zugunsten dieser Annahme kann vor allem der Umstand angeführt werden, daß während der Menstruationsperiode, wo bekanntlich die Permeabilität der Barriere gestört wird — bei den Epileptikern die Häufigkeit der Anfälle zunimmt, was scheinbar für einen gesteigerten Übertritt der Toxine aus dem Blute in Cerebrospinalflüssigkeit spricht. Die Sache liegt aber scheinbar nicht so einfach, denn in einer der neuesten Arbeiten erhielten z. B. Patterson und Levi, welche die Permeabilität der Barriere bei 10 Epileptikern in bezug auf einige chemische Stoffe (Kaliumjodid und Natriumnitrat) untersuchten, negative Ergebnisse (die erwähnten Substanzen konnten im Liquor nicht nachgewiesen werden), was dafür spricht, daß die Barriere bei den Epileptikern nicht geschädigt ist. Die Theorie also, welche besagt, daß Toxine unbekannten Ursprungs aus dem Blutstrom in die Cerebrospinalflüssigkeit übertreten und damit den Anfall auslösen, wird somit durch diese Angaben nicht bestätigt.

Dafür, daß die Barriere bei Epilepsie, wenn sie auch geschädigt wird, so weitaus nicht immer, sprechen auch folgende Überlegungen. Wir wissen zum Teil aus den oben angeführten Angaben und aus eigenen Beobachtungen, daß das Cholesterin während des Anfalls im Blute stark zunimmt, während die Untersuchungsergebnisse am Liquor auf Cholesterin während dieser Zeit (nach dem Anfall) keine Erhöhung desselben zeigt, und es wird dasselbe in der Cerebrospinalflüssigkeit in sehr unbedeutenden Mengen gefunden, ein Umstand, der klar gegen eine Schädigung der Barriere spricht, denn sonst müßte das Cholesterin aus dem Blute in den Liquor übertreten, wie dies manchmal bei akuten Meningitiden der Fall ist. Weiterhin werden ähnliche Beziehungen zwischen dem Zuckergehalt des Blutes und des Liquors beobachtet. Bei vorhandener Hyperglykämie, sowohl während des Anfalls, als auch nach demselben, wird weitaus nicht immer eine gleichzeitige Hyperglykorachie beobachtet und umgekehrt sind diese zwei Erscheinungen überhaupt nicht miteinander verbunden und können vollkommen isoliert angetroffen werden. Somit sprechen auch diese Tatsachen anscheinend gegen eine Schädigung der Barriere.

Ohne irgendwelche Schlüsse aus diesen Überlegungen zu machen, möchten wir nur darauf hinweisen, daß die Frage über den Zustand der Barriere bei Epilepsie noch einer Reihe von Nachprüfungen bedarf.

Bei dem Bestreben, der Erklärung der Pathogenese des epileptischen Anfalls und speziell der Rolle der inkretorischen Drüsen dabei näherzukommen, richteten einige Autoren ihre Aufmerksamkeit auf das Hypo-

