Aus der Klinik für Psychische und Nervöse Krankheiten
in Gießen. (Direktor: Geh.-Rat Sommer.)

**Die Bedeutung der Nebennieren für die Pathogenese
und Therapie des Krampfes.¹⁾**

Von Priv.-Doz. Dr. Heinrich Fischer, Assistenzarzt der Klinik.

Die klinische Erfahrung, daß sich unter dem Epilepsiebegriff dem Wesen nach nicht zusammengehörige Krankheitsvorgänge gesammelt haben, führte zu dem Bemühen, diesen Sammelbegriff in

¹⁾ Nach einem Vortrage in der Medizinischen Gesellschaft zu Gießen am 14. VII. 1920. Die Ausführungen wurden, um Platz zu sparen, auf das Notwendigste beschränkt. Ich verweise zur weiteren Orientierung auf meine Arbeiten: Ergebnisse zur Epilepsiefrage Zschr. f. d. ges. Neurol. 56 1920. Zum Ausbau der tierexperimentellen Forschung in der Psych. Mschr. f. Neurol. 1920. Untersuchungen über die Pathogenese des Krampfes (erscheint in der D. Zschr. f. Nervhik.).

verschiedene pathogenetische Einheiten zu zergliedern. Während also ursprünglich das Krampfsymptom, in dem man das Wesentliche der Krankheit „Epilepsie“ sah, für die Zugehörigkeit eines Krankheitsbildes zur Epilepsie maßgebend war, lautete eine neue Fragestellung der Klinik nach den Bedingungen, die die Krampffähigkeit des Organismus zur Krampfbereitschaft zu steigern vermögen. Damit gewann die Krampfforschung an Selbständigkeit und wurde zu einem besonderen Forschungsgebiete im Problem der Krampfkrankheiten. Insbesondere fallen auch Hemmungen gegen die Bedeutung der tierexperimentellen Krampfforschung.

Prüfen wir zunächst einmal die Richtigkeit der Anschauung, nach der der Krampf eine Fähigkeit lediglich des Gehirns ist, und fragen wir uns, ob darin nicht vielmehr eine Fähigkeit des Gesamtorganismus zum Ausdruck kommt. Der Krampf läßt sich bei allen Individuen einer Tierklasse, die sich zur Auslösung experimenteller Krämpfe eignet, durch entsprechende Qualität und Quantität der Reizquelle hervorrufen. Diese Erfahrung läßt daran denken, daß der Krampf auf einem letzten Endes physiologisch vorgebildeten Mechanismus abläuft. Es ist von vornherein wahrscheinlich, daß diese Einrichtung der physiologische Mechanismus für die motorischen Reaktionsformen des Organismus überhaupt ist. Der Krampf ist, wie jede andere Muskelarbeit, seiner Erscheinungsform nach zunächst eine Leistung der quergestreiften Muskulatur. Wir müssen also der Frage nachgehen, welche Vorgänge in der Peripherie des Organismus für die Leistungsfähigkeit und Reizansprechbarkeit der Muskulatur von Bedeutung sind. Zur Beantwortung dieser Frage liegen vielfache Angaben in der Literatur vor, insbesondere besteht nach Beobachtungen am Menschen wie im Tierexperiment ein funktioneller Zusammenhang zwischen Muskelarbeit und Nebennierensystem. Bei der Voraussetzung, daß der Krampf, wie alle motorischen Reaktionsformen, auf den für diese Funktionen physiologisch vorgebildeten Bahnen abläuft, war also die Bedeutung des Nebennierensystems für den Krampfmechanismus im Tierexperiment zu prüfen.

Es zeigte sich denn auch, daß die Fähigkeit des tierischen Organismus, auf entsprechende Reize mit Krämpfen zu reagieren, an das Vorhandensein der Nebennierensubstanz gebunden ist. Die Krampffähigkeit des Organismus nimmt mit Reduzierung der Nebennierensubstanz ab. Es haben also die Nebennieren für die motorische Reaktion: als Krampf dieselbe Bedeutung wie für die motorischen Reaktionen im allgemeinen.

