

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt a. M.
(Direktor: Prof. Dr. F. HOFF).

Über die Beeinflußbarkeit des menschlichen Hirnstrombildes durch das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) des Hypophysenvorderlappens.

Von

TH. ARNDT, E. F. PFEIFFER und K. SCHÖFFLING.

Mit 1 Textabbildung.

(*Ein gegangen am 4. September 1953.*)

Unter den zahlreichen Mitteilungen, die sich mit der Physiologie und Pathophysiologie der Nebenniere (NN) befassen, nehmen die Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit des Zentralnervensystems durch die Nebennierenrinden- (NNR-) Hormone eine gewisse Sonderstellung ein. Der Mangel an geeigneten quantitativen Methoden zur Prüfung des nervösen Aktionszustandes erlaubte im wesentlichen nur elektrophysiologische Untersuchungen mittels der Elektrencephalographie (EEG), deren Ergebnisse dem unbefangenen Beobachter jedoch auch heute noch keineswegs eindeutig erscheinen. Gesichert ist bisher die Verlangsamung des Hauptrhythmus im Hirnstrombild bei Ausfall der NN im Experiment wie bei dem klinischen Analogon, dem M. Addison (ENGEL-MARGOLIN; ENGEL-ROMANO; HOAGLAND; HOFFMANN-Lewis-THORN; THORN; THORN-FORSHAM-EMERSON jr.; THORN-JENKINS). Diese Rhythmusverlangsamung läßt sich interessanterweise nur mit Cortison und nicht mit DOC beheben. THORN u. Mitarb. begründeten hierauf einen Test zur Kontrolle der ausreichend dosierten Cortison-Behandlung des ADDISON-Kranken, der sich auch an unserer Klinik als brauchbar erwiesen hat (THORN-FORSHAM-EMERSON jr.; THORN-JENKINS).

Während somit der Mangel an 11-Oxy-Corticosteroiden eine Verlangsamung des Hirnstrombildes zur Folge hat, resultieren aus der durch ACTH- oder Cortisontherapie induzierten „Überschwemmung“ des Organismus mit zuckerwirksamen Steroiden Veränderungen im Sinne von Amplituden-, Häufigkeits- und *Frequenzzunahmen* des Hauptrhythmus (GRENNELL-McCawley; BOLAND-HEADLY). Die Beobachtung einer *Frequenzabnahme* des menschlichen α -Rhythmus, der im Durchschnitt eine Frequenz von 8—12/sec aufweist und im normalen menschlichen EEG den Hauptrhythmus darstellt, mit Auftreten von Zwischen- und δ -Wellen unter ACTH-Behandlung (HOEFER-GLASER) weist dagegen in ihrem Widerspruch zu der oben gegebenen Darstellung ebenso auf die

noch bestehende Problematik hin, wie über eine Relation zwischen dem Auftreten abartiger psychischer Reaktionen und dem Einsetzen von EEG-Veränderungen unter ACTH- oder Cortisontherapie keine Klarheit besteht.

Die Behandlung von 15 Rheumakranken mit ACTH diente uns deshalb als willkommene Gelegenheit, neben den üblichen Untersuchungsmethoden auch hirn elektrische Ableitungen regelmäßig durchzuführen. Hierbei fiel uns in Vorversuchen, bei denen wir *unmittelbar* nach der ACTH-Injektion fortlaufend ableiteten, die Schnelligkeit auf, mit der bei einer Kranken bestimmte EEG-Veränderungen auftraten. Diese Beobachtung, zu der wir in der Literatur keine Parallelen fanden, veranlaßte bei einer Reihe von Kranken zur Nachprüfung und Gegenüberstellung mit den während Dauerbehandlung erfolgenden Beeinflussungen des EEG. Besondere Aufmerksamkeit wandten wir ferner den Fragen zu, wann sich die Veränderungen zurückbildeten und ob das Auftreten psychischer Reaktionen mit dem Einsetzen der EEG-Veränderungen gesetzmäßig gekoppelt ist.

Methodik und Versuchsbedingungen.

Allgemeines zur Technik.