physensekret, welches in der Cerebrospinalflüssigkeit in einer bestimmten Menge enthalten ist. *Förster* nimmt an, daß die Krampfzustände durch die Wirkung der Drüsen mit innerer Sekretion erklärt werden können, wobei ein Teil dieser Drüsen in der Richtung einer Erhöhung der Schwelle in bezug auf den Krampf wirkt: die Epithelkörperchen, die Kinderthymus, die Hypophyse, der Pankreas und die Schilddrüse; andere Drüsen sollen umgekehrt diese Schwelle herabsetzen: die Nebennieren, Thymus persistens, Corpus luteum, Gl. pinealis, pancreas. Nach *Förster* steigert die Hypophyse in größtem Maße die Krampfschwelle; so kombinieren sich Dystrophy adiposo-genitalis und Aplasie der Hypophyse häufig mit epileptischen Anfällen. Was den Gehalt an Hypophysensekret in der Cerebrospinalflüssigkeit betrifft, so gibt *Dixon* im Mittel 0,06 mg pro ccm Liquor an. *Trendelenburg* gibt eine etwas geringere Zahl — 0,0004 mg, *Janossy* und *Horwath* stellten in dem Liquor cisternae magna einen höheren Gehalt an Sekret fest als in der Lumbalflüssigkeit. Nach Angaben von *H. Altenburger* und *F. Stern* war von 80 untersuchten Fällen ohne Epilepsie in 71 Fällen Sekret nachweisbar und fehlte in 9 Fällen. Der Gehalt in der Lumbalflüssigkeit beträgt im Mittel 0,00058 mg pro 1 ccm Liquor, im Liquor der Ventrikel 0,00087 mg. In bezug auf die Epileptiker enthielt bei denselben Autoren in einigen Fällen der Liquor Hypophysensekret, in anderen fehlte es (von 79 Fällen war es in 39 Fällen vorhanden, in 40 Fällen fehlte es).

Somit erhielten sie einen klaren Unterschied in dieser Beziehung zwischen Epileptikern und Nichtepileptikern.

Auf Grund des Fehlens des Sekretes bei der Mehrzahl der Epileptiker kommen die Verff. zu dem Schlusse, daß wir es bei der Epilepsie mit einer Störung der Hypophysenfunktion zu tun haben, der Zusammenhang zwischen Krämpfen und Fehlen des Sekretes im Liquor drängt zur Annahme, daß die Hypophyse zu den Faktoren gehört, welche die Krampferscheinungen hemmen (hormonaler Mangel der Epileptiker). Wenn es andererseits gelingt, den hypophysären Mangel zu bekämpfen, so schwinden auch die epileptischen Anfälle oder sie werden jedenfalls bedeutend seltener (*Förster*).

Im Zusammenhang mit den allgemeinen Eigenschaften der Cerebrospinalflüssigkeit ist ihre Toxizität in verschiedenen Perioden in Abhängigkeit vom Anfall von Interesse. So führen z. B. *Dide* und *Sacquepée* auf Grund ihrer experimentellen Untersuchungen folgende Angaben an. Sie nahmen Injektionen des Liquors intracerebral in die rechte Hemisphäre von Kaninchen in einer Menge von 2—3 ccm vor (zur Kontrolle wurde parallel physiologische Lösung injiziert). Die Cerebrospinalflüssigkeit, die im der anfallsfreien Zeit entnommen wurde, gab bei den Tieren nur eine geringe traumatische Parese, die wieder schwand. Der Liquor, der nach Anfall entnommen wurde (0,5 ccm) rief leichte allgemeine krampfartige Zuckungen hervor. Die Injektion von Cerebro-

spinalflüssigkeit nach einer Serie von Anfällen (Punktion 3 Stunden nach Injektion) rief krampfförmige Zuckungen, Zittern, tiefen, vorübergehenden Stupor hervor. Die Schlüsse, die von den Autoren gezogen werden, sind: die Cerebrospinalflüssigkeit besitzt eine Toxizität, wobei diese von den Anfällen abhängt (von der Häufigkeit derselben); bei intracerebraler Injektion ruft sie bei Kaninchen (entnommen nach einem Anfall) krampfartige Erscheinungen, Stupor, manchmal allgemeine Zuckungen hervor. Die Cerebrospinalflüssigkeit, welche nach einer Serie von Anfällen entnommen wird, erzeugt in einer Dosis von $\frac{1}{4}$ ccm (intracerebral) schwerere krampfartige Zustände, dabei kann, wenn 0,5 ccm Liquor dem Kaninchen injiziert wird, einige Stunden und sogar Minuten nach den tetanischen oder epileptiformen Anfällen Exitus eintreten.