Es zeigte sich im Tierexperiment weiter, daß man direkt von einer zentralen und peripherischen Komponente des Krampfmechanismus sprechen kann. Man kann z. B. eine Steigerung der zentralen Krampffähigkeit durch Traumen des Gehirns erreichen und dann diese zentraltraumatische Steigerung der Krampffähigkeit durch eine Reduzierung der Nebennierensubstanz, also durch einen Eingriff in der Peripherie des Organismus, abschwächen. Es gibt auch eine Steigerung der peripherischen Krampffähigkeit, z. B. im Experiment bei solchen Tieren, die eine Vergrößerung der Nebennieren, insbesondere der Rindensubstanz, erwarten lassen. Dies ist erfahrungsgemäß bei kastrierten Kaninchen und in noch höherem Maße bei mit Alkohol chronisch vergifteten Kaninchen der Fall.

Es ist demnach die Krampffähigkeit nicht eine Fähigkeit lediglich des Gehirns, sondern der Krampf läuft auf einem im gesamten Organismus vorgebildeten Mechanismus ab. Letzterer deckt sich im wesentlichen mit dem physiologischen Mechanismus für die motorischen Reaktionsformen überhaupt, in dessen Peripherie das Nebennierensystem von hervorragender Bedeutung ist.

Auf eine weitere Analyse und Synthese des Krampfmechanismus muß ich hier im Interesse der Kürze meiner Ausführungen verzichten und verweise auf die angeführten Arbeiten. Es sei nur gesagt, daß uns hierbei besonders die Methode weiter bringt, daß wir den Angriffspunkten krampfauslösender Reize nachgehen, z. B. untersuchen, auf welchem Wege der Affekt, das Trauma, die Muskelarbeit, der thermische und andere Reize krampfauslösend wirken. Bei Verfolgung dieser Wege, auf denen diese verschiedenartigen Reize ihre Wirkung entfalten, stoßen wir letzten Endes immer wieder auf den Krampfmechanismus selbst und sehen, daß die physiologischen Mechanismen des Reizablaufes in vielfachen Beziehungen zum Krampfmechanismus stehen und sich zum Teil in wesentlichen Punkten mit diesem decken.

Für den Krampf sind von hervorragender Bedeutung, das Muskeltonussystem, das vegetative Nervensystem und das Nebennierensystem.

Zur Wirkung der Nebennierenexstirpation auf den Krampf ist zu sagen, daß wir dadurch eine Herabsetzung der Reizansprechbarkeit der quergestreiften Muskulatur und damit eine Erhöhung ihrer Reizschwelle für entsprechende Reize erzielen. In diesem Einfluß liegt die Bedeutung der Nebennierenexstirpation als krampfhemmendes Mittel.

Ich muß noch kurz auf die den Anfall begleitenden Bewußtseinsstörungen eingehen. Im Tierexperiment zeigte sich, daß bei nebennierenlosen Kaninchen gleichzeitig mit dem Krampf auch die Bewußtlosigkeit ausbleibt. Es läßt sich hieraus folgern, daß die den Krampf begleitende Bewußtlosigkeit bei toxisch ausgelösten Krämpfen zum mindesten nicht generell eine direkte Giftwirkung auf das Zerebrum und speziell auf die Hirnrinde sein kann. Wir müssen also annehmen, daß das Auftreten der Bewußtseinsstörungen an andere zentrale Vorgänge gebunden ist.

Die praktisch wichtigste Frage ist die, ob sich neue therapeutische Gesichtspunkte für die Bekämpfung des Krampfes ergeben. Eine dahingehende Therapie muß versuchen, die Ansprechbarkeit des Krampfmechanismus für krampfauslösende Reize zu vermindern, sie muß also direkt in Krampfmechanismus angreifen. Wenn wir bei unseren therapeutischen Betrachtungen von dem allgemeineren Gesichtspunkte ausgehen, daß der Krampf eine von der quergestreiften Muskulatur geleistete Arbeit ist, so können wir folgern, daß sich eine Herabsetzung der Krampffähigkeit erreichen läßt, wenn wir die Reizansprechbarkeit der quergestreiften Muskulatur herabsetzen.