Die Ableitungen wurden mit der von SCHWARZER 1949 angegebenen Apparatur durchgeführt. Nach Ausschluß von Seitendifferenzen in 1-2 Voruntersuchungen wurde li.- oder re.-seitig hochfrontal, präcentral, parietal und occipital bei Erdung an der Stirn gegen eine indirekte Elektrode am Ohr abgeleitet. Diese Ableitungen wurden in einzelnen Fällen durch solche von symmetrischen Punkten sowie bipolare Registrierungen ergänzt. Die Auswertung erfolgte nach den von JUNG angegebenen Regeln. Insgesamt wurden 115 Einzelschreibungen vorgenommen.

1. ACTH-Belastungen.

Zur Klärung der Frage, ob EEG-Veränderungen schon kurzfristig nach Injektion von ACTH auftreten können, führten wir bei 10 medikamentös unbeeinflußten und noch nie mit ACTH oder einem NNR-Hormon behandelten Kranken *Belastungen* mit 50 IE ACTH (Hoechst¹) nach folgendem Modus durch: Vor Versuchsbeginn erfolgte eine Leer-Registrierung, an die ein 5 min andauernder Hyperventilations-Test (HV-Test) angeschlossen wurde. Nach der i.m. Injektion wurde mit kurzen Unterbrechungen bis 4 Std fortlaufend registriert. HV-Teste wurden nach 1, 2, 3 und 4 Std eingeschaltet.

2. ACTH-Dauerbehandlung.

15 Kranke erhielten über einen längeren Zeitraum in regelmäßigen Abständen (alle 6 Std) ACTH i.m. verabreicht. Nach Registrierung des EEG vor Behandlungsbeginn erfolgten unter der Therapie alle 6-7 Tage Kontrollen jeweils zur gleichen Tageszeit.

3. Nachbeobachtungsperiode.

Der Behandlungsperiode schloß sich nach Absetzen des Medikamentes eine Nachbeobachtungsperiode an, während der das EEG alle 5-6 Tage abgeleitet wurde.

¹ Den Farbwerken Hoechst sind wir für die Überlassung der Versuchsmengen zu Dank verpflichtet.

4. Psychisches Verhalten.

Sowohl bei den Belastungsfällen, als auch bei den Patienten unter Dauerbehandlung wurde dem psychischen Verhalten besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Um ein objektives Bild zu erhalten, wurden die Kranken möglichst lange über die Art des verwendeten Medikamentes im unklaren gelassen. Diejenigen Personen, die einer Belastung mit ACTH unterzogen wurden, wußten in keinem Falle, daß die dieses Medikament erhalten hatten.

5. Laboratoriumsuntersuchungen.

Bei allen Kranken wurden laufend verfolgt:

Diurese; NaCl-Ausscheidung, Harnsäure- und Kreatinin- und eventuelle Zuckerausscheidung im Urin; Verhalten der zirkulierenden Eosinophilen; in regelmäßigen Abständen von 2—3 Tagen Ausscheidung der 17-Keto-Steroide und Corticoid; Na, K und Ca, Harnsäure und Kreatinin im Serum; Blutzucker, BSG und Differentialblutbild. Vor, während und nach der Behandlung wurde der Grundumsatz bestimmt.

Bei den ACTH-Belastungen erfolgte in 10 min-Abständen die Zählung der zirkulierenden Eosinophilen.

6. Krankengut, Diät, Dosierung.

Unser Krankengut umfaßte 2 Pat. mit akuter, 3 mit primär chronischer, 6 mit sekundär chronischer Polyarthritis, 3 mit M. Bechterew und 1 Pat. mit Migräne.

ACTH war das *einige* Medikament, welches den Pat. verabreicht wurde.

Fast alle Kranken erhielten schon längere Zeit vor Versuchsbeginn Reisdiät nach KEMPNER, die auch bis in die Nachbeobachtungsperiode beibehalten wurde.

Einzelheiten der Dosierung bei der Dauerbehandlung sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Über die klinischen Resultate wurde von einem von uns (PFEIFFER [1, 2]) an anderer Stelle berichtet.

Ergebnisse.

1. ACTH-Belastungen.

EEG vor ACTH: Von den 10 Kranken, die den Belastungen unterzogen wurden, hatten 4 ein normales, 2 ein gering und 4 ein stärker allgemeinverändertes Hirnstrombild. Alle 10 waren mehr oder minder stark vegetativ labil, einige ausgesprochen stimmungslabil, ein Pat. distanzlos.

