

Aus dem Research Department of Bristol Mental Hospitals  
(Director: M. REISS M. D., D. Sc.).

## **Untersuchungen über das endokrine Equilibrium von Geisteskranken\*.**

Von  
**M. REISS.**

Mit 19 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 28. September 1951.)*

### **Einleitung.**

Hormonuntersuchungen an Geisteskranken sind seit vielen Jahren unternommen worden. Aber feststehende Tatsachen, die einer statistischen, kritischen Analyse hätten standhalten können, konnten nicht ermittelt werden. Erst die Verfeinerung endokrinologischer Untersuchungsmethoden hat es ermöglicht, die hormonale Komponente in der Pathophysiologie einiger Geistesstörungen genauer zu umschreiben. Bei vielen Geisteskranken ist das gesamte Hormonequilibrium gestört. Die hier folgenden Ausführungen beschäftigen sich mit der Rolle, die die Schilddrüse und Nebennierenrinde in der Pathologie von Geisteskranken spielen.

### **I. Untersuchungen über die Schilddrüsenfunktion von Geisteskranken.**

Das erste Problem, dem wir uns bei dem Versuch der Untersuchung der Schilddrüsenfunktion bei Geisteskranken gegenübersehen, war die Untersuchungsmethode. Es gibt viele selbstverständliche Gründe, die hier nicht im einzelnen diskutiert zu werden brauchen, warum solche Untersuchungen bei Geisteskranken viel schwieriger sind als bei anderen Krankheitsgruppen. Die Untersuchungen wurden auch von dem Standpunkt aus begonnen, daß es nicht genügt, Methoden zu benutzen, die nur eine Unterscheidung zwischen extremen Störungen und dem Normalzustand gestatten. Es wurde vielmehr als sehr wesentlich erachtet, Methoden anzuwenden, die auch leichte Abweichungen von der normalen Funktion auffinden lassen. Es existieren viel mehr Zwischenstadien zwischen Hypo-, Hyper- und Normalfunktion, als in den Lehrbüchern angenommen wird. Die klinische Differenzierung dieser Zwischenstadien sollte nicht nur für die Psychiatrie, sondern auch für die gesamte

---

\* Nach einem beim Kongreß Deutscher Neurologen und Psychiater in Stuttgart (September 1951) erstatteten Referat.

klinische Endocrinologie von wesentlicher Bedeutung sein. Es mag nur erwähnt werden, daß viele unerklärliche klinische Symptomenkomplexe gelegentlich überraschend geheilt werden können, wenn man die Existenz einer thyreogenen Komponente bei der Pathogenese beachtet.

Alle Methoden der Prüfung der Schilddrüsenfunktion eines Patienten auf der Basis der Messung sekundärer Stoffwechselfunktionen (Grundumsatz, Stickstoffstoffwechsel, Blut-Cholesterin, Kreatinin usw.) erschienen für den Versuch, die Schilddrüsenaktivität in Grenzfällen zu bestimmen, ungeeignet und wir hielten es daher für logischer und besser, in jedem Fall der Untersuchung der hormonalen Aktivität einer Drüse ohne Ausführungsgang den Hormongehalt in den Körperflüssigkeiten selbst quantitativ zu bestimmen. Viele hunderte von Analysen des eiweißgebundenen Jods wurden daher zunächst ausgeführt, aber die Resultate zeigten nur die Ungeeignetheit dieser Methode für unseren Zweck, im Hinblick auf die häufige Überschneidung der bei offenbar schilddrüsen-gestörten Patienten erhaltenen Blutwerte mit denen der normalen Kontrollen. Diese Ergebnisse sind nicht so überraschend, wenn man in Betracht zieht, daß die gefundenen Werte nur die Resultante zwischen Sekretion und Exkretion von Jod darstellen.

Als die radioaktiven TRACER-Methoden zur Untersuchung der Schilddrüsenaktivität aufkamen, schien es aussichtsreicher, diese Methoden zu benutzen. Die von vielen amerikanischen Autoren veröffentlichten Resultate waren jedoch im Hinblick auf die häufigen Überschneidungen zwischen den Werten hyperthyreotischer Patienten und normaler Kontrollen enttäuschend. Sorgfältige Untersuchung betreffs der Technik dieser Methoden in unserem Laboratorium führten zur Ausarbeitung einer Routinemethode, die zuverlässige Unterscheidung zwischen normaler und abnormaler Schilddrüsenfunktion gestattete und auch die Definition der Zwischenstadien zuließ (REISS, BADRICK, HALKERSTON, WHITE, 1948), (HAIGH & REISS, 1950), (REISS, HAIGH, HEMPHILL, 1952).

Diese Methode besteht vornehmlich in der *Messung der Fähigkeit der Schilddrüse anorganisches Jod zu speichern*, wobei trägerfreies  $J^{131}$  benutzt wurde. Unserer Auffassung nach kann ein echtes Maß für die Speicherfähigkeit nur während einer kurzen Zeit nach der i. v. Applikation des Jods erhalten werden, da spätere Messungen vorwiegend eine Resultante der Aufnahme von anorganischem Jod und der Mobilisierung proteingebundenen Jods aus der Schilddrüse ergeben. Die Blutkonzentration von  $J^{131}$  sinkt verhältnismäßig schnell ab, besonders bei Schilddrüsenüberfunktion und die Aufnahmekurve hat daher die Form einer Exponentialkurve. Sie ist annähernd linear, aber nur für eine kurze Zeit nach der Injektion des Radiojods. Aus diesen Gründen wurde die Aufnahme während einer Periode von 1 Std. beginnend am Ende der i. v. Injektion von 25  $\mu$ c trägerfreien  $J^{131}$ , gemessen.

Wegen der Unterschiede in der  $\gamma$ -Strahlenabsorption und -Streuung bei den verschiedenen Patienten ist es sehr schwer, in klinischen Routine-Versuchen genau die absolute Menge Radiojod oder den Dosenanteil, der von der Schilddrüse gespeichert wird, zu bestimmen. Bei der vorliegenden Methode wurden keine absoluten

Messungen gemacht, aber es wurde die  $\gamma$ -Strahlenaktivität der Schilddrüsengegend als Funktion der Zeit gemessen und eine Standardisierungsmethodik gewählt, um geometrische und andere Differenzen zwischen den einzelnen Patienten auszugleichen. Wir sahen, daß die so erhaltene Aufnahmekurve 2 verschiedene Abschnitte hat (Abb. 1): eine Periode der raschen Zunahme von 0–10 oder 15 min Dauer, gefolgt von einer Periode, in der die Aktivität langsamer anstieg, als ungefähr lineare Funktion der Zeit. Durch zusätzliche Versuche wurde gezeigt, daß sich der erste Teil der Kurve vorwiegend auf die Speicherung von Radiojod in der Schilddrüsengegend bezieht, und daß der 2. Teil das wahre Ausmaß der Aufnahme von Radiojod durch die Schilddrüse widerspiegelt. Der 2. Teil der Kurve wurde daher zur Charakterisierung der Speicherfähigkeit der Schilddrüse für Jod gewählt.

Der Tangens des Winkels, den der gerade Kurventeil mit der Abszisse bildet, wurde als „ $K$ “ bezeichnet und ist ein recht genaues Maß der Schilddrüsenfunktion, unabhängig von der

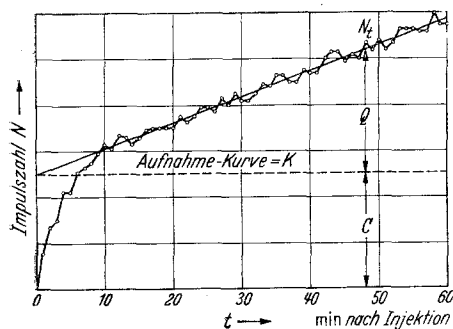


Abb. 1.

Abb. 1. Messung der Speicherfähigkeit der Schilddrüse für  $I^{131}$ : Berechnung von  $K$ .

Abb. 2. Veränderung der  $I^{131}$  Speicherfähigkeit und der  $I^{131}$  Ausscheidung nach Behandlung mit thyreotropem Hormon.

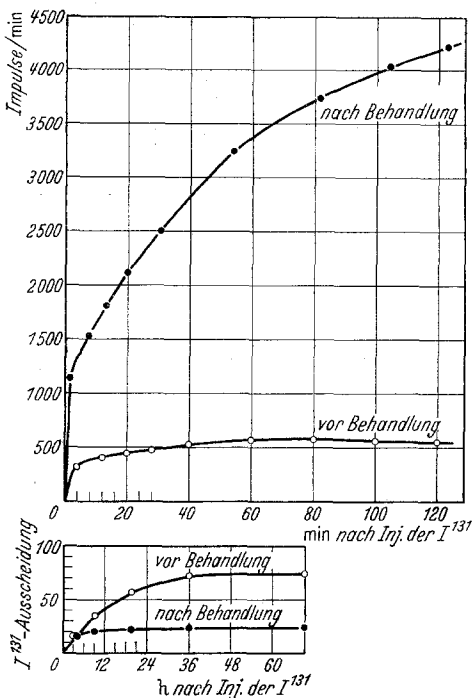


Abb. 2.

absoluten durch die Drüse gespeicherten Jodmenge. Die Beziehung zu letzterer wurde hergestellt durch Messung der Harnausscheidung in Prozenten der verabfolgten Dosen in Harnproben, die während einer Periode von 60 Std gesammelt wurden. Das Verhältnis  $I_t = \frac{K}{E}$  ( $E$  = Ausscheidung in Prozent der verabreichten Dosis) wurde als Index der Schilddrüsenfunktion gewählt.

Diese Methode umgeht die Schwierigkeiten von absoluten Messungen in der Schilddrüse, indem als einzige absolute Messung die der Harnausscheidung vorgenommen wird. Wenn die Zeit in Minuten, die Jodspeicherung in Zählrohrimpulsen pro Minute und die Ausscheidung in Prozenten des injizierten Radiojods ausgedrückt werden, erscheinen sie mit dem Index „ $t$ “ in Einheiten, die einen Faktor von  $10^{-4}$  beinhalten. Wir halten den Versuchsfehler von  $I_t$  normalerweise nicht für größer als  $\pm 20\%$ .

Die Methode gestattet auch eine Unterscheidung zwischen sekundärer hypophysenbedingter Hypothyreose und primärer schilddrüsenbedingter Unterfunktion. Bei Fällen primärer hypophysenbedingter Hypothyreose steigert thyreotropes Hormon die  $I^{131}$ -Aufnahme und senkt das Ausmaß der  $I^{131}$ -Harnausscheidung (siehe z. B. in Abb. 2), während die  $I^{131}$ -Aufnahme der Schilddrüse bei primärer schilddrüsenbedingter Hypothyreose nicht beeinflußt wird.

Tabelle 1.

Untersuchungen an	Anzahl	$I_t$ Grenzwerte	$I_t$ Durch- schnitt $\pm \sigma$
Normale Männer <sup>1</sup> . . . . .	43	2,4— 6,6	$3,8 \pm 1,4$
Normale Frauen <sup>1</sup> . . . . .	23	3,1— 7,9	$5,9 \pm 1,65$
Hyperthyreotische Patienten <sup>2</sup> . . . . .	19	12,7—165,0	$58,3 \pm 37,3$
Hypothyreotische Patienten <sup>2</sup> . . . . .	14	0,0— 1,1	$0,52 \pm 0,36$

<sup>1</sup> Verschieden beschäftigte Angestellte des Krankenhauses und Universitätsstudenten (mit keinen klinischen Zeichen von Schilddrüsenstörungen).

<sup>2</sup> Mit dieser klinischen Diagnose von anderen Krankenhäusern in Bristol Eingewiesene, alle geistig normal.

Tab. 1 zeigt die Eignung dieser Methode zur Unterscheidung klinisch sicherer Fälle von Hyper- und Hypothyreoidismus bei nicht-geisteskranken Fällen. Die Werte werden mit denen von normalen Kontrollen verglichen und man sieht, daß unter Berücksichtigung der Standardabweichung vom arithmetischen Mittel keine Überschneidung der Meßwerte der verschiedenen Zustände vorkommt.

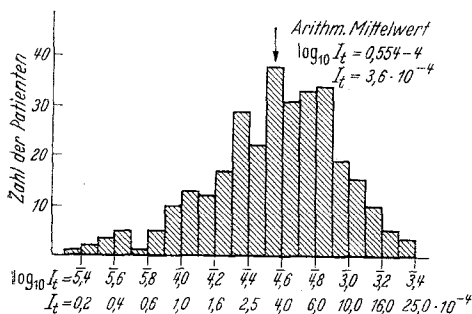


Abb. 3. Verteilung der  $I_t$ -Werte männlicher Patienten.

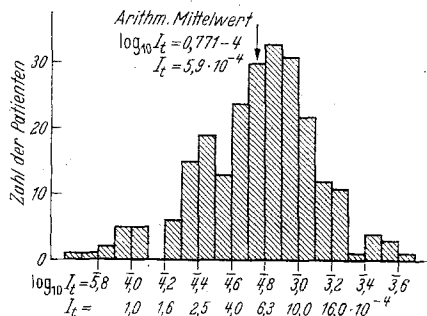


Abb. 4. Verteilung der  $I_t$ -Werte weiblicher Patienten.