Vom Standpunkte der biochemischen Veränderungen in der Cerebrospinalflüssigkeit bei genuiner Epilepsie ist der Nachweis von Cholin und Cholesterin im Liquor, als Resultat eines gesteigerten Lipoidzerfalls infolge erhöhter Reizung der Gehirnrinde, von Interesse. Schon in der Arbeit von *Donath* (1903) wurde hierauf hingewiesen. *Donath* fand im Liquor der Epileptiker Cholin und konnte sich experimentell davon überzeugen, daß die Stoffe, welche krampfartige Erscheinungen erzeugen, Cholin darstellen ($C_5H_{15}-NO_2$). Von 18 Fällen genuiner Epilepsie konnte im Liquor in 15 Fällen Cholin nachgewiesen werden. Interessant ist, daß bei *Jacksonscher* und *syphilitischer* Epilepsie Cholin ebenfalls nachweisbar war. Der Liquor, der im Status epilepticus entnommen wurde, zeigte Vorhandensein von Cholin. In Fällen von Hysterie konnte Cholin nicht nachgewiesen werden. Auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen kommt *Donath* zu dem Schlusse, daß das Cholin diejenige giftige Substanz ist, welche, auf die Gehirnrinde wirkend, die Hauptursache der Krampferscheinungen darstellt. Sowohl das Cholin, als auch das Neurin sind Nervengifte, doch sind sie bei intravenöser Einführung weniger giftig als bei intracerebraler. Die Cerebrospinalflüssigkeit der Epileptiker, entnommen nach dem Anfall und einem Meerschweinchen in einer Menge von 0,5 ccm injiziert, tötet dieses manchmal in einigen Stunden oder sogar Minuten. Von den späteren Untersuchungen bestätigen die von *Patterson-Levi* erhaltenen Ergebnisse bezüglich des Cholingehaltes im Liquor der Epileptiker vollkommen die Angaben von *Donath*. Was den Cholesteringehalt im Liquor anbetrifft, so fand *Pighini* in 24 Fällen von Epilepsie Cholesterin, wobei die Menge der Krystalle der Schwere des Zustandes entsprach. *Pezzold* fand eine Abnahme des Cholesterins im Blute während des Anfalls mit einem nachträglichen Anstieg desselben (gesteigerter Lipoidzerfall während des epileptischen Anfalls). *Poper* und *Vicol* weisen darauf hin, daß wenn die Anfälle sich häufig wiederholten, so hielten sich die tiefen Werte des Cholesteringehaltes im Liquor auch in den Intervallen zwischen den

Anfällen. Bezuglich des Cholesteringehaltes im Liquor nach Angaben anderer Autoren (*Osnato*) war in 9 Fällen Cholesterin in einer Menge von 10 mg-% vorhanden, d. h. derselbe ist sehr unbedeutend. Annähernd dieselben Ergebnisse erhielten wir auch, so war in einem Falle z. B. der Cholesteringehalt 26 mg-%, im anderen 73 mg-%. Was das Blut anbetrifft, so gaben unsere Fälle eine tiefe Cholesterinzahl in der anfallsfreien Periode (7 Fälle), von 102 mg-% bis 132 mg-%.

Einer der am gesetzmäßigsten sich wiederholenden Befunde ist die Zunahme des Zuckergehaltes im Liquor, der nicht nur nach dem Anfall, sondern auch in den anfallsfreien Perioden erhoben wurde — eine *mehr oder weniger ausgesprochene Hyperglykorachie*. Beim Vergleich der Blutzusammensetzung mit demjenigen des Liquors in dieser Hinsicht zeigt der Liquor manchmal einen höheren Zuckergehalt als das Blut. Nach Beobachtungen verschiedener Autoren schwankt der Zuckergehalt im Liquor in den Grenzen 60—110 mg-%. Nur in einem dieser Fälle wurde eine Abhängigkeit des Zuckerspiegels im Liquor von demjenigen des Blutes festgestellt, im allgemeinen besteht aber eine solche Abhängigkeit nicht, da ein hoher oder tiefer Zuckergehalt im Blute nicht von entsprechenden Änderungen des Zuckergehaltes in der Cerebrospinalflüssigkeit begleitet wird.