EEG und Psyche nach i.m. Injektion von 50 IE ACTH: Die Belastung hatte bei den 10 Pat. dieser Serie in 4 Fällen eindeutige und 2 mal keine sicheren Veränderungen zur Folge. Die Hirnstrombilder von 4 Pat. blieben praktisch unverändert.

Die beobachteten Veränderungen bahnten sich in 3 Fällen um die 10. min p. I., im 4. Fall sowie bei den 2 fraglichen erst nach etwa 35 min an. Sie wurden in der Folge deutlicher und klangen meist etwa 1 Std nach Versuchsbeginn wieder ab, konnten jedoch zu ganz verschiedenen Zeitpunkten auch wieder auftreten. Die Art der Veränderungen war mannigfach. Sie seien an zwei Beispielen demonstriert:

H. E. (Nr. 10 der Tab. 1): 47jährige Frau mit einer seit einem Jahr bestehenden primär chronischen Polyarthritis von Finger-, Hand-, Schulter- und Kniegelenken.

Das Ausgang-EEG zeigt einen α -Rhythmus von 8—9/sec, der occipital nur mäßig ausgebildet ist und in den sich vereinzelt Zwischenwellen eingestreut finden (Abb. 1 A).

Bereits 10 min p. I. tritt erstmalig eine Dysrythmie von 2 min Dauer auf (Abb. 1 B), der Spannungsreduktionen folgen. Von der 15. min ab zeigen sich 1—5 sec

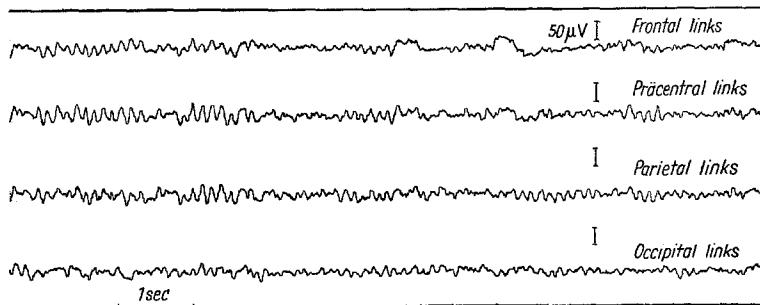


Abb. 1. Elektroenzephalogramm unter ACTH-Belastung Pat. H. E. (Nr. 10 der Tab.)

Abb. 1 A : EEG vor ACTH-Injektion mit normalem α -Rhythmus von 8—9/sec, der occipital etwas geringer ausgebildet ist.

lange, ganz verschieden ausgeprägte, über der vorderen Schädelhälfte amplitudenbetonte Gruppen, die sich aus α -, Zwischen- und δ -Wellen oder auch nur einer dieser Wellenarten zusammensetzen (Abb. 1 C, D).

Zu diesem Zeitpunkt ist die Pat. auffällig exaltiert, sie ist unruhig, lacht und weint. Die Schreibung muß für einige Minuten unterbrochen werden.

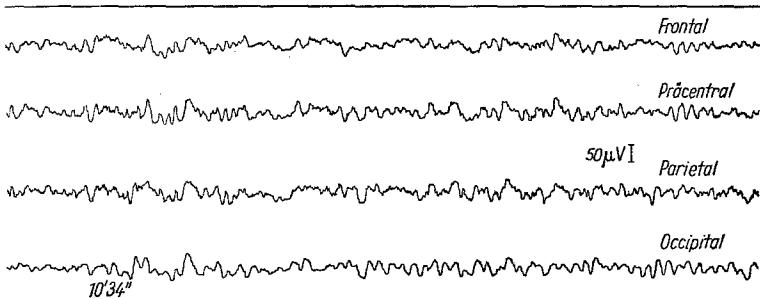


Abb. 1 B : EEG 10 min nach intramuskulärer Injektion von 50 IE ACTH. In allen Ableitungen finden sich in den ursprünglichen Rhythmus gering amplitudengrößere Zwischen- und δ -Wellen eingestreut. Diese Dysrythmie hält 2 min an.