Es war sehr interessant festzustellen, daß das arithmetische Mittel des Schilddrüsenindex weiblicher Kontrollfälle höher ist als das der männlichen. Man kann annehmen, daß unter Normalbedingungen Frauen eine höhere Schilddrüsenaktivität als Männer besitzen, ein Umstand, der auch sehr klar bei einer großen Anzahl von Untersuchungen geistesgestörter Patienten zum Ausdruck kommt. Abb. 3 und 4 sind Histogramme von

Schilddrüsenindices von über 500 männlichen und weiblichen Patienten aus unseren zwei Mental Hospitals.

Die Messung wurde bei den *Geisteskranken* kurz nach der Einweisung in das Hospital vorgenommen. Ausgesprochene Fälle von Myxödem und Thyreotoxikose werden in dieser Serie nicht wiedergegeben. Da, wie die Histogramme zeigen, sich die beiden Gruppen von Resultaten bei Männern und Frauen signifikant unterscheiden, werden die Resultate für die beiden Patientengruppen gesondert behandelt.

Um symmetrische Frequenzverteilung bei den beiden Parametern  $K$  und  $I_t$  zu erhalten, war es notwendig, die Logarithmen dieser Werte zu benutzen. Die Frequenzverteilung von  $K$  und  $I_t$  weist eine ausgesprochene Asymmetrie auf, die es nahelegt, daß die Benutzung der Logarithmen richtig ist. Die Streuung der Resultate dieser großen Serie von Patienten ist in beiden Fällen hoch, aber die weiblichen Werte liegen signifikant höher als die bei Männern.

Die Entscheidung, wo die Grenzen des Normalen zu ziehen sind, ist außerordentlich schwer. Die Anzahl bisher untersuchter normaler Kontrollen (vgl. Tab. 1) ist noch zu klein für eine signifikante Häufigkeitsverteilung. Es wurden daher schätzungsweise Grenzen der Normalen aus den Verteilungskurven der Hospitalpatienten aufgestellt, und die Grenzen wurden so definiert, daß sie die Hälfte der gleichmäßig um den Mittelwert verteilten Gesamtzahl einschlossen. Diese Grenzen sind:

Männer: Logarithmus  $I_t$  von 0,1—0,9 ( $I_t = 1,8—8,0$ )

Frauen: Logarithmus  $I_t$  von 0,3—1,0 ( $I_t = 3,0—10,0$ ).

Es muß hervorgehoben werden, daß in Anbetracht dieser Grenzen das Material sicher einen großen Anteil von Fällen mit normaler Schilddrüsenfunktion umschließt und daß sowohl bei Männern als auch bei Frauen die normalen Kontrollen (Streuung der  $I_t$ -Werte bei Männern 2,4—6,6, bei Frauen 3,1—7,9) gut in den gewählten Grenzen liegen. Es mag sein, daß die gewählten Grenzen des Normalen noch zu weit gefaßt wurden, aber engere Grenzen können bis jetzt aus den erhaltenen Resultaten nicht abgeleitet werden. Bei klinischer Schilddrüsenüber- oder -unterfunktion erreichen die  $I_t$ -Werte 0 bzw. 200—300 und die TRACER-Methode liefert ein klares Resultat in Übereinstimmung mit dem klinischen Bild. Die vorgeschlagenen Grenzen des Normalen werden von uns mit einem hohen Maß von Zutrauen vertreten. Bei Frauen neigt die Dysfunktion zu den oberen Grenzwerten, bei Männern zu den unteren des normalen Streuungsbereiches.

Tab. 2 zeigt die Verteilung von Hypo- und Hyperthyreoidismus bei verschiedenen psychiatrischen Krankheitsgruppen. Es konnte keine regelmäßige Beziehung zu den verschiedenen Krankheiten aufgestellt werden, nur bei *männlichen Patienten mit Angstzuständen wurde bei über*

Tabelle 2.

$I_t$ -Werte		Angst- zustände Anzahl	De- pressions- zustände Anzahl	Manische Zustände Anzahl	Frischfälle von Schizo- phrenie Anzahl	Chronische Fälle von Schizo- phrenie Anzahl	Andere psychia- trische Störungen Anzahl
Männliche Patienten	0—1,8	28 (44%)	20 (24%)	1 (20%)	8 (33%)	15 (17%)	6 (17%)
	1,8—3,6	25 (39%)	17 (20%)	3 (60%)	5 (21%)	21 (24%)	9 (26%)
	3,6—8,0	8 (12%)	25 (30%)		5 (21%)	31 (36%)	9 (26%)
	8,0—100	3 (5%)	22 (26%)	1 (20%)	6 (25%)	20 (23%)	11 (31%)
	insgesamt 299	64	84	5	24	87	35
Weibliche Patienten	0— 3	6 (15%)	28 (23%)	1 (20%)	2 (10%)	2 (11%)	5 (12%)
	3— 6	2 (5%)	29 (24%)	1 (20%)	2 (10%)	10 (55%)	12 (29%)
	6— 12	15 (38%)	49 (41%)	2 (40%)	6 (30%)	6 (33%)	18 (44%)
	12—100	16 (41%)	13 (11%)	1 (20%)	10 (50%)		6 (15%)
insgesamt 242		39	119	5	20	18	41

60% Schilddrüsenunterfunktion gefunden, während über 80% der einschlägigen weiblichen Fälle Überfunktionen zeigten. Zu unserer größten Überraschung war dies ebenso der Fall bei akuten weiblichen Schizophrenen, von denen über 80% Schilddrüsenüberfunktion aufwiesen.

Die Untersuchung des Grundumsatzes der Patienten lieferte Resultate, die in der Mehrzahl der Fälle gute Übereinstimmung mit dem Schilddrüsenindex  $I_t$  zeigten, wie wir ihn mit der  $I^{131}$ -TRACER-Methode erhielten. Erhöhter Schilddrüsenindex war verknüpft mit über 10% erhöhtem Grundumsatz und herabgesetzter  $I$  mit Senkung des Grundumsatzes um mehr als 10% (vgl. Abb. 5). Einige Patienten hingegen zeigten erhöhte Schilddrüsenfunktion bei Messung mit der TRACER-Methode, verbunden mit normalem oder sogar vermindertem Grundumsatz oder normaler  $I_t$  und vermindertem Grundumsatz. Andere wiederum zeigten normale oder sogar verminderte TRACER-Schilddrüsenindices und erhöhten Grundumsatz, der auch erhöht blieb, wenn die Untersuchung unter Pentothal wiederholt wurde. Derartige paradoxe Fälle und die möglichen Ursachen für die mangelnde Übereinstimmung zwischen Sauerstoffverbrauch und Schilddrüsenaktivität werden weiter unten diskutiert werden. Es ist aber immerhin klar, daß wir hier mit Zuständen gestörter Sensibilität zahlreicher Körpergewebe und -organe gegenüber dem Schilddrüsenhormon zu tun haben. Deshalb sind wir der Meinung, daß in Zukunft bei der Analyse von Schilddrüsenstörungen nicht nur der Psychiater sondern in erster Linie der Endocrinologe folgende Möglichkeiten pathologischer Zustände in Betracht ziehen muß:

1. Schilddrüsenunterfunktion,
2. mangelnde Empfindlichkeit der Organe für das Schilddrüsenhormon,

## 3. Schilddrüsenüberfunktion,

## 4. Überempfindlichkeit der Körperorgane für das Schilddrüsenhormon.

Diese Untersuchung wird noch mehr kompliziert im Hinblick auf die wohlfundierten Wechselbeziehungen zwischen Körperperipherie und *Hypophysenvorderlappen*. Genau so wie die Hypophyse mehr gonadotropes Hormon nach Kastration produziert, wenn ein Mangel an Sexualhormonen in der Körperperipherie besteht, produziert sie auch mehr

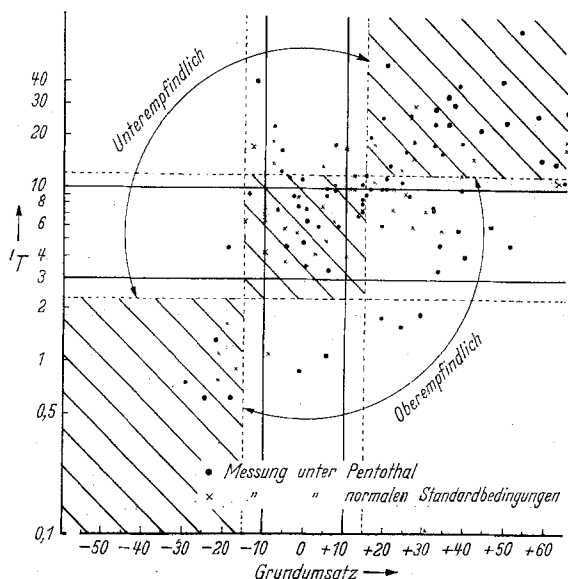


Abb. 5. Beziehung zwischen Schilddrüsenindex  $I_T$  und Grundumsatz von weiblichen Patienten in verschiedenen Krankheitskategorien.

thyreotropes Hormon, wenn das Schilddrüsenhormon fehlt, entweder bei einer primären Störung der Hormonproduktion in der Schilddrüse oder bei erhöhtem Bedarf des Hormons in der Peripherie, z. B. bei Kälteeinwirkung oder bei relativer Unempfindlichkeit der Peripherie für das Hormon, wo größere Mengen gebraucht werden, um den normalen Grundumsatz aufrechtzuerhalten. Die klare Erkenntnis und Herausarbeitung dieser Tatsache werden in Zukunft zur pathogenetischen Analyse gewisser Fälle von hypo- und hyperthyreotischen Zuständen normaler und geistesgestörter Patienten beitragen.

## II. Untersuchungen über die Nebennierenrindenfunktion von Geisteskranken.

### A. Die angewandten Methoden.

Folgende Untersuchungsmethoden wurden von uns benutzt, um einen Einblick in die Nebennierenfunktion von Geisteskranken zu gewinnen:

1. die Ausscheidung von Steroidhormonen während 24-Std-Perioden
  - a) die 17-Ketosteroide, bestimmt mit der Methode von CALLOW (1938, 1939), die auf der ZIMMERMANNschen Farbreaktion (1936) basiert;
  - b) die Corticosteroide, wobei die neutralen reduzierenden Harnlipide nach der Methode von HEARD und SOBEL (1946) bestimmt wurden;
  - c) die Fraktionierung der ausgeschiedenen 17-Ketosteroide entweder durch Digitoninfällung in  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ketosteroide oder chromatographisch in die 8—9 Hormonfraktionen, die sich auf diese Weise trennen lassen;
  - d) Studium des Tagesrhythmus der 17-Ketosteroid- und Corticosteroidausscheidung in 3stündigen Fraktionen während 24 Std;
2. Untersuchung der Reaktionsfähigkeit der Nebennierenrinde („Response-Test“) und des Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Regulationsmechanismus durch:
  - a) Prüfung der Fähigkeit der Nebennierenrinde ihre Hormone unter dem Einfluß von zugeführtem ACTH (Corticotrophin) zu produzieren und auszuschcheiden und
  - b) der Fähigkeit des Hypophysenvorderlappens, Corticotrophin (oder den Corticotrophin-Komplex) unter dem Einfluß verschiedener Reize — 150 g Glucose per os oder Elektroschock — freizusetzen.

Derartige funktionelle Tests dürften in Zukunft besonders bei der Untersuchung von Geisteskranken sehr an Wichtigkeit gewinnen. Während die Feststellung der 24-Std-Hormonausscheidung uns nur grob über die Bilanz des Tagesgeschehens orientiert, liefert der „response-test“ Auskunft über die tatsächliche funktionelle Leistungsfähigkeit von Nebennierenrinde und Hypophyse. Aus Gründen klinischer Routine wurde dieser „response-test“ standardisiert und vereinfacht. Die Patienten blieben morgens nüchtern, durften jedoch um 7 und 9 Uhr Wasser trinken. Im Blut beschränkten wir uns auf das Auszählen der Eosinophilen, im Harn auf die Bestimmung von Kreatinin, Harnsäure und 17-Ketosteroiden. Die Auszählung der Eosinophilen wurde unmittelbar vor und 4 Std nach der Injektion von 25 mg ACTH oder der Zufuhr von 150 g Glucose oder der Anwendung eines Elektroschocks vorgenommen. Der Harn wurde für 2 Std vor und 4 Std nach Versuchsbeginn gesammelt und analysiert.

Tabelle 3.

Reaktion Nr.	Eosinophile	Keto Kr.	Harns. Kr.
0	—	—	—
1	+	—	—
2	—	+	—
3	—	—	+
4	+	+	—
5	+	—	+
6	—	+	+
7	+	+	+

Als positive Reaktion galt: ein Abfall der Eosinophilenzahlen von mindestens 30%, ein Anstieg des Harnsäure/Kreatinin-Quotienten von mindestens 20% und des Ketosteroid/Kreatinin-Verhältnisses von mindestens 5%. Das Ergebnis der ACTH-Injektion wurde als Ausdruck der funktionellen Aktivität der Nebennierenrinde und ihrer Fähigkeit auf Reize zu reagieren betrachtet, während die Reaktion auf Glucose-Zufuhr oder auf Elektroschock Schlüsse auf die Fähigkeit der Hypophyse zur endogenen ACTH-Produktion gestattete.