Im Tierexperiment läßt sich nun eine Verminderung der Ansprechbarkeit des Krampfmechanismus für krampfauslösende Reize dadurch herstellen, daß wir die im Körper vorhandene Nebennierensubstanz reduzieren. Nach weiterem genauen Studium der Bedeutung der Nebennieren für den Gesamtorganismus habe ich daher Herrn Prof. Brüning (Gießen) vorgeschlagen, eine operative Reduzierung der Nebennierensubstanz als krampfheilendes Mittel in geeigneten Fällen zu versuchen. Ueber seine therapeutischen Erfolge wird Herr Prof. Brüning berichten.¹⁾ Es hat sich gezeigt, daß auf diesem Wege eine therapeutische Beeinflussung des Krampfes möglich ist. Ausdrücklich betonen wir, um allen Mißverständnissen und unnötigen Diskussionen vorzubeugen, daß ich mit der Nebennierenreduktion lediglich den Krampf beeinflussen will und außerdem hoffe, die Jähzornreaktionen günstig zu beeinflussen. Es handelt sich hierbei nicht etwa um die Behauptung einer Heilung der Krankheit „Epilepsie“. Ungünstige Nebenwirkungen haben wir bisher nicht beobachtet, und es wird auch durch die Operation (Entfernung der linken Nebenniere) keine allgemeine Muskelschwäche geschaffen. Nach den Erfahrungen im Tierexperiment können wir, ohne das Leben des Tieres wesentlich zu bedrohen, etwa $\frac{1}{8}$ der Nebennierensubstanz aus dem Körper entfernen. Den Nebennieren kommt also eine ungewöhnliche Funktionsbreite im Organismus zu. Andererseits wissen wir aus dem Tierexperiment auch, daß die Nebennierensubstanz zu kompensatorischer Hypertrophie neigt. Auf Grund weiterer Studien über eine phasenspezifische Einstellung innersekretorischer Apparate²⁾, auf die ich hier nicht näher eingehen kann, glaube ich nicht zu der Annahme gezwungen zu sein, daß diese wohl auch beim Menschen eintretende kompensatorische Hypertrophie unter allen Umständen wieder zum Krampf führen muß. Zu der konstitutionellen Krampfbereitschaft im Organismus gehört nicht nur ein spezifischer konstitutioneller Reiz, es gehört dazu auch, daß die innersekretorischen Organe, insbesondere also die Nebennieren, reaktionsfähig auf ihn eingestellt sind. Da ist es nun eine alte klinische Erfahrungstatsache, daß sich diese konstitutionelle Einstellung auf krampfmachende Reize besonders an bestimmten Zeiten der Wachstumsperioden knüpft, so insbesondere an die Zeit des Beginnes der zweiten Kindheitsperiode und an die Pubertät, daß aber nach letzterer krampfauslösende Reize weniger wirksam sind. Hieraus ergibt sich der weitere Gesichtspunkt, daß der günstigste Zeitpunkt für die Operation das Ende der Pubertätszeit ist, wenn die Wachstumsvorgänge im Körper zum Abschluß gekommen sind. Man sollte den Eingriff während der Wachstumsperiode des Organismus schon aus dem Grunde zunächst vermeiden, weil wir bisher über die Bedeutung der Nebennieren für die Wachstumsvorgänge noch nicht aufgeklärt sind. Es scheint nicht unwahrscheinlich, daß den Nebennieren ein Einfluß auf das Muskelwachstum zukommt. Hierfür spräche auch die Angabe, daß die Größe der Nebennieren und die Entwicklung der Muskulatur in der Wirbeltierreihe einander parallel gehen (Elliott und Tuckett). Es empfiehlt sich, zunächst die Operation auf Patienten zu beschränken, die zwischen dem zwanzigsten und dreißigsten Lebensjahre stehen. Es ist auch denkbar, daß der Erfolg bei dem Eingriff während der Wachstumsperiode weniger günstig ist als nach Abschluß des Wachstums. Da es sich bei der Nebennierenreduktion um einen therapeutischen Eingriff in der peripherischen Komponente des Krampfmechanismus handelt, so wird der Erfolg um so größer sein, je weniger die zentrale Komponente des Krampfmechanismus an der Auslösung der Krämpfe beteiligt ist. Umgekehrt werden Krämpfe bei organischen Hirnleiden und Fälle, bei denen sich im Zustandsbilde eine stärkere Beteiligung der zentralen Komponente insbesondere durch häufige Absenzen und Dämmerzustände bemerkbar macht, weniger gute Resultate geben. Eine weitere Kritik der Brauchbarkeit und Anwendungsbreite der operativen Nebennierenreduktion bei verschiedenen Krampfkrankheiten können erst die Beobachtungen an einem größeren Material ergeben, das sich aus Fällen der verschiedenen Formen von Krampfkrankheiten zusammensetzt.