Diese Beobachtungen sprechen dafür, daß der Zucker nicht nur infolge einfacher Transsudation in die Cerebrospinalflüssigkeit eindringt.

Witgenstein fand, daß bei genuiner Epilepsie der Zuckergehalt unmittelbar nach dem Anfall zunimmt, wobei er zu dieser Zeit höher ist als in den Intervallen zwischen den Anfällen. Die hohen Zahlen halten sich einige Zeit und kehren dann zur Norm zurück. Dieser Umstand kann manchmal als differentialdiagnostisches Hilfsmittel zur Trennung von hysterischen und epileptischen Anfällen dienen. Nach den Angaben von *Patterson-Levi* schwankte der Zuckergehalt im Liquor (in den Intervallen) von 50—70 mg-%, zeigte also eine Tendenz zur Erhöhung. *Osnato* und andere fanden in 75 Fällen von genuiner Epilepsie einen Zuckergehalt in der Cerebrospinalflüssigkeit von 48—82 mg-%, in 2 Fällen erreichte er den Zuckergehalt des Blutes und in 2 Fällen war er im Liquor höher als im Blute.

Was unsere Ergebnisse betrifft, so bekamen wir im allgemeinen Resultate in Richtung einer *Hyperglykorachie in den anfallsfreien Perioden*. Von 15 Fällen genuiner Epilepsie fanden wir in 11 Fällen Erscheinungen einer Hyperglykorachie, welche in den Grenzen von 68 mg-% bis 91 mg-% schwankte, wobei der Mittelwert 73 mg-% betrug. Gleichzeitig war der Zuckergehalt im Blute nur in einem Falle erhöht und der Mittelwert betrug hier 116 mg-%; das Prozentverhältnis des Blutzuckers zum Liquorzucker betrug dabei 62,9, war also ebenfalls erhöht.

Womit eine solche Erhöhung des Zuckergehaltes im Liquor erklärt werden kann, läßt sich gegenwärtig noch schwer sagen. Möglicherweise spielt hierbei der erhöhte Druck im Rückenmarkkanal und in den Gehirnventrikeln eine Rolle, der seinerseits irritativ auf die höheren Stoffwechselzentren wirkt. Vorläufig bleibt diese Beobachtung nur eine biochemische Tatsache.

Von den übrigen chemischen Bestandteilen, welche in der Cerebrospinalflüssigkeit diesen oder jenen Veränderungen unterworfen sind, wollen wir die folgenden betrachten: Calcium, Milchsäure, Phosphor, Harnstoff, Chloride und proteolytische Fermente.

Die in bezug auf diese Substanzen vorliegenden Angaben sind in vieler Hinsicht unvollständig.

Dem Calcium wird gegenwärtig eine große Bedeutung zugeschrieben, in dem Sinne, daß der Mangel an demselben das Auftreten den krampfartigen Erscheinungen bedingt. So kann z. B. die Zunahme der Anfallshäufigkeit während der Menstruation mit dem geringen Calciumgehalt des Organismus in dieser Zeit erklärt werden. Der Zusammenhang der erhöhten Erregbarkeit des Nerven-Muskelapparates und dem verminderten Calciumgehalt im Blute ist mehr oder weniger feststehend. So werden z. B. die Krämpfe bei chronischen Nephritiden mit Retention von Phosphaten auf die Reduktion des Calciums im Blute zurückgeführt. Nach den Angaben von *Osnato* ist jedoch der Calciumgehalt im Blute und im Liquor zwischen den Anfällen (in 90 Fällen) in normalen Grenzen; im Liquor schwankt er zwischen den Grenzen 5,2—6,1 mg-%, im Mittel 5,68 mg-%. Unsere Bestimmungen gaben in bezug auf das Ca sowohl im Blute, als im Liquor, ebenfalls keine Abweichungen von den normalen Werten. Im Moment des Anfalls sind die Schwankungen des Calciumgehaltes im Blute und in der Cerebrospinalflüssigkeit gegenüber den Werten in den anfallsfreien Intervallen sehr bemerkenswert. Aus diesen Gründen kann die Ursache des epileptischen Anfalls nicht allein in einer Reduktion des Calciums im Blute und im Liquor erblickt werden.