Sehr bald stellte sich heraus, daß die Auswertung der Versuchsergebnisse nicht auf dem statistischen von HOAGLAND und PINCUS 1949, 1950 beschriebenen Wege durchführbar war. Verschiedene Kombinationen der Versuchsergebnisse wurden beobachtet wie es in Tab. 3 dargestellt wird und es war von Anfang an klar, daß im Test verschiedene Nebennierenrinden-Aktivitäten untersucht werden. Es ist selbstverständlich, daß die Aktivität der Nebennierenrinde, die mit der Ausscheidung von 17-Ketosteroiden zu tun hat, nicht auf den gleichen Prozeß zurückzuführen ist, der für den Abfall der Eosinophilenzahlen verantwortlich ist. Die von der Nebenniere gebildete, für die Beeinflussung des Harnsäurestoffwechsels verantwortliche Substanz ist vielmehr nicht bekannt. Ebenso kann die Ausscheidung der 17-Ketosteroiden und des Cortins unabhängig voneinander stattfinden und unter bestimmten Bedingungen ein gegensätzliches Verhalten (REISS, HEMPHILL, GORDON und COOK 1949) aufweisen. Kombinationen der verschiedenen Reaktionen zu einem einfachen mathematischen Reaktionsindex, wie er durch HOAGLAND und PINCUS (1949) benutzt wurde, würden zweifellos wertvolle Informationen über die Nebennierenrindenaktivität sowohl qualitativer als auch quantitativer Natur verschleiern. Deshalb haben wir die beobachteten Reaktionen in 8 Reaktionstypen aufgeteilt, die wir in Tab. 3 wiedergeben unter Berücksichtigung der Veränderungen in positiver oder negativer Richtung bei den verschiedenen untersuchten Funktionen.

### B. Steroidhormon-Ausscheidung.

Die Untersuchung einer einzelnen Tagesausscheidung hat nur geringen Wert, Untersuchungen der 24-Std-Ausscheidung sollten womöglich an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen und Wochen durchgeführt werden. Aber auch dann ist es noch schwer, Beziehungen zwischen der Hormonausscheidung und dem Geisteszustand festzustellen. Die Ergebnisse ermöglichen Schlußfolgerungen nur, wenn spontan oder therapeutisch erzielte klinische Änderungen in engen zeitlichen Zusammenhang mit Änderungen des Steroidstoffwechsels gebracht werden können.

Bei der Untersuchung der Steroidhormon-Ausscheidung bei *Schizophrenen* können zwei Haupttypen des Verhaltens der Ausscheidung unterschieden werden:

a) eine relative Konstanz in der 17-Ketosteroid-Ausscheidung, wie sie sowohl bei jugendlichen, einfachen Schizophrenen ohne akute psychische Schwankungen oder bei chronischen Patienten, die man als „burnt out“ Schizophrene bezeichnet hat vorkommt,,

b) ein Ausscheidungsmodus, der von Tag zu Tag Variationen von einigen hundert Prozent zeigt, charakteristisch für schizophrene Patienten mit starker Variabilität ihres Geisteszustandes, ihrer Halluzinationen und Reaktivität (REISS, HEMPHILL, GORDON und COOK 1949), siehe Abb. 6. Dieser Unterschied im Ausscheidungstypus ist eine Folge des verschiedenen Tagesrhythmus der 17-Ketosteroidausscheidung dieser Patienten (REISS, HEMPHILL, GORDON und COOK 1949) (siehe weiter unten).

Besonders interessant war die Verfolgung der Steroidhormonausscheidung und des psychischen Verhaltens eines *manisch depressiven*

*Patienten*, der jetzt schon über 5 Jahre von uns beobachtet wird. In den ersten zwei Jahren waren, wie im Diagramm 7 dargestellt, die Versuchsergebnisse der  $\beta$ -Ketosteroid-Ausscheidung wie auch Cortinausscheidung besonders auffallend. Im depressiven Stadium sank die Cortinausscheidung des Patienten, während die  $\beta$ -Ketosteroide Neigung zu einem Anstieg zeigten. Während des Überganges von der depressiven zur manischen

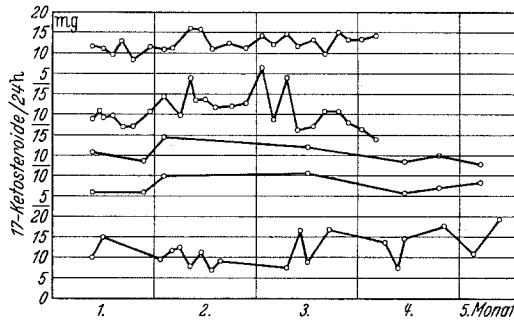


Abb. 6. Ketosteroidausscheidungskurven von verschiedenen Schizophrenen.

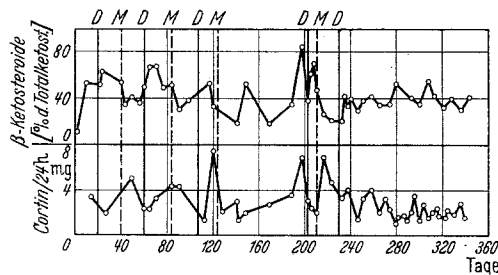


Abb. 7. Cortin- und  $\beta$ -Ketosteroidausscheidung eines manisch-depressiven Patienten. D=Beginn der depressiven Phase. M=Beginn der manischen Phase.

Phase einschließlich der normalen Übergangsperiode stieg die Cortinausscheidung, während die  $\beta$ -Ketosteroide abfielen. Eine Injektion von 50 mg ACTH zur Prüfung der Nebennierenrinden-Aktivität löste bei diesem Patienten ein sehr überraschendes Phänomen aus. Er war vorher tagelang in einer depressiven Phase und zeigte keine Anzeichen einer Veränderung seines Geisteszustandes, wurde jedoch 12 Std nach der Injektion manisch und 24 Std später wiederum tief deprimiert; nach einem weiteren Tag erholte er sich vollständig und blieb für die nächsten 5 Monate normal. Anschließend trat wieder eine Depression auf. Eine einzige ACTH-Injektion löste jetzt wiederum die gleiche Reaktionsfolge wie vor 5 Monaten aus: er wurde manisch nach 12 Std, dann deprimiert und schließlich für die nächsten Monate normal.

In Abb. 8 werden einige Untersuchungsergebnisse wiedergegeben, die wir während spontaner Besserung nach einer Geistesstörung beobachtet

haben. Die Patientin wurde in das Mental Hospital eingewiesen mit den Anzeichen einer schweren postpuerperalen Depression. Die Schilddrüsenaktivität der Patientin lag deutlich über der Norm und die 17-Ketosteroid- und Cortinausscheidung war deutlich unternormal. Laufend durchgeführte 17-Ketosteroid- und Cortinbestimmungen ergaben, ohne daß der psychische Zustand sich inzwischen verändert hätte und ohne daß

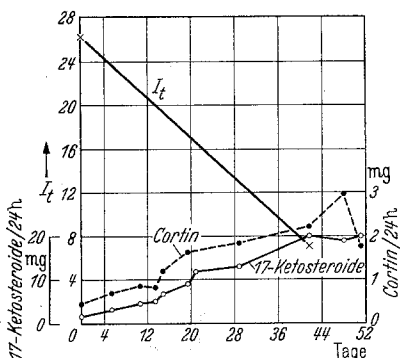


Abb. 8. Cortin, 17-Ketosteroid- und Schilddrüsenfunktion während spontaner Erholung von postpuerperaler Depression.

irgendeine spezifische Behandlung vorgenommen wurde, einen spontanen Anstieg beider Werte, der weiterhin zunahm und die nunmehr einsetzende spontane Erholung der Patientin begleitete. Neuerliche Bestimmung der Schilddrüsenaktivität im jetzigen Stadium ergab normale Werte. Ähnliche Veränderungen konnten wir bei Fällen von Anorexia nervosa feststellen, die sich ebenfalls ohne besondere Therapie in der Hospitalisation erholten (REISS 1943).

Abb. 9 zeigt ein charakteristisches Beispiel einer depressiven Patientin mit negativer Nebennierenrinden-Reaktion auf ACTH, einer sehr niedrigen 17-Ketosteroid-Ausscheidung und einer erhöhten Schilddrüsenaktivität. Vor dem Behandlungsbeginn waren keinerlei spontane Veränderungen aufgetreten. Kurz nach dem Beginn einer kombinierten

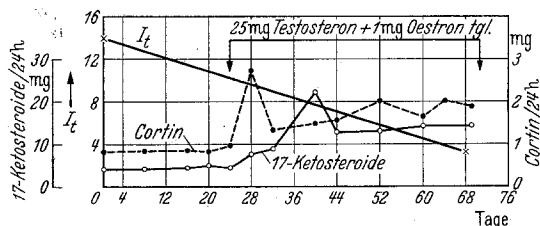


Abb. 9. Cortin, 17-Ketosteroid- und Schilddrüsenfunktion während Erholung von Depression unter Testosteron- und Östron-Behandlung.

täglichen Testosteron- (25 mg) und Östron- (1 mg) Behandlung stieg die Ketosteroid- und Cortinausscheidung und einen Monat danach war die Schilddrüsenaktivität beachtlich abgesunken und der Geisteszustand gebessert.

In Fällen, bei denen weder eine Veränderung der Ketosteroid- oder Cortinausscheidung noch der Schilddrüsenaktivität bei Testosteronbehandlung stattfand, zeigten die Patienten auch keine Besserung ihres Geisteszustandes. In diesem Zusammenhang sind die Untersuchungs-

ergebnisse in Abb. 10 besonders interessant. Es handelt sich hier um einen deprimierten Patienten, der sich im ersten Jahr rasch unter Testosteronbehandlung besserte, wobei Ketosteroid- und Cortinausscheidung anstieg. Unglücklicherweise wurde diese Behandlung nach einiger Zeit abgebrochen und 18 Monate später wurde der Patient neuerlich mit Zeichen einer schweren Depression eingewiesen. In Anbetracht der im ersten Jahr erzielten günstigen Behandlungsergebnisse wurde er neuerlich einer Testosteron-Behandlung unterworfen. Es trat jedoch diesmal keine Veränderung der Ketosteroid- und Cortinausscheidung ein und der Patient zeigte auch keine Besserung seines Geisteszustandes. In diesem und ähnlichen Fällen wird man zu der Frage gedrängt, was mit dem

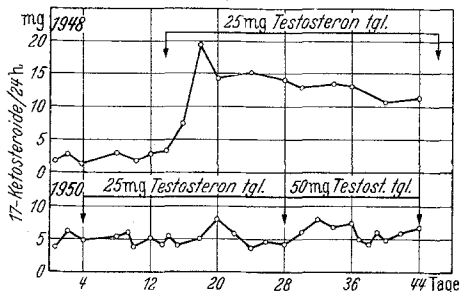


Abb. 10. Erklärung siehe Text.

injizierten Testosteron geschieht. Die Antwort ist natürlich die, daß es zerstört wird ähnlich wie die endogen produzierten Steroidhormone und daß diese Zerstörung die Ursache für die niedrige Steroidhormonausscheidung ist. Ja man möchte so weit gehen, anzunehmen, daß es Zustände gibt, wo Geschlechtsdrüsen und Nebenniere normal funktionieren, aber entweder die Vorstufen für die Produktion ihrer Hormone oder die Hormone selbst im Stoffwechsel vorzeitig zerstört werden. Es

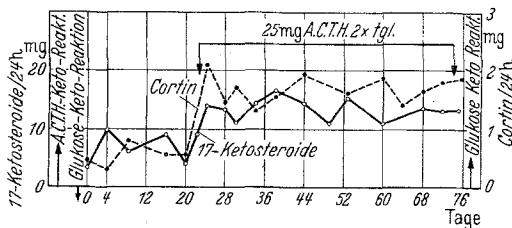


Abb. 11. Erklärung siehe Text.

wären dies Stoffwechselstörungen, die zu denselben klinischen Erscheinungen führen müßten wie eine Unterfunktion der entsprechenden Drüsen. Derartige Überlegungen sind auch wichtig bei der Beurteilung einiger Wirkungen des ACTH.

Abb. 11 zeigt Veränderungen der Ketosteroid- und Cortinausscheidung einer 30 Jahre alten Frau in einem akuten Verwirrheitszustand. Die Patientin gab eine positive ACTH-Ketosteroid-Reaktion, aber eine negative Glucose-Ketosteroid-Reaktion. Sie wurde deshalb mit 25 mg

ACTH pro Tag behandelt. Die Ketosteroid- und Cortinausscheidung wurde dadurch mäßig gesteigert und blieb während der Behandlung erhöht. Eine komplette Wiederherstellung wurde erreicht.

Die in einem Fall eines schizophrenen 23-jährigen bei analoger Behandlung beobachteten Veränderungen sind in Abb. 12 wiedergegeben. Sie sind insofern viel dramatischer, als die Veränderung mehrere hundert Prozent

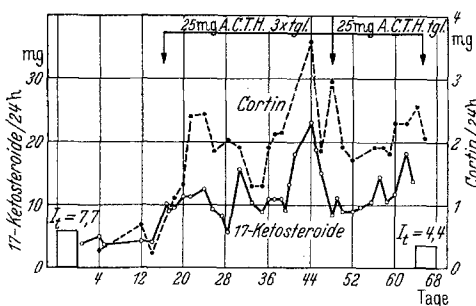


Abb. 12. Erklärung siehe Text.

beträgt, aber der erhöhte Spiegel nicht eingehalten wird. Nach Erreichen eines Gipfelpunktes der Cortin- oder 17-Ketosteroidausscheidung sinken die Werte während der folgenden wenigen Tage deutlich und stufenweise ab, um sich neuerlich zu einem hohen Gipfelpunkt zu erheben, dies, obwohl keine Änderung

in der ACTH-Dosierung stattgefunden hat. Nach dem Behandlungsbeginn zeigte die Patientin eine gewisse Besserung, sie war weniger paranoisch und mehr zugänglich. Trotzdem wurde keine vollständige Wiederherstellung während der 6wöchentlichen intensiven ACTH-Behandlung erzielt.