In der Folge wechseln die oben beschriebenen Veränderungen in unregelmäßiger Reihenfolge mit spannungsreduzierten Strecken ab. 1 Std nach Versuchsbeginn finden sich nur Gruppen mit amplitudengroßen 7—9/sec Wellen. Die spannungsarmen Strecken werden immer kürzer, der Rhythmus regelmäßiger. Nach 4 Std 20 min ist das EEG im Vergleich zu dem vor der ACTH-Verabreichung regelmäßiger geworden und hat an Amplitude gewonnen. Einzelne, sehr steil ablaufende α -Wellen sind auffällig (Abb. 1D). — Das psychische abnorme Verhalten der Pat. hat sich noch verstärkt.

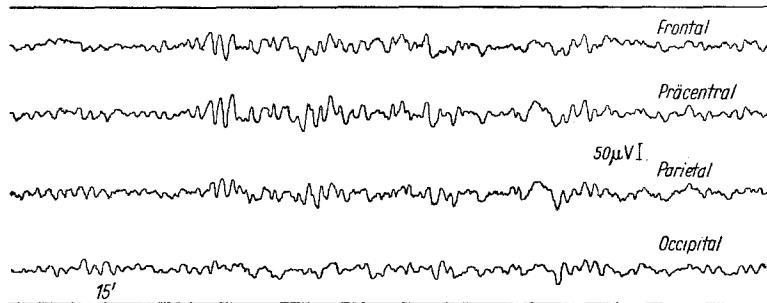


Abb. 1 C: EEG 15 min nach ACTH-Injektion: von jetzt ab immer wieder in Serien einfallende amplitudengrößere α -, Zwischen- und δ -Wellen. In der occipitalen Ableitung treten dabei vermehrt träge Abläufe auf. Zu diesem Zeitpunkt Einsetzen der im Text beschriebenen psychischen Erscheinungen.

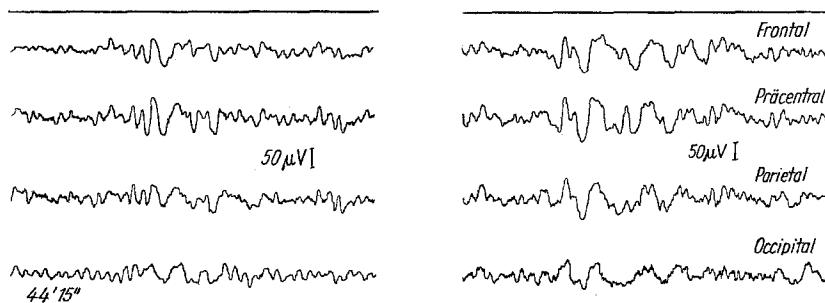


Abb. 1 D: EEG 44 min nach ACTH-Injektion: Hervortreten von zu kurzen Gruppen angeordneten Zwischen- und δ -Wellen, die während Hyperventilation (rechter Teil der Abb.) noch deutlicher sichtbar werden.

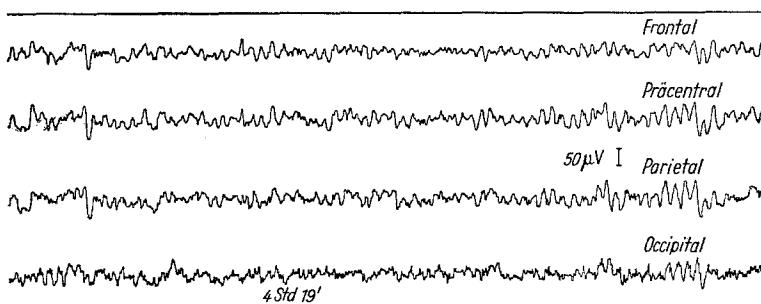


Abb. 1 E: EEG 4 Std 19 min nach ACTH-Injektion: Häufigere Aufeinanderfolge der α -Wellen. Der Rhythmus ist regelmäßiger geworden und hat etwas an Amplitude gewonnen. Aufällig sind einzelne sehr steil ablaufende α -Wellen.