Bezüglich der Milchsäure, insbesondere der Vermehrung derselben im Blute und im Liquor, kann daran gedacht werden, daß diese Erscheinung das Resultat der Krampferscheinungen ist, da die Milchsäure ein Produkt der gesteigerten Muskeltätigkeit darstellt. Aus den von *Osnato* angeführten Angaben geht hervor, daß der Milchsäuregehalt im Liquor bis zu 27 mg-% (normal bis 15 mg-%) zunimmt. Sie ist ein intermediäres Produkt beim Ausnützen der Glucose; der relativ hohe Gehalt an ihr im Liquor und im Blute ist die Folge von Stoffwechselstörungen bei den Epileptikern.

Der Phosphorgehalt in der Cerebrospinalflüssigkeit der Epileptiker variiert in Abhängigkeit von seiner Konzentration im Serum und Plasma. Die Untersuchungsergebnisse von *Osnato*, *Killian* u. a. zeigten, daß die

Konzentration des anorganischen Phosphors im Blutserum und im Liquor der Epileptiker den normalen Werten entspricht ($42 \text{ mg}\cdot\%$).

In bezug auf den Harnstoff ergaben die Untersuchungen (*Patterson-Levi*), daß zwischen dem Blutserum und dem Liquor eine unmittelbare Abhängigkeit besteht: der Mittelwert für den Harnstoffgehalt im Liquor beträgt $26 \text{ mg}\cdot\%$ und im Blute $29 \text{ mg}\cdot\%$, somit stimmen diese Angaben mit den Normalwerten überein (con $14\text{--}45 \text{ mg}\cdot\%$). Was die proteolytischen Fermente anbetrifft, so könnte man aus theoretischen Gründen das Vorhandensein derselben in der Cerebrospinalflüssigkeit der Epileptiker annehmen, da bei diesen im Großhirn destruktive proteolytische Prozesse vorliegen. Nach den Untersuchungen von *Patterson-Levi* reagierte der Liquor in dieser Beziehung in 28% positiv und in 20% negativ. Diese unbestimmten Ergebnisse veranlaßten die Verff., sich von irgendwelchen Verallgemeinerungen zu enthalten.

Die Chloride scheinen in der Cerebrospinalflüssigkeit der Epileptiker ebenfalls keinen wesentlichen Schwankungen zu unterliegen. Sie wurden ausführlich untersucht und dabei wurde einmal eine Vermehrung, einmal eine Abnahme derselben gefunden (*Nenda, Viteman, Voisin*). Nach *Sicard* und *Viron* beträgt der Chloridgehalt $724 \text{ mg}\cdot\%$, nach *Metrezat* $730 \text{ mg}\cdot\%$, nach *Nobecourt* und *Voisin* $40 \text{ mg}\cdot\%$ und nach *Reiche* $908 \text{ mg}\cdot\%$. In 10 Fällen von *Lickint* schwankte der Chloridgehalt im Liquor von 709 bis $790 \text{ mg}\cdot\%$, d. h. leicht vermehrt. In unseren Fällen erhielten wir Schwankungen von $516 \text{ mg}\cdot\%$ bis $784 \text{ mg}\cdot\%$.

Von besonderem Interesse ist die Bestimmung des *Ph* bei den Epileptikern, da die verschiedenen Theorien über erhöhte Alkalose und Acidose der Gewebsflüssigkeit der Epileptiker, als die Anfälle bedingenden Faktoren, natürlich einer Bestätigung bedurften.