Ältere, vorwiegend depressive Frauen sprechen gelegentlich besser auf ACTH an als jüngere. Bei älteren Frauen genügen Tagesdosen von 2 bis 3 mg ACTH, um ihre Ketosteroid- und Cortinausscheidung zu beeinflussen, während jüngere mindestens 20 mg benötigen. Sofern ältere Patienten auf kleine Dosen nicht ansprechen, tun sie es oft auch bei großen nicht. Wenn sie jedoch reagieren, erfolgt gleichzeitig Besserung des Geisteszustandes ähnlich wie dies HEMPHILL und REISS (1942) nach kleinen Dosen ACTH beschrieben haben.

Männliche Patienten sind hinsichtlich der Steroidhormonausscheidung oft weniger empfindlich als weibliche. Einige zeigen nach der Anwendung großer Dosen ACTH plötzliche und beachtliche Steigerungen der Ausscheidung, aber trotz Fortsetzung der Behandlung sinkt ohne Änderung des Geisteszustandes die Ausscheidung wieder ab. Man hat den Eindruck einer Erschöpfung der Nebennierenrinde nach diesem plötzlichen Anstieg und eines Verlustes ihres Anspruchvermögens auf weitere ACTH-Behandlung. Bei anderen, mehr akuten Fällen können beachtliche Änderungen der Ausscheidung und des Geisteszustandes beobachtet werden. Ein besonders interessantes Beispiel wird in Abb. 13 wiedergegeben. Ein 25 Jahre alter Patient in katatonem Zustand mit wechselnder Cortin- und Ketosteroidausscheidung vor der ACTH-Behandlung

erhielt 25 mg ACTH an 2 Tagen und sofort nach der ersten Injektion stieg die Cortin- und Ketosteroidausscheidung deutlich über ihren früheren Durchschnittswert. 12—24 Std nach der ersten Injektion stand der früher katatone und stumme Patient auf, begann zu sprechen, rasierte sich selbst und zeigte normales Interesse und Ansprechvermögen für seine Umgebung. Nach Unterbrechung der ACTH-Behandlung sank die Ketosteroidausscheidung plötzlich und der Patient verfiel in seinen katatonen Zustand zurück. Diese

Behandlungsweise wurde 2mal stets mit demselben Ergebnis einer vorübergehenden Steigerung der Hormonausscheidung und Besserung des Geisteszustandes wiederholt. ACTH wurde nun täglich gegeben, die Ketosteroid- und Cortinausscheidung blieb hoch

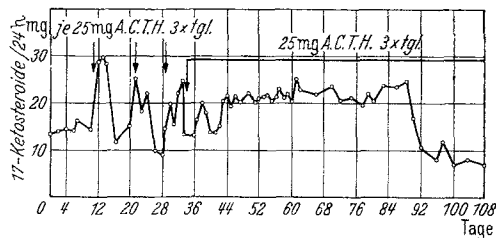


Abb. 13. 17-Ketosteroidexkretion eines Katatonen nach A.C.T.H.-Behandlung.

und nur wenig Veränderungen wurden an dem Patienten während der folgenden 8 Wochen beobachtet, bis plötzlich trotz fortgesetzter ACTH-Behandlung die Ketosteroid- und Cortinausscheidung zu fallen begann. Wenige Tage später wurde der Patient aggressiv und zunehmend unumgänglich, weitere Harnsammlungen wurden unmöglich; Behandlung und weitere Untersuchungen wurden abgebrochen. Ähnliche unbefriedigende Erfahrungen wurden während der letzten 3 Jahre mit einer Anzahl männlicher Schizophrener unter ACTH-Behandlung gemacht.

Die Testosteron-Behandlung scheint gelegentlich mehr zu versprechen, besonders wenn die Ketosteroid- und Cortinausscheidung anfänglich niedrig, die Schilddrüsenaktivität leicht erhöht und die Reaktion der Ketosteroidausscheidung auf ACTH negativ war.

Die Bestimmung der 24-Std.-Ausscheidung der 17-Ketosteroide ist nur ein sehr annäherndes Maß für Änderungen innerhalb des Steroidstoffwechsels. Die Zahl, die wir bei der Analyse der 17-Ketosteroide erhalten, repräsentiert die Summe einer Vielfalt von Steroiden, die zwar alle die ZIMMERMANNsche Farbreaktion geben, die jedoch verschiedene physiologische Wirkungen auf das Gehirn und die anderen Körperorgane ausüben können. Schon die Fraktionierung der 17-Ketosteroide in  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ketosteroide gibt weitere Aufschlüsse. Während der  $\beta$ -Anteil der 17-Ketosteroide beim normalen Individuum nur 10% der gesamten 17-Ketosteroide beträgt, kann ein deprimierter Patient bis zu 50% ausscheiden (siehe auch den oben erwähnten manisch-depressiven Patienten). Viele Patienten können auch eine normale 17-Ketosteroidausscheidung

in 24 Std aufweisen, aber das Verhältnis zwischen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ketosteroiden kann gestört sein. Wir haben gefunden, daß Testosteron, besonders bei depressiven Patienten, oft die  $\beta$ -Ketosteroidausscheidung reduziert, ein Vorgang, der meistens mit psychischer Erholung einhergeht.

Noch komplizierter werden die Dinge, wenn man die 17-Ketosteroide nach dem Vorgehen von DINGEMANSE (1947) chromatographisch fraktioniert. 8–9 verschiedene Ketosteroide können so aus dem Harn

normaler Individuen isoliert werden. Im Gegensatz dazu ließen sich aus dem Harn Schizophrener bei erhöhter Gesamtausscheidung nur 2–4 Fraktionen isolieren. Es ist kein Zweifel, daß bestimmte Steroidfraktionen (manchmal Androsteron, manchmal Dehydroandrosteron, manchmal Cholestenon) im Harn dieser Patienten fehlen. Leider sind derartige Analysen sehr zeitraubend. Es

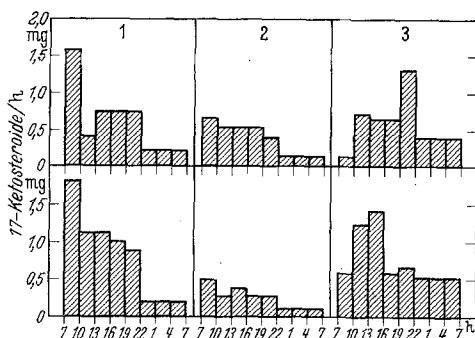


Abb. 14. Tagesrhythmus der 17-Ketosteroidausscheidung von männlichen Schizophrenen.

leuchtet jedoch ein, daß einschlägige Untersuchungen für viele Fälle von Geistesstörungen wichtige pathogenetische Informationen in der Zukunft versprechen.

Bei anderen Fällen wiederum ist der wesentliche Faktor die Anspruchsfähigkeit der verschiedenen Gewebe gegenüber den Steroidhormonen. Einige junge Schizophrene scheiden Ketosteroide normal oder sogar erhöht aus, aber zeigen keine vollentwickelten sekundären Geschlechtscharaktere, insbesondere fehlenden Bartwuchs. Letzthin hatten wir Gelegenheit, einen solchen Patienten mit hohen Testosteron-Dosen zu behandeln. Nach 4 wöchentlicher Behandlung trat kein Bartwachstum ein. Die Behandlung wurde fortgesetzt unter Zunahme der gefäßerweiternden Nicotinsäure. Nach 1 Woche begann der Bart deutlich erkennbar zu wachsen. Ersatz der Nicotinsäure durch das gefäßerweiternde „Priscol“ unter Fortführung der Testosteronbehandlung ließ den Bart weiter wachsen und gleichzeitig setzte die Besserung des Geisteszustandes ein. Dieser Mangel an Empfindlichkeit gegenüber den Steroidhormonen ist nur ein Beispiel für *periphere Unterempfindlichkeit gegenüber Hormonen bei schizophrenen Patienten*. Es fällt in dieselbe Kategorie wie die verminderte Empfindlichkeit gegenüber Insulin oder das Fehlen der peripheren Anspruchsmöglichkeit auf Schilddrüsenhormone.

Bei der Untersuchung des Tagesrhythmus der Steroidhormonausscheidung des normalen Mannes findet man in Übereinstimmung mit

PINCUS (1943) ein Maximum in der zwischen 7 und 10 Uhr morgens ausgeschiedenen Harnmenge und nach langsamem Absinken der Hormonkonzentration im Laufe des Tages einen niedrigsten Wert während der Nacht zwischen 10 Uhr abends und 7 Uhr morgens. Der Unterschied zwischen Maximum und Minimum ist etwa 60%. Die Nebenniere produziert demnach entsprechend den Anforderungen des Körpers mehr oder weniger Hormone und man steht unter dem Eindruck, als ob die

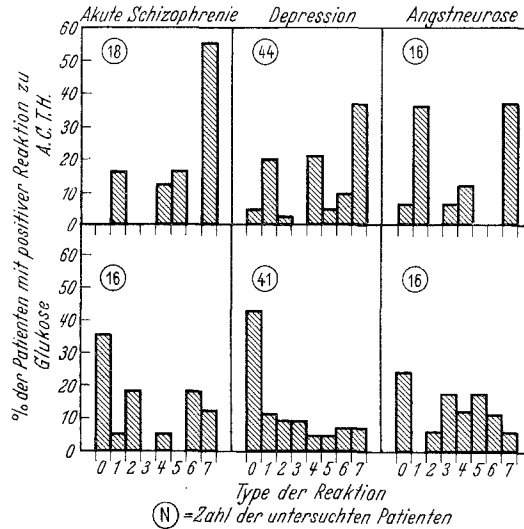


Abb. 15. Reaktion der Nebennieren weiblicher Patienten zu A.C.T.H. und zu Glukose.

größte Energieleistung des Tages der Übergang vom Schlafzustand in den Wachzustand wäre. Schizophrene zeigen fast nie dieses normale Verhalten. Wie aus Abb. 14 ersehen werden kann, sind die Tagesunterschiede manchmal viel größer (Morgenkonzentration 100—200% höher als Nachtkonzentration) — besonders bei erregten Patienten — oder viel kleiner, ja, sie können sogar fehlen, wie das besonders bei den chronischen Schizophrenen beobachtet wird. Bei anderen Patienten wiederum ist der Rhythmus vollständig gestört. Sie zeigen den Höhepunkt nicht am Morgen, oder sie zeigen zwei verschiedene Maxima im Laufe des Tages. Das kommt besonders bei halluzinierenden Patienten vor (REISS, HEMPHILL, GORDON und COOK 1949).

#### C. Die Reaktionsfähigkeit des Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Regulationsmechanismus.

In Abb. 15 und 16 werden Histogramme der verschiedenen Reaktionstypen bei den einzelnen Krankheitszuständen wiedergegeben. Es ist zu ersehen, daß keine besondere Differenz bei den extremen Reaktionstypen



gegenüber ACTH (7 und 0; s. Tab. 3) zwischen den einzelnen Krankheitsgruppen besteht. Bedeutend mehr Patienten zeigen eine stärkere Reaktion (7) auf ACTH als auf Glucose, was bedeuten dürfte, daß die Mehrzahl der untersuchten Patienten unter einer Störung der Fähigkeit, endogen ACTH zu mobilisieren, leidet. Es scheint hier ein Unterschied zwischen akuten

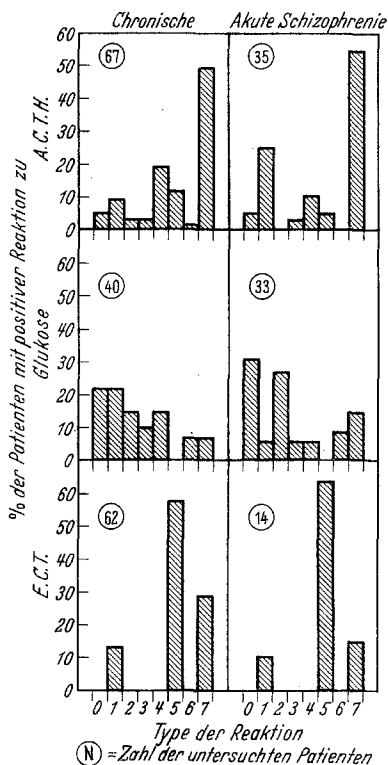


Abb. 16. Vergleich der Nebennierenrindenreaktion männlicher schizophrener Patienten zu A.C.T.H., Glucose und Elektroschock.

und chronischen Schizophrenen zu bestehen, welche letztere signifikant weniger positive Reaktionen auf Glucose zeigen als die Ersteren. Die stärkste Störung in dieser Krankheitsgruppe hinsichtlich der Reaktivität zeigen männliche Patienten mit Angstzuständen. Keiner von diesen gab eine komplett positive (7) Reaktion auf Glucose und nur 31% reagierten positiv auf ACTH, was beachtlich weniger ist als zum Beispiel bei der akuten männlichen Schizophrenie mit 54% positiven Reaktionen. Nur wenig Patienten aller dieser Erkrankungsgruppen zeigten eine komplett negative Reaktion auf ACTH, aber etwa ein Drittel von allen zeigte eine komplett negative Reaktion auf Glucose.