I. M. (Nr. 11 der Tab. 1): 47jährige Frau mit einer seit 14 Jahren bestehenden sekundär chronischen Arthritis.

Das Ausgangs-EEG weist mit einem unregelmäßigen α -Rhythmus von 8—10/sec, in den laufend Zwischenwellen und vereinzelt auch zu kleinen Gruppen angeordnete δ - und Zwischenwellen etwas größerer Amplitude eingestreut sind, stärkere

Allgemeinveränderungen auf. — Bereits 8 min p. I. zeigen sich einzeln und in kleinen Gruppen stehende spannungshöhere α -Wellen, denen dann bei 10 min 15 sec eine 22 sec lang anhaltende dysrhythmische Phase mit fast synchron ablaufenden amplitudengroßen α -, Zwischen- und δ -Wellen sowie einigen Krampfpotentialen (spikes) folgt. Von der 31. min ab finden sich plötzlich einschließende Serien meist um 30—60 μ V größerer 6—8/sec-Wellen. Diese Serien nehmen im weiteren Verlaufe an Häufigkeit zu und treten vorzugsweise dann auf, wenn die Spannung vorübergehend reduziert war. Teilweise bestehen sie lediglich aus α -Wellen.

Bei Versuchsende nach 4 Std 20 min ist es insgesamt zu einer mäßigen Zunahme der Spannungsproduktion gekommen.

Psychische Veränderungen fehlten bei dem zuletzt beschriebenen Falle ganz. Ein anderer Kranker (Nr. 5 der Tabelle) bot umgekehrt schon 30 min nach Versuchsbeginn ein sehr stark euphorisches Bild. Sein EEG zeigte sich zu diesem Zeitpunkt nicht verändert, bei Versuchsende jedoch nach 5 Std war die Frequenz des Hauptrhythmus um $1/2$ —1/sec vermindert. Alle anderen Patienten zeigten unter der Belastung keine auffälligen Veränderungen der Psyche.

2. Dauerbehandlung mit ACTH.

EEG vor Behandlungsbeginn: Von diesen 15 Patienten boten 7 ein normales, 4 ein gering und 4 ein stärker allgemeinverändertes EEG.

EEG und Psyche während der Behandlungsperiode: Beeinflussungen des Hirnstrombildes bildeten sich unter der ACTH-Medikation bei 7 von 15 Kranken aus. Bei 4 Patienten wurde eine Zunahme der Spannungsproduktion beobachtet. Einmal (Nr. 11 der Tabelle) entwickelten sich einzeln und zu Dreiergruppen angeordnete spannungsgroße α - und Zwischenwellen. Bei den 3 anderen Kranken, bei denen derartige spannungshöhere α -Wellen und α -Gruppen schon im Vorbehandlungs-EEG beobachtet worden waren, handelte es sich um eine Häufigkeits- und Amplitudenzunahme dieser Gruppen. In 1 Falle kam es zu einer zahlenmäßigen Abnahme der δ -Wellen. Die noch verbleibenden 2 Kranken (Nr. 4 und 15 der Tabelle) zeigten unter der Therapie eine noch deutlichere Rückbildung der von der Norm abweichenden Veränderungen des Vorbehandlungs-EEG. Der vorher unregelmäßige Rhythmus wurde hier regelmäßiger (während HV kontinuierlich), die α -Wellen selbst häufiger, während Zwischenwellen ganz verschwanden.

Während Auswirkungen der Hormontherapie auf das EEG somit nur in etwa der Hälfte der Fälle zu beobachten waren, traten *psychische Veränderungen* bei etwa vier Fünftel der Patienten auf (13 von 15). Sie bestanden in stärkerer Euphorie, gepaart mit Rededrang und Hyperaktivität und teilweise Schlaflosigkeit. Diese psychischen Alterationen lassen sich nicht allein mit der verständlichen seelischen Reaktion auf die klinische Besserung des rheumatischen Leidens hin erklären. Sie bildeten sich mehrfach schon vor dem klinischen Effekt aus oder hielten noch über den Zeitpunkt des Rezidivs hinaus an.