Das *Ph* wurde im Liquor in den Fällen von *Patterson-Levi* unmittelbar nach dem Anfall bestimmt, wobei der Mittelwert (von 50 Fällen) um 7,75 schwankte mit unbedeutenden Abweichungen von diesem Wert; in 10% stieg der Wert bis 8,1, was auf eine leichte Zunahme der Alkalinität der Zerebrospinalflüssigkeit hinwies. Die erhaltenen Resultate bedürfen jedoch noch einer Nachprüfung.

Die letzte Frage, auf die wir in der Reihe der biochemischen Prozesse in der Cerebrospinalflüssigkeit bei genuiner Epilepsie noch eingehen wollten, ist die Frage über den Charakter der Kolloidreaktionen und insbesondere der Goldsolreaktion. Es kann ohne Zweifel behauptet werden, daß in einem bedeutenden Prozentsatz der Fälle diese ein positives Resultat geben, wenn auch der Grad dieser Veränderungen den syphilitischen Kurventypus nicht übertrifft. So gab z. B. nach den Angaben von *Patterson-Levi* (in 50 Fällen) in $91,5\%$ das Goldsol ein positives Resultat, 66% positive Mastixreaktion, in 88% positives Resultat mit Bénjoin colloidal, in 49% waren alle kolloidalen Reaktionen positiv. In 97% waren die Goldsolkurven von syphilitischem Typus, in

3 Fällen war sie von paralytischem Typus. Wir erhielten an unserem Materiale ebenfalls eine große Anzahl von positiven Resultaten, in einer Reihe von Fällen (in 29 von 40) konnten wir Kurven von syphilitischem Typus feststellen (z. B. 12210 . . . , 00012829 . . . , 1222200 . .). Dieser Umstand weist auf destruktive Prozesse in der Gehirnsubstanz hin.

Zum Schluß ist es von Interesse, einige therapeutische Versuche im Zusammenhang mit der Lumbalpunktion bei den Epileptikern zu erwähnen. So entnahm z. B. *Grötschel* bei Epileptikern 30—50 ccm Cerebrospinalflüssigkeit und ersetze sie mit Luft, dabei gelang es ihm in 6 Fällen, eine Besserung des klinischen Zustandes zu erzielen. In 2 Fällen nahm die Häufigkeit der Anfälle zu; in 12 Fällen blieb Zustand unverändert; in 11 Fällen wurden die Anfälle seltener. Die Dauer des nachfolgenden Zustandes war verschieden. Von Interesse ist auch die Beobachtungen von *Patterson-Levi* zu erwähnen, welche der Ansicht sind, daß die Menge der entnommenen Cerebrospinalflüssigkeit keinen Einfluß auf den nachfolgenden Zustand ausübt; so war z. B. in einigen Fällen die Reaktion nach Entnahme einiger Tropfen heftiger als bei einer Menge von 30 ccm. In unseren Fällen hatte die Entnahme von Liquor, auch bei ambulanter Ausführung, keine unangenehmen Folgeerscheinungen (entnommene Liquormenge: 10—15 ccm); es wurden jedoch Fälle beobachtet, wo der Anfall unmittelbar auf die Punktionsfolgte.

Schlußfolgerungen: 1. Ungeachtet der Unbestimmtheit in manchen Beziehungen und der Widersprüche der Angaben in bezug auf den Charakter der Veränderungen der Cerebrospinalflüssigkeit bei den Epileptikern können die vorliegenden Literaturangaben, sowie unsere Ergebnisse (untersucht wurden 40 Epileptiker) als Material für die weitere Erforschung der Pathogenese der genuinen Epilepsie dienen.