Bei der Prüfung der Reaktionsfähigkeit der Nebennierenrinde gegenüber einem einzigen Elektroschock ergab sich, daß bedeutend weniger Patienten eine komplette Reaktion zeigten als gegenüber ACTH. Wenn man die Verteilung

der anderen Reaktionstypen auf die verschiedenen Krankheitszustände überblickt, so sieht man, daß hinsichtlich der Reaktion auf ACTH die Verteilung der Reaktionstypen 1 und 6 nahezu dieselbe bei männlichen und weiblichen akuten und chronischen schizophrenen sowie männlichen und weiblichen depressiven Patienten ist. 2- und 6-Reaktionstypen sind weniger häufig. Die Eosinophilen-Reaktion auf ACTH ist nur selten gestört. Nach Reaktion 7 sind die frequentesten Reaktionstypen 1 und 4, wo entweder die Eosinophilen ansprechen oder die Eosinophilen und die Ketosteroiden. Die Verteilung der Reaktionstypen bei Glucosezufuhr ist sehr unterschiedlich. Die häufigste Reaktionstyp ist ein völliges Fehlen der Reaktion und die seltenste ist die Reaktion 5. Im Gegensatz dazu

erscheint es von Interesse, daß nach Elektroschock gerade Reaktion 5 den häufigsten Reaktionstypus darstellt. Unter 62 Schizophrenen wurden die Reaktionstypen 0, 2, 3, 4, 6 nie nach Elektroschock gesehen.

Tabelle 4.

Patient Nr.	Geschlecht	Alter	Diagnose	Reaktion auf												
				ACTH (25 mg)				ACTH (50 mg)				Glucose (150 mg)		Elektro- schock		
				Eosinophilen Harnsäure/ Kreatin Ketosteroid/ Kreatinin	Eosinophilen Harnsäure/ Kreatin Ketosteroid/ Kreatinin	Eosinophilen Harnsäure/ Kreatin Ketosteroid/ Kreatinin	Eosinophilen Harnsäure/ Kreatin Ketosteroid/ Kreatinin	Eosinophilen Harnsäure/ Kreatin Ketosteroid/ Kreatinin	Eosinophilen Harnsäure/ Kreatin Ketosteroid/ Kreatinin	Eosinophilen Harnsäure/ Kreatin Ketosteroid/ Kreatinin	Eosinophilen Harnsäure/ Kreatin Ketosteroid/ Kreatinin	Eosinophilen Harnsäure/ Kreatin Ketosteroid/ Kreatinin	Eosinophilen Harnsäure/ Kreatin Ketosteroid/ Kreatinin			
1	♂	24	Akute Schizophrenie	+	+	+				○	○	+	+	+	○	
2	♂	28	„	+	○	○				○	○	○	+	+	+	○
3	♂	25	„	+	+	+				○	○	○	+	+	+	○
4	♂	37	„	+	○	+				+	○	○	+	+	+	+
5	♂	33	„	+	○	+				○	○	+	○	+	+	+
6	♂	41	Chronische Schizo- phrenie	○	+	+				○	○	○	+	+	+	○
7	♂	50	„	○	○	○	+	+	+	○	○	○	+	+	+	+
8	♂	26	„	○	○	○	+	+	+	○	+	+	+	+	+	+
9	♂	40	„	+	○	○	+	+	+	+	○	+	+	+	○	○
10	♂	31	„	+	○	○	○	+	+	+	+	+	+	+	○	○
11	♂	47	„	+	○	○	○	+	○	○	○	+	+			
12	♂	66	Depression	+	○	+				○	○	○	○	○	+	○
13	♂	43	„	+	○	○	○				○	+	+			
14	♂	40	„	+	○	○	○				+	○	○			
15	♂	71	„	+	○	○	○				○	+	+			

Einige Beispiele von Reaktionen einzelner Patienten auf kleine ACTH-Dosen, große ACTH-Dosen, Glucose und einzelne Elektroschocks werden in Tab. 4 wiedergegeben. Wie aus den Reaktionen von Patienten 6 und 9 zu ersehen ist, scheint nur eine quantitative Beziehung zwischen den Reaktionen auf ACTH, Glucose und Elektroschock zu bestehen. Die Betrachtung der Reaktionen der anderen Patienten aber zeigt klar, daß auch qualitative Unterschiede mitspielen. Während das endogen produzierte ACTH bei Patient 11 die Eosinophilen nicht zu senken vermag, aber das Verhältnis des  $\frac{\text{Harns.}}{\text{Kr.}}$  und  $\frac{\text{Keto.}}{\text{Kr.}}$  erhöht, ist die Injektion von ACTH nur in der Lage, die Eosinophilenzahl zu senken, hat aber keinen Einfluß auf  $\frac{\text{Harns.}}{\text{Kr.}}$  und  $\frac{\text{Keto.}}{\text{Kr.}}$ ; der Elektroschock an Patient 12 erhöht nur  $\frac{\text{Harns.}}{\text{Kr.}}$ , injiziertes ACTH ist jedoch unwirksam in dieser Richtung und löst Eosinophilen-Abfall und Steigerung von  $\frac{\text{Keto.}}{\text{Kr.}}$  aus.

Ähnliche qualitative Diskrepanzen in den Reaktionen auf Elektroschock, Glucose oder ACTH können bei den anderen Patienten beobachtet werden.

Aus dem Studium der verschiedenen Reaktionstypen können folgende Schlüsse über die Funktion des adrenocorticotrop-hypophysären Regulationssystems gezogen werden:

1. Aus dem ACTH-Reaktionstyp: verschiedene Funktionen der Nebennierenrinde können in verschiedenem Ausmaß gestört sein. Schon wenn man nur die 3 in dieser Veröffentlichung mitgeteilten Reaktionsarten betrachtet, kann man sehen, daß z. B. die Funktion, die für die Reaktion der Eosinophilen verantwortlich ist, vollkommen ungestört sein kann, obwohl die Nebenniere unfähig ist, Ketosteroide zu produzieren oder freizusetzen. Andererseits kann die Funktion, die den Harnsäurestoffwechsel beherrscht, ausschließlich gestört sein. Die Tab. 1, die wir zur Charakterisierung der verschiedenen Reaktionstypen herangezogen haben, repräsentiert nur die Variabilität der Rindenfunktion in einem recht begrenzten Ausmaß, wenn man in Betracht zieht, daß die Vielfalt der anderen Nebennierenrindenfunktionen, die bisher bekannt geworden sind, unberücksichtigt geblieben ist.

2. Aus den Reaktionstypen nach Glucose-Injektion oder einzelnen Elektroschocks an Patienten mit komplett positiver ACTH-Reaktion (Type 7): Das vom Vorderlappen sezernierte adrenocorticotrope Hormon ist nicht notwendigerweise identisch mit dem injizierten ACTH-Präparat. Man muß im Gegenteil die Existenz eines adrenocorticotropen Hormonkomplexes, bestehend aus verschiedenen adrenocorticotropen hormonalen Substanzen annehmen. Diese Substanzen haben verschiedene physiologische Funktionen und können unabhängig voneinander sezerniert werden. Wenn man die Wichtigkeit der Nebennierenrinde für den normalen Mineral-Protein-Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel und die Anzahl der bisher isolierten hormonalen Komponenten in Betracht zieht, von denen wahrscheinlich einige durch die Drüsen als distinkte hormonale Individuen sezerniert, einige möglicherweise durch verschiedene adrenocorticotrope Teilhormone mobilisiert werden, so wird es einem klar, daß wir bis jetzt sehr wenig über die Nebennieren-Hypophysen-Beziehungen und ihre Bedeutung für die Pathogenese einer Vielzahl von Krankheiten kennen. Man kann annehmen, daß die Mehrzahl dieser pathologischen Störungen bisher unbekannt ist oder daß, selbst wenn gewisse Symptome geläufig sind, deren Abhängigkeit von der Nebennieren-Hypophysen-Regulation nicht in Betracht gezogen ist.

Heute befaßt sich der klinische Endocrinologe vorwiegend mit der Untersuchung grober Über- oder Unterfunktionen des Nebennierenrinden-Hypophysensystems, und es scheint, daß für ihn die zahlreichen Zwischenstadien leichter Über- oder Unterfunktionen bisher noch schwer

definierbar und nicht leicht erkennbar sind. Es wird noch viel analytischer, experimenteller Arbeit bedürfen, bis diese statischen und funktionellen Zwischenstadien der Störungen der Nebennierenrindenfunktion gut definiert werden können.

Die Existenz von Beziehungen zwischen der Funktion des Zentralnervensystems und der Nebennierenrinden-Reaktionsfähigkeit erscheint selbstverständlich, aber diese Beziehungen entsprechen scheinbar nicht völlig dem von PINCUS und HOAGLAND (1949) entworfenen Bild. Letztere glauben, daß wiederholter streß des täglichen Lebens und mangelhafte Anpassung mit Hilfe der Nebennieren wesentliche kumulative Faktoren für die Entwicklung der Psychosen bilden. Sie glauben außerdem, daß solche Insuffizienzen, die möglicherweise erbmäßig bedingt sein können, einzelne Menschen mehr anfällig gegenüber dem streß des Lebens machen als andere. Solche Leute brauchen, wenn ihr Leben ohne große Probleme verläuft, nie psychotisch zu werden, aber unter schwererem psychischem und physischem stress kann sich ihr endokriner Defekt in Funktionsstörungen des Gehirns und daraus resultierender Psychose äußern. Nach der Meinung dieser Autoren existieren sicherlich solche pathogenetischen Reaktionsketten. Diese können meiner Ansicht nach nicht nur allein auf die schizophrenen Zustände begrenzt werden, sondern sollten im Hinblick auf die hier mitgeteilten „response-test“-Ergebnisse vielmehr auch als Grundlage für die Entwicklung aller übrigen psychiatrischen Krankheitsbilder genommen werden. Die Art der sich jeweils entwickelnden Krankheit wäre dann nur abhängig von dem individuellen psychischen make-up des betreffenden Patienten.

Andererseits ist es aber ganz sicher, daß einige der beobachteten negativen Reaktionen nur eine *Folge* primärer Störungen der Gehirnfunktion sind. Dies ist besonders bei Patienten der Fall, die schon unter stress stehen, wenn der „response-test“ durchgeführt wird; Patienten mit z. B. schweren Angstzuständen, unruhige oder agitierte schizophrene Patienten, insbesondere die letzteren, scheiden nach unserer wiederholten Beobachtung erhöhte Steroidhormonmengen aus. Bei einigen schwanken die Ausscheidungswerte um 100—200% von Tag zu Tag (siehe oben). Man kann schwer erwarten, daß das Ausmaß der Ausscheidung solcher Patienten durch eine einzige ACTH-Test-Injektion verändert werden sollte. Auch ist es möglich, daß unter dem Einfluß von andauerndem stress eine Nebennierenrinden-Erschöpfung eintreten kann. Solche Zustände (verbunden mit sekundärer Geistesstörung) haben wir unter andauernder Behandlung mit ACTH bei schizophrenen Patienten beobachtet, bei denen die Cortinsekretion mehrere Wochen hoch blieb, aber dann plötzlich trotz Fortsetzung der ACTH-Injektion absank (siehe oben). Besonders instruktiv erwies sich die Prüfung der Reaktivität des Vorderlappennebennierenrinden-Systems in verschiedenen Phasen der

Tabelle 5.

Patient Nr.	Ge- schlecht	Alter	Diagnose	Behandlung	Wochen zwischen 2 Testen	Typ der Reaktion auf				Klinische Änderungen zwischen 2 Testen
						ACTH		Glucose		
						vorher	nachher	vorher	nachher	
1	♀	66	Paranoische Reaktion	Elektroschock	7	1	0	0	0	keine Besserung
2	♂	42	Schizophrenie		12	1	7	0	0	gebessert
3	♀	45	Depression		4	7	7	0	6	„
4	♂	24	Neurose		6	7	6	0	6	„
5	♀	61	Depression		5	3	7	2	6	„
6	♀	30	Verwirrheitszustand	ACTH	6	7	7	0	5	„
7	♂	26	Chronische Schizophrenie	ACTH und Insulin	36	7	5	7	0	keine Besserung
8	♀	52	Verwirrheitszustand	ACTH	10	5	5	3	3	„
9	♀	36	Depression	Testosteronimplantat	8	7	7	0	7	gebessert
10	♀	62	„	Testosteron	10	5	7	1	6	„
11	♀	42	„	„	16	1	7	0	3	„
12	♂	17	Schizophrenie	keine Behandlung	6	1	5	0	7	spontane Besserung
13	♂	42	Depression	„	10	1	7	0	0	„

psychischen Erkrankung. Während beim Normalen das Ergebnis des „response-test“ sehr konstant ausfällt, zeigen chronische schizophrene Patienten, sofern sie ohne Behandlung bleiben, im Verlauf von vielen Monaten bei wiederholten Untersuchungen immer denselben Reaktionstypus, der sich nur allmählich verschlechtert. Depressive Patienten, die z. B. vor 1 Jahr Reaktionstypus 2 zeigten und dann nach der Behandlung entlassen wurden, waren, wenn sie nach Jahresfrist mit einem Rezidiv neuerlich eingewiesen wurden, wiederum nur Nr. 2.