3. Nachbeobachtungsperiode.

Bei den Patienten, deren EEG unter der Behandlung Veränderungen aufgewiesen hatte, erfolgte die Angleichung an das Bild des Vorbehandlungs-EEG innerhalb sehr verschiedener Zeiträume. (Bei einem Patient [Nr. 15] am 3., bei einem anderen [Nr. 4] am 6. Tage nach der letzten Hormongabe.) Bei 3 von den 4 Kranken, die unter ACTH-Dauerbehandlung eine Zunahme der Spannungsproduktion gezeigt hatten, entwickelte sich nach Beendigung der Therapie eine deutliche Labilität des Hirnstrombildes. Die Kurven zeichneten sich auch hier durch plötzliches Einschießen amplitudengroßer α - und Zwischenwellen und vor allem durch eine erhebliche Labilität während HV aus. Zu diesen Patienten (Nr. 9, 10, 11) gehören auch die beiden, die in den Belastungsschreibungen so eindrucksvolle, zum Teil ähnliche Bilder gezeigt hatten. Bei der Kranken H. E. (Nr. 10 der Tabelle) konnte eine Kurve, die dem Bild wie es vor ACTH-Behandlung vorhanden gewesen war, *erst am 30. Tage nach der letzten Hormongabe* registriert werden. Analoge Bilder zeigten die Patienten Nr. 9 und 11 bis zu 18 bzw. 20 Tagen nach Beendigung der Behandlung.

Hinsichtlich der psychischen Veränderungen fielen uns bei 4 Kranken (Nr. 9—12) eine gegenüber der gehobenen Stimmungslage während der ACTH-Behandlung um so deutlicher kontrastierende psychische Depression nach Absetzen des Medikamentes auf. Wiederum bestand keine Korrelation zu dem klinischen Verlauf, da dieser Umschlag in der Stimmungslage in 4 Fällen noch *vor* dem Krankheitsrezidiv eintrat. Bei den übrigen Patienten klang die Euphorie innerhalb einer Woche langsam ab, ohne daß es zu gegensätzlichen Reaktionen gekommen wäre. Auch hier zeigte sich keine zeitliche Beziehung zum Wiederauftreten der Gelenkbeschwerden.

4. Klinischer Verlauf und Laboratoriumsergebnisse.

Eine zum Teil erhebliche, günstige Beeinflussung des Gelenkleidens war unter der Behandlung (Dosierung siehe Tabelle) bei *allen* Kranken zu beobachten. Bei 5 von 15 kam es zu einem Rückgang der BSG. Nach Absetzen des Medikamentes war mit Ausnahme von 3 Patienten bei allen chronischen Arthritikern innerhalb von 1—16 Tagen ein deutliches Rezidiv in der bekannten Weise festzustellen. (Übersicht siehe Tab. 2 der Arbeit PFEIFFER [2].) Die verschiedenen Untersuchungsmethoden zur Kontrolle der Nebennierenrindenfunktion zeigten in allen Fällen eine ausreichende Stimulierung der Nebennierenrinde. Es kam weder zur Ausbildung CUSHING-ähnlicher Bilder, noch zu einem Steroid-Diabetes. Die Elektrolytuntersuchungen des Serums ergaben keine markanten Veränderungen. Im Urin stieg die K-Ausscheidung bei nur minimalem Rückgang der NaCl-Exkretion leicht an. Um so auffallender war bei

Tabelle 1.

Nr.	Name	Diagnose	Tagesdosis	Gesamtdosis	Behandlgs.-dauer	Vorbeobachtungs-EEG
1	S. M. ♀ 43 J.	A. P.	30—40	230	6 Tg.	Regelmäßig 7—8/sec
2	B. E. ♀ 45 J.	S. C. P.	40—10 60—10	230 560	10 Tg. 12 Tg.	Normal 8—9/sec Normal 8—9/sec
3	T. E. ♀ 39 J.	S. C. P.	75—10	655	13 Tg.	Normal 9—11/sec, wenige 6—7/sec
4	T. A. ♀ 38 J.	P. C. P.	75—10	535	14 Tg.	Normal: unregelm., lük- kenh. 10—12(8—13)/sec atyp. 18/sec occ.
5	O. G. ♂ 38 J.	M. B.	50—25	1600	35 Tg.	Gering veränd., 7—9/sec, eingestreute 3—6/sec
6	O. E. ♂ 40 J.	M. B.	60—50	1350	26 Tg.	Normal 9—10(8—11)/sec
7	R. O. ♂ 43 J.	M. B.	60—50	1350	24 Tg.	Normal: Unregelm. bis regelloser Typ
8	S. M. ♀ 40 J.	S. C. P.	50—10	525	14 Tg.	Stärker verändert: 9(8—12)/sec, lfd. einge- streute 4—7/sec sowie 18—21/sec occ.
9	H. A. ♀ 55 J.	S. C. P.	60—40	680	14 Tg.	Stärker veränd.: unregelm. 8—10/sec, fließ. Übergänge in 14—18/sec, lfd. einge- streute 5—7/sec, Grupp. ampl.-gr. α -Wellen bes. präz.
10	H. E. ♀ 47 J.	P. C. P.	40	800	20 Tg.	Gering veränd.: 8—9/sec, wenige 5—6/sec
11	I. M. ♀ 47 J.	S. C. P.	40	680	14 Tg.	Stärker veränd.: unregelm. 8—10/sec, lfd. eingestreute 5—7, vereinz. 2—7/sec Gr., front. betont
12	M. M. ♀ 22 J.	A. P.	80—10	1250	50 Tg.	Normal 9—10/sec, wenige 6—7/sec
13	H. M. ♀ 50 J.	S. C. P.	40	480	12 Tg.	Stärker veränd.: unregelm. 8—9/sec, lfd. eingestreute 5—7 u. 3—4/sec
14	B. A. ♀ 23 J.	P. C. P.	50—25	125	3 Tg.	Gering veränd.: regelm. 10—12/sec, mäßig 6—7, vereinz. 3—5/sec, ampl.-gr. α -Wellen, bes. unter HV
15	D. H. ♀ 49 J.	Migräne	50	150	3 Tg.	Gering veränd.: unregelm. 8—10/sec, 17—18 u. mäßig 6—7/sec occ.