2. Von den mehr oder weniger feststehenden, vorliegenden Angaben muß auf folgende Erscheinungen hingewiesen werden: Erhöhung des Druckes im subarachnoidal Raum, nicht nur während des Anfalls, sondern bis zu einem gewissen Grade auch in der anfallsfreien Periode, sowie in der Cisterna magna; geringe Zunahme der Proteine und der zelligen Elemente (Lymphocytose), Fehlen (mehr oder weniger konstant) des Hypophysensekrets im Liquor, Vorhandensein von Cholin, erhöhter Zuckergehalt sowohl nach dem Anfall, als auch in den Intervallen zwischen den Anfällen (bis zu 90 mg-%), Vermehrung der Milchsäure, des Ph, zum Teil der proteolytischen Fermente und der Chloride. Die kolloidalen Reaktionen geben häufig syphilitischen Kurventypus.

3. Von allgemeinen Eigenschaften des Liquors muß seine Toxizität für Tiere erwähnt werden, besonders wenn er nach einer Serie von Anfällen (Cholin) entnommen wurde.

4. Die hämato-encephalische Barriere, wenn sie auch geschädigt ist, so weitaus nicht immer (*Patterson-Levi*).

5. Die Entnahme von Cerebrospinalflüssigkeit hat keine ausgesprochene Wirkung auf den nachfolgenden Zustand, wenn sie auch manchmal einen Anfall auslösen kann.

6. Entnahme von Liquor in großer Menge und Ersatz desselben durch Luft gibt manchmal eine Abnahme der Anfallshäufigkeit.

Literaturverzeichnis.

- ¹ Altenburger und Stern: Z. Neur. 113, H. 5 (1928). — ² Ballif et Lunewsky: C. r. Soc. Biol. Paris. 96, No 14 (1927). — ³ Boyd, W.: Physiology and Pathology of the cerebrospinal Fluid. 1920. — ⁴ De Crinis: Die Beteiligung der humoralen Lebensvorgänge usw. 1920. — ⁵ Dide, M. et E. Saquepée: Revue neur. 1901. — ⁶ Donath: Z. physiol. Chem. 39 (1903). — ⁷ Grötschel: Psychiatr.-neur. Wschr. 1927, Nr 37 bis 38. — ⁸ Kroiss und Dielmann: Münch. med. Wschr. 1927, Nr 23. — ⁹ Kulkow, A. E. und M. E. Tarnapolskaja: Über Glykorachie bei Nervenleiden und ihre diagnostische Bedeutung. Arch. f. Psychiatr. 85, H. 5 (1928). — ¹⁰ Kulkow, A. E. und D. A. Schamburow: Zur Frage des Cholesteringehaltes im Liquor cerebrospinalis bei Nervenkrankheiten. Z. Neur. 113, H. 1/3 (1928). — ¹¹ Lennox, W. Marie O'Connor: Arch. of Neur. 18, Nr 3 (1927). — ¹² Levinson: Cerebrospinal Fluid in Health and in disease. London 1923. — ¹³ Lückint, F.: Z. Neur. 116, H. 3/4 (1928). — ¹⁴ Motte und Haliburton: Lancet April 13. 1901. — ¹⁵ Osnato, Michael etc.: Brain 50 (1927). — ¹⁶ Patterson und Levi: Arch. of Neur. 15 (1926). — ¹⁷ Pellegrini: Riforma med. 1901, Nr 55. — ¹⁸ Prior and Edwards: Lumbar punctures and acidosis in epilepsy and allied convulsive disorders. Med. J. Austral. 2 (1926). — ¹⁹ Sachs und H. Zander: Biochem. Z. 183 (1927). — ²⁰ Schrapf: Presse méd. 1928, Nr 3. — ²¹ The Human Cerebrospinal Fluid. New-York: by Höber 1928. — ²² Witgenstein: Klinische Bewertung des Zuckergehaltes im Liquor. Dtsch. med. Wschr. 49 (1923). — ²³ Wuth: Z. Neur. 109 (1927).
-