Die Tab. 5 faßt einige Resultate zusammen, die von Untersuchungen an Patienten vor und nach der Behandlung stammen. Die ersten 5 in der Tabelle erwähnten Patienten wurden mit Elektroschock behandelt. Patientin Nr. 1, bei der keine Besserung eintrat, zeigte auch keinerlei Veränderung ihrer Nebennierenrinden-Reaktivität, sondern eher eine Verschlechterung in der Eosinophilen-Reaktion. Die anderen 4 Patienten besserten sich und zeigten Zunahme der Reaktion auf ACTH oder Glucose

oder gegenüber beiden Eingriffen. Dieselben Beziehungen lassen sich an den Patienten 6—11 feststellen, die mit ACTH oder Testosteron behandelt worden waren. Besonders interessant ist hier die Veränderung an den Patienten 12 und 13, die vom psychiatrischen Standpunkt aus eine spontane Besserung aufwiesen, die mit einem plötzlichen Anstieg der Nebennierenrinden-Aktivität verknüpft war. Die Bedeutung dieser Befunde wird weiter unten (V) noch diskutiert werden.

### III. Einfluß der Elektroschockbehandlung auf das Hormongleichgewicht von Geisteskranken.

Elektroschockbehandlung ist heute als ein anerkanntes Behandlungsverfahren allgemein eingeführt. Über ihren Wirkungsmechanismus ist jedoch recht wenig bekannt. Ein diesbezüglich besseres Verständnis würde viel zur klareren Erkennung der Pathogenese bestimmter psychiatrischer Störungen beitragen. Zweifellos würde dies auch dazu verhelfen, dieses sehr tiefgreifende und nicht ganz gefahrlose Behandlungsverfahren durch Methoden zu ersetzen, die dieselben wesentlichen biochemischen Veränderungen auf eine weniger dramatische und gefahrvolle Weise hervorrufen. Natürlich können wir annehmen, daß letzten Endes bestimmte Stoffwechseländerungen des Gehirns oder gewisser Gehirnteile durch die Elektroschockbehandlung normalisiert werden.

Die durch den Elektroschock ausgelösten physiologischen Änderungen sind naturgemäß recht mannigfaltig, aber es steht noch keineswegs fest, ob all diese Änderungen wesentlich für den gewünschten Therapieeffekt sind. Unwillkürlich erinnert man sich an die Anfänge der Endokrinologie, in denen man noch mit Rohextrakten der Drüsen arbeitete. Die spezifisch hormonale Wirkung dieser Extrakte war da häufig begleitet von allen möglichen anaphylaktischen Reaktionen und von Veränderungen der Körpertemperatur, die den unspezifischen Ballastsubstanzen der Rohextrakte zugeschrieben werden mußten. Erst nach angemessener Reinigung und Konzentrierung der Hormone konnten ihre biologischen Wirkungen einwandfrei beobachtet, gemessen und so der Therapie nutzbar gemacht werden.

Der Einfluß der Elektroschockbehandlung auf das endokrine System und die Hormonkorrelation wurde bisher noch recht wenig untersucht. HEMPHILL, MACLEOD und REISS (1942) haben nach Elektroschockbehandlung erhöhte Ausscheidung von 17-Ketosteroiden und corticotropem Hormon gesehen. HEMPHILL und REISS (1942, 1944) fanden dann auch, daß bei gewissen Typen abgemagerter Patienten mit involutionsähnlicher Melancholie kleine Dosen von adrenocorticotropem Hormon die ursprünglich verminderte 17-Ketosteroidausscheidung steigern und den psychiatrischen Status weitgehend verbessern. Sie machten dabei die Annahme, daß die Mobilisierung von corticotropem Hormon sicher eine

der Komponenten im Wirkungsmechanismus des Elektroschocks ist. Spätere Untersuchungen von HOAGLAND, MALAMUD und KAUFMANN (1946), MIKKELSON und HUTCHINS (1948), PARSONS, GILDEA, ROUSONI und HULBERT (1949) deuteten in derselben Richtung.

Wir haben während des letzten Jahres versucht, den direkten Beweis für diese Annahme zu erbringen und haben das Blut von Patienten nach Elektroschockbehandlung untersucht. Es wurde eine Methode ausgearbeitet, die es gestattet, das adrenocorticotrope Hormon vermöge

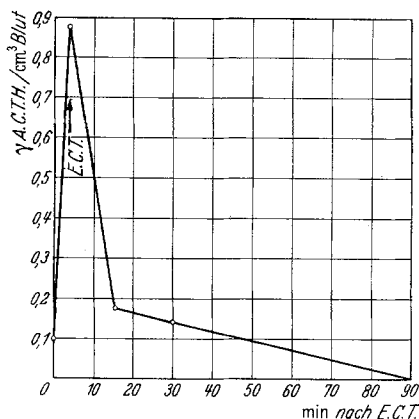


Abb. 17. Veränderungen des ACTH-Blutgehaltes nach Elektroschock.

seiner Fähigkeit, den Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren hypophysektomierten Ratten herabzusetzen, in kleinen Mengen Blut nachzuweisen. Abb. 17 zeigt nun, wie das ACTH nach einem Elektroschock rasch innerhalb von 3 min im Blut eines Patienten um 900% ansteigt, um dann, ähnlich wie i. v. injiziertes adrenocorticotropes Hormon schnell in die Gewebe zu diffundieren. Dies erfolgt jedoch nicht regelmäßig bei jedem Patienten oder nach jedem Elektroschock.

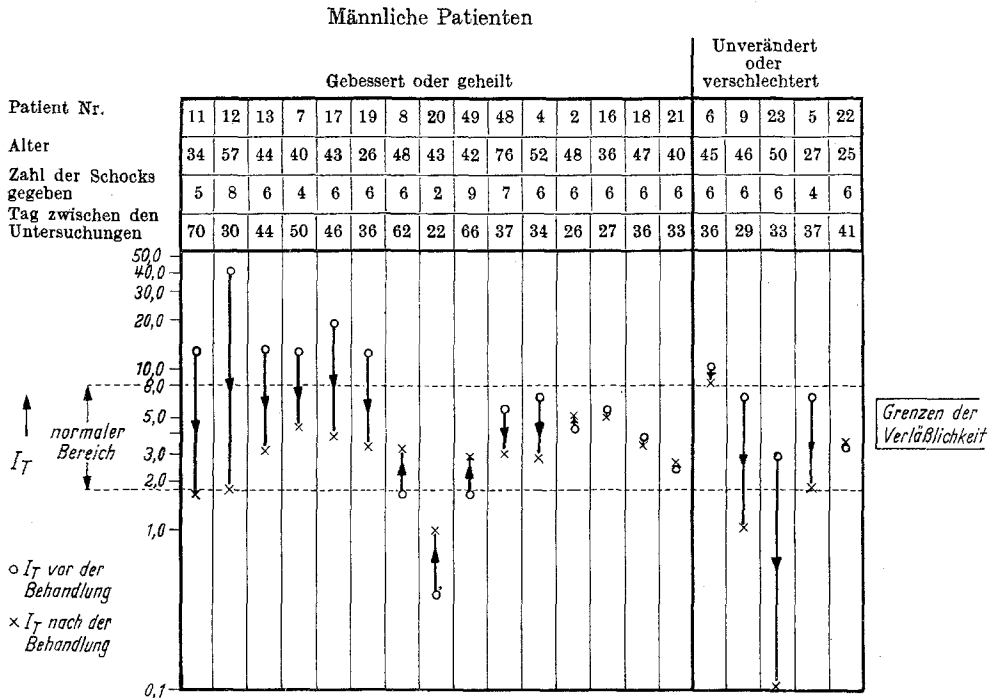
Bei der Wertung dieser Untersuchungsergebnisse muß man die Befunde im Auge behalten, über die wir im vorangehenden Abschnitt berichteten, nach denen der corticotrope Gesamtkomplex, der bei Elektroschock endogen mobilisiert wird, sich qualitativ von dem Material, das wir bisher aus Drüsen chemisch isolieren konnten, unterscheidet. Man ist auf Grund dieser Befunde auch keineswegs berechtigt anzunehmen, daß Elektroschockbehandlung *nur* durch die Mobilisierung von ACTH wirkt, wie dies besonders von HOAGLAND, KELLAWAY; ELMADJAN und PINCUS (1950) angenommen wird. Diese Autoren verglichen ebenfalls die Nebennierenrindenreaktion auf ACTH und Elektroschock und hielten sich auf Grund der statistischen Analyse ihrer an 9 Patienten durchgeführten Versuche zu der Annahme berechtigt, daß die Heilungsprognose um so besser sei, je anspruchsfähiger die Nebennierenrinde gegenüber ACTH war. Nach unseren eigenen Erfahrungen an einem großen Patientenmaterial ist diese Annahme nicht berechtigt. Folgende Tatsachen sprechen dagegen:

1. Viele Patienten mit negativer oder mangelhafter Nebennierenrindenreaktion gegenüber ACTH erholten sich in unserer Anstalt vollkommen nach Elektroschockbehandlung.

2. ACTH-Behandlung allein hat bisher keineswegs eine so allgemein günstige Wirkung gezeigt wie der Elektroschock.

3. Die Reaktionstypen der Nebenniere bei Elektroschock unterscheiden sich wesentlich von der Reaktion gegenüber ACTH (vgl. oben).

Auch müssen wir in Betracht ziehen, daß die Anregung des Hypophysenvorderlappens durch Elektroschock sich wahrscheinlich nicht aus-



schließlich auf die corticotrope Aktivität bezieht, und daß auch Änderungen in der Produktion der anderen Hypophysenvorderlappenhormone stattfinden dürften, die vermutlich ebenfalls eine Rolle bei der therapeutischen Wirkung der Schockbehandlung spielen.

Wir haben eine eingehende Untersuchung der Schilddrüsenfunktion unter Elektroschocktherapie durchgeführt. Wenn wir mit unserer TRACER-Methode einen unbehandelten Patienten im Verlaufe von 2—3 Monaten mehrmals untersuchen, so finden wir keine Änderungen seiner Schilddrüsenfunktion. Normalpersonen zeigen, selbst wenn man im Verlaufe von 2—3 Jahren jedes halbe Jahr die Untersuchung vornimmt, stets den gleichen Schilddrüsenindex  $I_T$ .

Wir haben nun verschiedene Patienten vor der Schockbehandlung und einige Wochen danach untersucht. Das Ergebnis war überraschend. Im



Diagramm 18 sehen wir den Schilddrüsenindex einiger Patienten vor dem Beginn der Schockbehandlung und nach 4—8 Schocks. Ausmaß und Richtung der Änderungen variierten. Anfangs erhöhte Schilddrüsenfunktion war nach der Behandlung vermindert und zunächst unter-normale wurde gesteigert. Patienten, die sich durch die Behandlung psychisch erholten, bekamen  $I_t$ -Werte, die im Bereich des Normalen lagen. Patienten, die vor der Behandlung eine abnormale Schilddrüsenfunktion hatten, aber durch die Schockbehandlung nicht gebessert wurden, zeigten auch nach der Behandlung keine Besserung ihrer Schilddrüsenfunktion. Wir haben natürlich auch eine ganze Reihe von Patienten gesehen, die vor der Behandlung eine normale Schilddrüsenfunktion aufwiesen und deren Indices auch nach der Behandlung im normalen Bereich bleiben und bei denen jedenfalls keine Beziehung zwischen Schilddrüsenfunktion und psychischem Zustand hergestellt werden konnte. Die Schockbehandlung war jedoch niemals bei Patienten von Erfolg, die vor der Behandlung einen normalen Index und danach eine verminderte Schilddrüsenfunktion hatten. Wir konnten uns anfänglich das Verhalten der Schilddrüse nach der Elektroschockbehandlung nicht erklären, kamen jedoch im weiteren Verlauf zu einer befriedigenden pathophysiologischen Erklärung.

Abb. 19 zeigt die Veränderungen der Schilddrüsenfunktion von Patienten, die mit verschiedenen Hormonen behandelt wurden.

1. Patienten mit ursprünglich verminderter Schilddrüsenfunktion wurden mit thyreotropem Hormon behandelt; alle reagierten mit Steigerung ihrer Schilddrüsenaktivität während und nach der Behandlung.

2. Patienten, die mit adrenocorticotropem Hormon behandelt wurden, zeigten stets eine deutliche Verminderung von  $I_t$ .

3. Patienten, die mit Sexualhormonen behandelt wurden, wiesen ebenfalls immer eine Verminderung der Schilddrüsenindices auf.

Der Einfluß des thyreotropen Hormons auf die Schilddrüse einerseits und der des corticotropen Hormons und des Sexualhormons andererseits ist demnach ein antagonistischer. Dieser Antagonismus kommt auch in den oben wiedergegebenen Diagrammen 8 und 9 zum Ausdruck, in dem das Sinken der Schilddrüsenindices mit steigender 17-Ketosteroid- und Cortinausscheidung im Laufe der Erholung von Geisteskranken gezeigt wird.

Der Elektroschock hat anscheinend einen allgemein anregenden Einfluß auf die Hypophyse und veranlaßt den Vorderlappen gleichzeitig alle seine Hormone in stark gesteigertem Ausmaß zu produzieren und zu mobilisieren. War die Schilddrüsenfunktion vor der Schockbehandlung niedrig, dann wird sie infolge der erhöhten Mobilisierung von thyreotropem Wirkstoff gesteigert. War  $I_t$  jedoch von vornherein erhöht, dann

kann trotz der wahrscheinlich auch hier stattfindenden Mehrproduktion von thyreotropem Hormon eine weitere Steigerung nicht erwartet werden und der Einfluß des corticotropen und gonadotropen Hormons bzw. des Cortins und der Sexualhormone wirkt sich in einer Hemmung der Schilddrüsenfunktion aus.

Dieses Studium der Wirkungen des Elektroschocks dürfte in naher Zukunft noch viele interessante Einflüsse auf die endocrine Funktion

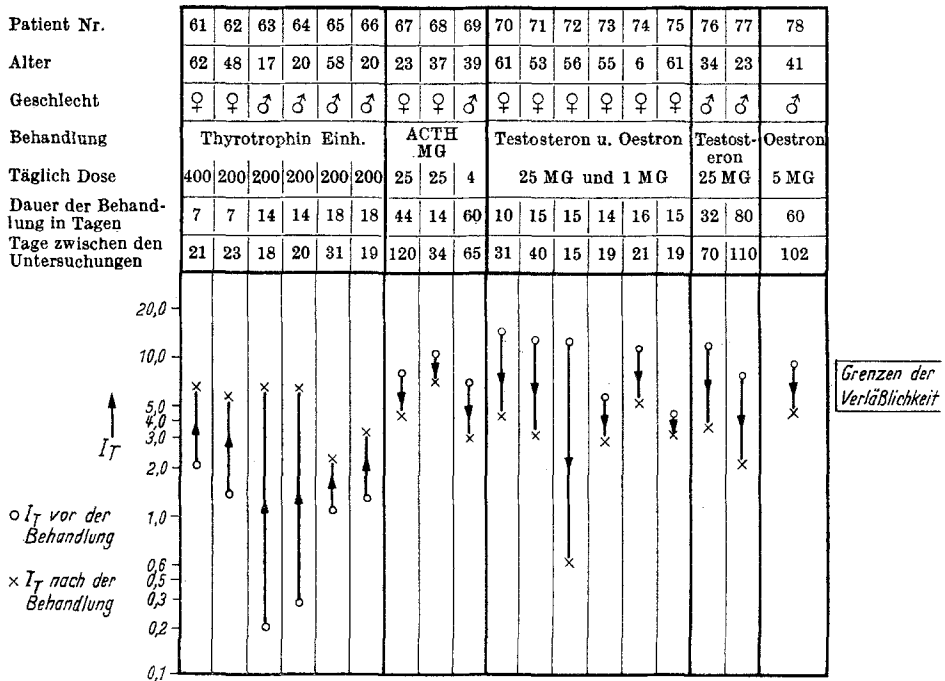


Abb. 19. Veränderungen der Schilddrüsenfunktion unter der Behandlung der Patienten mit verschiedenen Hormonen.

aufdecken. Eine wesentliche Schlußfolgerung kann aber schon jetzt gezogen werden: Elektroschock wirkt nicht nur auf einzelne endokrine Funktionen. Er hat einen Einfluß auf das gesamte endocrine System und auf das Hormongleichgewicht. Seine therapeutischen Wirkungen können nicht mit seiner Wirkung auf eine einzelne Inkretdrüse in Zusammenhang gebracht werden. Die beschriebenen Veränderungen der Schilddrüsenfunktion nach Elektroschock sind nur ein Zeichen für viel weitgehendere Verschiebungen im hormonalen Zusammenspiel. Es ist wahrscheinlich, daß bei vielen Fällen die heilende Wirkung des Elektroschocks darauf beruht, daß diese Behandlungsart ein gestörtes Hormongleichgewicht wieder in Ordnung bringen kann.

#### IV. Betrachtung über psycho-endokrine Pathogenese.

Krankheit ist kein statischer Zustand, im Gegenteil die neuro-endokrinen Verhältnisse ändern sich fortwährend. Die Hauptstörung kann entweder im endokrinen System oder in den Gehirnfunktionen lokalisiert sein, aber jede dieser Störungen kann sekundäre in den anderen Gebieten auslösen und diese hinwiederum kann rückwirkend sowohl das endokrine als auch cerebrale Verhalten in einem komplexen circulus vitiosus beeinflussen.

Solche Zustände machen der Analyse Schwierigkeiten. Eine solche Störung kann z. B. mit einem schweren psychischen Trauma beginnen, welches durch Unterdrückung der Gonadotropin-Sekretion durch den Vorderlappen der Hypophyse Amenorrhoe als Ausdruck des Östrogenmangels, der sich auch in Veränderungen der Gehirnzirkulation auswirken kann, verursacht. Diese können wiederum verschiedene psychopathologische Entwicklungen zusammen mit anderen psychischen Veränderungen, wie Fettsucht einleiten. Akute Infektionskrankheiten wie Scharlach, bei dem die Nebennieren oft schwer angegriffen werden, können durch Hemmung der Nebennierenrindenfunktion und nachfolgende kompensatorische Überfunktion eine psychische Änderung bewirken. Ist es doch gut bekannt, daß Über- und Unterfunktionszustände der Nebennierenrinde von wesentlicher Bedeutung für die Entwicklung psycho-pathologischer Zustände sind.

Umweltbedingungen wie Hunger oder stress können, allgemein gesprochen, endokrine Störungen auslösen, die nicht immer vorübergehend sind und mit denen häufig, vermutlich durch sie verursacht, Veränderungen cerebraler Funktion einhergehen.

Eine erfolgreiche Therapie kann den Ablauf dieser Störungen unterbrechen, indem sie im Zustand des Patienten eine Veränderung zum Guten oder zum Schlechten und damit einen neuen Ausgangspunkt für weitere Behandlung schafft.

Bei den oben mitgeteilten Untersuchungen haben wir es in der Hauptsache mit den wesentlichen Funktionen der Schilddrüse und Nebennierenrinde zu tun gehabt.

In der Absicht, die Diskussion des psycho-endokrinen Gleichgewichts nicht zu komplizieren, haben wir bis jetzt die Sexualhormone und die Gonaden nicht in die Diskussion miteinbezogen. In früheren Untersuchungen (REISS 1940, HEMPHILL, REISS und TAYLOR 1944) haben wir uns eingehend mit den Beziehungen der Sexualhormone zur Psychiatrie beschäftigt. Es genügt hier Sie nur an die schweren Veränderungen der Hoden von Geisteskranken zu erinnern, die wir beschrieben haben, und auf die oben erwähnte Unterempfindlichkeit mancher Patienten gegenüber Sexualhormonen nochmals hinzuweisen.

Wir haben hier unsere Untersuchungsergebnisse hinsichtlich der wesentlichsten Antagonisten im hormonalen Zusammenspiel der Schilddrüse und Nebennierenrinde zur Diskussion gestellt. Die direkten und primären Schlüsse aus unseren Resultaten bezüglich der pathogenetischen Bedeutung der Drüsenfunktion für den Geisteszustand wurden jeweils in Verbindung mit den experimentellen Befunden gezogen.

Hinsichtlich der Veränderungen der Schilddrüsenfunktion kann nicht genug hervorgehoben werden, wie wichtig es in Zukunft sein wird, Schlüsse über die Beziehung zwischen Schilddrüse und Geisteskrankheiten nur nach sorgfältiger Untersuchung der Schilddrüse selbst zu ziehen. Die älteren Untersuchungen von GJESSING (1932—1939) haben uns viel Belehrung bezüglich des Übergangs zu systematischen Untersuchungen der biochemischen Komponenten bei Geistesstörungen gebracht, aber sie wurden zu einer Zeit durchgeführt, als der entscheidende Einfluß des Wachstumshormons, des ACTH und des Testosterons auf den Stickstoffwechsel noch unbekannt war. Es wird weiterer intensiver Untersuchungen bedürfen, um festzustellen, inwieweit die beschriebenen Veränderungen im Stoffwechsel Folgen von Veränderungen der hypophysären ACTH-Wachstumshormon-Produktion sind oder von primären Veränderungen der Schilddrüsenfunktion. Ebenso eindrucksvoll ist die Untersuchung von MALL (1951), welcher sehr erfolgversprechende Ergebnisse bei intensiver Thyroxin-Behandlung periodischer Katatoniker hatte. Hier wird es sehr interessant sein, die Schilddrüsen-Behandlungs-Resultate mit denen der Behandlung mit ACTH oder Wachstumshormon oder Testosteron zu vergleichen sowie weiterhin die aktuelle Schilddrüsenfunktion dieser Patienten zu untersuchen.

Es ist natürlich nicht zulässig, sofort pathogenetische Schlüsse über Beziehungen zwischen der gemessenen Schilddrüsenfunktion und dem psychiatrischen Zustand eines Patienten zu ziehen. Natürlich kann die gestörte Schilddrüsenfunktion primär für den psychiatrischen Zustand verantwortlich sein, aber unzweifelhaft kann auch die psychiatrische Störung primäre Ursache für die Störung der Schilddrüsenfunktion sein. Man wird nur dann bei einem Geisteskranken die primäre pathogenetische Rolle der Schilddrüsenstörung im Rahmen der psychiatrischen Symptomenkomplexe feststellen können, wenn man durch Schilddrüsenbehandlung bei einem Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion oder durch entsprechende Therapie (Thiouracil oder chirurgische Behandlung) bei einem Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion Besserungen des Geisteszustandes erzielt. Bei Fällen von Unterempfindlichkeit gegenüber dem Schilddrüsenhormon mit normaler oder gesteigerter Schilddrüsenfunktion, aber vermindertem Grundumsatz können Versuche mit gefäß-erweiternden Substanzen die Pathogenese wesentlich klären, und wir haben mit der Anwendung von Substanzen wie Nicotinsäure und Priscol

letztthin erfolgversprechende Erfahrungen gesammelt. Bei Fällen mit Überempfindlichkeit gegenüber dem Schilddrüsenhormon bei normaler oder verminderter Schilddrüsenfunktion, jedoch mit erhöhtem Grundumsatz und häufig erheblich gesteigertem Dermographismus erscheint uns vorläufig die Behandlung mit Stoffen wie Ergotamin besonders erfolgversprechend. Man möge sich daran erinnern, daß vor einigen Jahren Gynergen bei Hyperthyreosen benutzt und empfohlen wurde. Unsere Darlegungen bezüglich der Überempfindlichkeit für Schilddrüsenhormon könnten die Erfahrung erklären, warum diese Behandlung nicht allgemein erfolgreich war.

Es ist noch nicht zu entscheiden, an welcher Stelle innerhalb des Gehirns das Schilddrüsenhormon wirksam ist. Eigene, noch nicht abgeschlossene Untersuchungen lassen erkennen, den Angriffspunkt hauptsächlich in das Stirnhirn zu verlegen. Es ist daher interessant, daß TUSQUES gefunden hat, daß bei der Kaulquappe vorwiegend der lobus olfactorius durch Schilddrüsenhormon beeinflusst wird. Die verschiedene Anspruchsfähigkeit verschiedener Gehirnteile gegenüber dem Schilddrüsenhormon könnte die diesbezügliche Diskussion in der Literatur klären, wenn man annimmt, daß die verschiedenen Autoren verschiedene Gehirnteile bei ihren Stoffwechseluntersuchungen benutzt haben. Wenn die Annahme richtig ist, daß vornehmlich das Stirnhirn durch das Schilddrüsenhormon beeinflusst wird und dies besonders beim Mann, so können Störungen der Normal-Aktivität der Frontalregion Schilddrüsen-erkrankungen zugeschrieben werden. Dies mag mit dem wesentlichen Einfluß zusammenspielen, den man diesen Gehirnteilen auf die höheren psychischen Funktionen einräumt. Dieses Konzept hinsichtlich des Schilddrüseninflusses auf das Stirnhirn und damit auf die Fähigkeit zur Kritik und Gedankenkontrolle mag zur Beleuchtung der Pathogenese vieler Geistesstörungen von Nutzen sein. Es könnte ebenso unserem Verständnis weiterhelfen, warum, wie wir in der Statistik der Schilddrüsenfunktion gesehen haben, dieselbe Schilddrüsenstörung mit sehr verschiedenen Störungen psychischer Art verknüpft sein kann.

Unglücklicherweise sind die Verhältnisse noch weiter kompliziert. Die Funktion einer einzelnen Drüse allein kann nie entscheidend sein, sondern stets immer wieder das gesamte hormonale Equilibrium. Die hinsichtlich der Analyse der Elektroschockwirkung wiedergegebenen Ergebnisse sind das beste Beispiel für diese Annahme. Bei der Untersuchung eines Geisteskranken werden Schlüsse, die sich nur auf die Untersuchung einer einzelnen Drüse stützen, nie erfolgreich sein, und die Untersuchung der anderen Inkretedrüsen gebietet sich von selbst. Ein hypothyreotischer Patient hat beispielsweise eine andere Prognose und bedarf einer anderen Behandlung, wenn gleichzeitig die Nebennierenrinde vermindert funktioniert oder, wie es gelegentlich vorkommt, überfunktioniert.

Die ursächlichen Beziehungen zwischen Gehirnfunktion und Nebennierenrinde sind derzeit noch recht im Dunkeln. Wir kennen nicht die wesentlichen chemischen Prozesse im Gehirnstoffwechsel, die durch die Nebennierenrinde und ihre verschiedenen Hormone beeinflußt werden. So ist es z. B. möglich, wie wir selbst (REISS und REES 1946) gezeigt haben, daß die Nebennierenrinde Beziehungen zur Phosphorylierung der Kohlenhydrate des Gehirns hat und damit wesentlich für die Ökonomie und den Energiehaushalt des Zentralnervensystems ist, indem sie die Hexokinase-Aktivität hemmt. Es muß aber noch eine große Anzahl noch gänzlich unentdeckter, sehr wesentlicher Stoffwechselprozesse des Gehirns geben, die durch den Hypophysen-Nebennierenrinden-Regulationsmechanismus beeinflußt werden und deren gleichmäßige Aufrechterhaltung die Grundlage für normale psychische Funktionen bildet.

Jeder, der mit schizophrenen Patienten zu tun gehabt hat, hat die zahlreichen verschiedenen endokrinen Typen dieser Erkrankung kennengelernt. Man kann unter ihnen den bartlosen, fast infantilen Typ sowie den vollentwickelten, bisweilen frühreifen Typ mit excessivem Haarwuchs vorfinden. Der letztere Typ zeigt psychiatrisch durchaus ähnliche Symptome wie der erste. Laboruntersuchungen einer beachtlichen Anzahl chronischer und akuter Schizophrener deckten die Tatsache auf, daß diese Erkrankung sowohl mit Nebennierenrinden-Unter- wie auch -Überfunktion verbunden sein kann. Man findet Schizophrene mit 24-stündiger 17-Ketosteroidausscheidung über dem Normalen und unter dem Normalen. Es wäre durchaus falsch, etwa einige der oben gezeigten Ketosteroid-Ausscheidungskurven als wesentlicher Ausdruck der psychischen Erholung der einzelnen Patienten zu werten. Gewöhnlich war jedoch die Wiederherstellung eines normalen Geisteszustandes von einer Erhöhung des Ausmaßes der Ketosteroidausscheidung begleitet. Andererseits wurden geistesgestörte Patienten untersucht, bei denen ein Rindenadenoma entfernt werden mußte (vgl. BROSTER) und wo wir in Übereinstimmung mit BROSTER und seinen Mitarbb. fanden, daß die psychische Besserung von einer Abnahme der Ketosteroidausscheidung begleitet war. Ausschließlich die Existenz oder die Wiederherstellung des normalen Hormonspiegels und der normalen Fähigkeit der Drüsen, normale Hormonmengen zur Verfügung zu stellen, wenn immer ein Bedarf sich ergibt, ist wesentlich. Diese Bedingung der Normalität hängt nicht von einer einzigen Drüse, sondern eher von den Bedingungen ab, unter denen die Drüse arbeitet, z. B. vom Zustand des Gleichgewichts zwischen den verschiedenen Hormondrüsen. In dieser Hinsicht ist die Beziehung zwischen den wesentlichsten Antagonisten, der Nebennierenrinde und der Schilddrüse von größter Bedeutung, und dies wurde durch die sehr unterschiedliche Reaktion auf eine verabfolgte Dosis von ACTH oder

Steroidhormon auf einen hyperthyreotischen Patienten im Vergleich mit einem hypothyreotischen deutlich gezeigt.

Es erscheint nutzlos, Schlüsse zu ziehen über Alarm- oder stress-Reaktionen oder über die Ursache von psychischen Veränderungen vom Standpunkt der Funktion oder Anspruchsfähigkeit einer einzigen Drüse aus, wie der Nebennierenrinde. Nur die Analyse des gesamten endokrinen Equilibriums sollte uns in die Lage versetzen zu erklären, warum einige Patienten manische, euphorische Veränderungen oder psychische Besserung nach ACTH zeigen, während andere Verschlechterung ihres Geisteszustandes und psychotische Veränderungen aufweisen und wieder andere unbeeinflusst bleiben. Bei dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse dürfte es produktiv sein, sorgfältiger die Patho-Physiologie des einzelnen individuellen Falles zu studieren.

Einige patho-physiologische Schlüsse konnten auf der Basis der hypophysären adrenocorticalen Anspruchsfähigkeit der Patienten im Teil III gezogen werden. Es braucht nur hinzugefügt werden, daß bei vielen Fällen die 24-Std.-Ausscheidungswerte sehr wesentlich abhängig von der Reaktivität der Nebennierenrinde sind. Es ist z. B. keineswegs die Tatsache überraschend, daß Patienten, die negative „response-test“-Resultate geben, auch eine sehr niedrige 17-Ketosteroid- und Cortinausscheidung besitzen, wie wir in vielen Fällen gesehen haben, und man versteht weiterhin, warum viele Patienten mit zunächst niedrigen Ausscheidungsraten und komplett negativem „response-test“ nach verschiedenen Behandlungsformen nicht nur eine erhöhte Ausscheidung, sondern auch beachtliche Besserungen der Reaktivität ihrer Nebennierenrinde aufwiesen. Wenn, wie es oft vorkommt, bei derartigen Patienten die Schilddrüsenfunktion zu Beginn gesteigert war, sinkt sie spontan während der Behandlung zum Normalen. Das Zusammentreffen dieser endokrinologischen Veränderung ist gewöhnlich von der psychischen Erholung begleitet.

## V. Ausblicke hinsichtlich rationeller Hormonbehandlung.

Nach den Ausführungen der vorangehenden Kapitel wird es durchaus klar, welche Schlüsse hinsichtlich einer möglichen Hormonbehandlung bei Geistesstörungen gezogen werden können. Gegenwärtig ist die Hormonbehandlung psychiatrischer Patienten bei den Psychiatern ziemlich in Mißkredit. Die Hormone werden bei zu vielen Patienten kritiklos angewendet. Zahllose Versuche wurden in der Vergangenheit zur Beeinflussung psychiatrischer Störungen mit Hilfe von Hormonen unternommen, die ohne vorangehende endokrinologische Untersuchung der Patienten in der Erwartung von Wunderheilungen vorgenommen wurden, die aber selten eintraten. Man kann hier die Versuche der Schizophrenie-Behandlung, wie sie in den Publikationen von HOSKINS

und SLEEPER (1932), DANZIGER und KINDWALL (1948) u. a. Autoren festgehalten sind, mit wenigen Erfolgen in Spezialfällen anführen. Ohne Kritik wurden ihre Behandlungen an einer Vielzahl von Patienten wiederholt, und es ist daher keineswegs überraschend, daß nur wenige in der wünschenswerten Weise reagierten. Eine Hormonbehandlung sollte nie versucht werden, ehe sie nicht durch die Ergebnisse sorgfältiger und spezifischer Tests der endokrinen Funktionen gerechtfertigt erscheint. Man muß außerdem Untersuchungsmethoden besitzen, die eine Unterscheidung zwischen Über- und Unterfunktion der Drüse selbst und Über- und Unterempfindlichkeit des Patienten gegenüber dem in Rede stehenden Hormon gestatten. Es kann nicht genug betont werden, wie entscheidend für das therapeutische Endergebnis derartige Untersuchungen sind. So ist es z. B. nutzlos, einen Patienten mit vermindertem Grundumsatz nur mit Schilddrüsenhormon zu behandeln, wenn seine Schilddrüsenfunktion normal ist oder einen anderen Patienten mit stark erhöhtem Grundumsatz und einigen hyperthyreotischen Symptomen mit Thiouracil oder mit anderen antithyreoiden Substanzen, wenn seine Schilddrüse normal ist. Es ist weiterhin sinnlos, einen Patienten mit erhöhter 17-Ketosteroid-Ausscheidung, der jedoch Anzeichen von Nebennierenrinden- und Keimdrüsen-Unterfunktion zeigt, mit Testosteron oder ACTH zu behandeln. Es wird weiterhin außerordentlich schwierig, eine Entscheidung über die Hormontherapie zu treffen, wenn die Funktion mehrerer Drüsen gestört ist. Es hat nach unseren Erfahrungen große Schwierigkeiten gemacht, das richtige therapeutische Vorgehen für Patienten zu finden, deren Schilddrüsenfunktion herabgesetzt und deren Nebennierenrindenfunktion erhöht war oder umgekehrt. In solchen Fällen dürfte die Behandlung mit dem geeigneten Hypophysenvorderlappenhormon zum Erfolg führen.

Noch ein Punkt muß hinsichtlich der Hormonbehandlung von Geisteskranken hervorgehoben werden. Die Behandlung muß von Psychiatern durchgeführt werden, die befähigt sind, ihren Patienten psychologische Hilfestellung bei der Auseinandersetzung mit ungünstigen Umweltbedingungen zu leisten. Es ist häufig nutzlos, den endocrinen Zustand eines Patienten zu verbessern, wenn er nicht psychologisch besser auf die Auseinandersetzung mit ihm unannehmbar erscheinenden Situationen vorbereitet wird. Man kann viele involutionäre Psychosen anführen, die sich unter Hormonbehandlung bessern, unter dem Druck der Aussicht auf die Rückkehr in ihre unerfreulichen häuslichen Verhältnisse aber sich wieder verschlechtern. Es ist natürlich möglich, daß die weitere Untersuchung der endokrinen stress-Reaktionen uns bei einigen Krankheitskategorien gestatten wird, den endokrinen Regulationsmechanismus so zu verbessern, daß emotioneller oder von der Umwelt her einwirkender stress keinen nachteiligen Einfluß auf den Patienten mehr hat.



### Zusammenfassung.

Die Schilddrüsenfunktion von Geisteskranken ist mit einer radioaktiven  $J^{131}$ -TRACER-Methode untersucht worden, die die Aufdeckung von Zwischenstufen zwischen ausgebildeten Über- oder Unterfunktionsständen und der Normalfunktion gestattete. Die Methode macht es möglich, Störungen in der Schilddrüsenfunktion zu erfassen, die bei der klinischen Routineuntersuchung meistens übersehen werden. Die möglichen kausalen Zusammenhänge zwischen der Schilddrüse und Geistesstörung wurden diskutiert und bei dieser Gelegenheit die entscheidende Bedeutung von Unter- oder Überempfindlichkeit der Körpergewebe für Schilddrüsenhormon hervorgehoben.

In Untersuchung der Nebennierenfunktion wurde zwischen dauernder Störung in der Sekretion der Drüse und einer funktionellen Störung der Reaktionsfähigkeit der Drüse allein unterschieden und die psychopathologischen Konsequenzen solcher Störungen besprochen.

Untersuchungen über die Wirkung von Elektroschock auf das Hormonequilibrium wurden beschrieben und die erzielten Änderungen im Geisteszustande mit den gefundenen Veränderungen im Hormonequilibrium in Zusammenhang gebracht.

### Literatur.

- CALLOW, N. H.: *Biochemic. J.* **33**, 559 (1939). — CALLOW, N. H., R. K. CALLOW and C. W. EMMES: *Biochemic. J.* **32**, 1312 (1938). — DANZIGER, L., u. J. A. KINDWALL: *Dis. Nerv. System.* **9**, 231 (1948). — DINGEMANSE, E., L. G. HUIS IN 'T VELD and B. M. DE LAAT: *J. Clin. Endocrinol.* **7**, 795 (1947). — GJESSING, R.: *Arch. f. Psychiatr.* **109**, 525 (1939). — HAIGH, C. P., and M. REISS: *Brit. J. Radiol.* **23**, 534 (1950). — HEARD, R. D. H., H. SOBEL and E. H. VENNING: *J. of Biol. Chem.* **165**, 699 (1946). — HEMPHILL, R. E., L. D. MACLEOD and M. REISS: *J. Ment. Sci.* **88**, 554 (1942). — HEMPHILL, R. E., and M. REISS: *J. Ment. Sci.* **88**, 559 (1942). — *Brit. Med. J.* **2**, 211 (1944). — HEMPHILL, R. E., M. REISS and A. L. TAYLOR: *J. Ment. Sci.* **40**, 681 (1944). — HOAGLAND, H., E. CALLAWAY, F. ELMADJAN and G. PINCUS: *Psychosom. Med.* **12**, 73 (1950). — HOAGLAND, H., W. MALAMAD, I. C. KAUFMANN and G. PINCUS: *Psychosom. Med.* **8**, 246 (1946). — HOSKINS, R. G., and F. H. SLEEPER: *Amer. J. Med. Sci.* **184**, 158 (1932). — MALL, G.: *Arch. f. Psychiatr. im Druck* (1951). — MIKKELSON, W. P., and T. T. HUTCHENS: *Endocrinology* **42**, 394 (1948). — PARSONS, E. H., E. F. GILDEA, E. RONZONI and S. Z. HULBERT: *Amer. J. Psychiatry* **105**, 573 (1949). — PINCUS, G.: *J. Clin. Endocrinol.* **3**, 195 (1943); **8**, 221 (1948). — PINCUS, G., H. HOAGLAND, H. FREEMAN and F. ELMADJAN: *Adrenal function in Mental disease. Recent Progress in Hormone Research* **4**, 291 (1949). — REISS, M.: *Rôle of Sex Hormones in Psychiatry. J. Ment. Sci.* Sept. (1940). — *J. Ment. Sci.* **89**, April (1943). — REISS, M., F. E. BADRICK, J. M. HALKERSTON and J. H. WHITE: *Biochemic. J.* **44**, 2, 255 (1948). — REISS, M., C. P. HAIGH, R. E. HEMPHILL, R. MAGGS, J. M. REISS and S. SMITH: *J. Endocrinol.* **8**, 1 (1952). — REISS, M., R. E. HEMPHILL, J. J. GORDON and E. R. COOK: *Biochemic. J.* **44**, 5, 632 (1949); **45**, 5, 574 (1949). — REISS, M., and D. S. REES: *Endocrinology* **41**, 437 (1947). — TUSQUES, J.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **143**, 143 (1949). — TIMMERMAN, W.: *Hoppe-Seylers Z.* **47**, 245 (1936).

Dr. M. REISS, Biochemical and Endocrinological Research Department  
of Bristol Mental Hospitals, Barrow Gurney, Nr. Bristol.