Erläuterung: A. P. = akute Polyarthritis; P. C. P. = primär chronische Polyarthritis;

Tabelle 1.

Dauerbehandlungs-EEG	Nachbeobachtungs-EEG	Psychische Veränderungen
unverändert	unverändert	geringe Euphorie
unverändert unverändert	unverändert unverändert	keine keine
unverändert	unverändert	mäßige Euphorie, Gesprächigkeit
mehr α -Wellen, unter HV kontinuierlich, keine 18/sec occ.	6. Tag wie vor Behandl.	mäßige Euphorie
zeitweilig verm. 7/sec weniger 3—5/sec	unverändert	starke Euphorie, Hyper- aktivität, Schlaflosigkeit
unverändert	unverändert	stark. Euph., Hyperakt., Gesprächigkeit, schlaflos
unverändert	unverändert	mäßige Euphorie in den ersten 12 Tagen
unverändert	unverändert	zunehmende Affekt- labilität
Geringe Zunahme der Sp. Prod., vermehrt amplitudengr. α -Wellen	plötzlich einfallende amplitudengr. 3—7/sec Gr. m. front. Betonung, HV-Labilität bis 20. Tag	stärkere Euphorie, Hyperaktivität, nach Ab- setzen depressives Bild
Geringe Zunahme der Sp. Prod.	wie Nr. 9, HV-Labilität bis 30. Tag	stark. Euph., Hyperakt., nach Absetzen wie Nr. 9
Geringe Zunahme der Sp. Prod. amplitudengr. α -Wellen, bes. präz., weniger δ -Wellen	wie Nr. 9, HV-Labilität bis 18. Tag	mäßige Euphorie nach Absetzen wie Nr. 9
unverändert	unverändert	geringe Euphorie, nach Absetzen wie Nr. 9
unverändert	unverändert	mäßige Euphorie
Geringe Zunahme der Sp. Prod. vermehrt amplitudengr. α -Wellen	2 Tage nach Absetzen wieder deutliche Ab- nahme der amplitudengr. α -Wellen	keine
α -Rhythmus regelmäßiger weniger 6—7/sec	2 Tage nach Absetzen occ. 5/sec Gr.	geringe Euphorie

S. C. P. = sekundär chronische Polyarthritis; M. B. = Morbus Bechterew.

diesem Verhalten des Kochsalzhaushaltes, der sich durch die extreme NaCl-Armut der schon vor der ACTH-Periode gegebenen Reis-Diät erklärt, daß bei 4 Kranken (Nr. 7, 9, 10 und 15 der Tabelle) eine sehr starke Diuresehemmung sowohl am Tage der einmaligen ACTH-Belastung als auch im Augenblick des Beginnes der Dauertherapie zu beobachten war. 2 Patienten (Nr. 7 und 15) zeigten am 2. Tag nach Beendigung der Therapie eine verstärkte Diurese und einen entsprechenden Gewichtsverlust von 2 bzw. 2,5 kg. Es fanden sich dabei zu keinem Zeitpunkt dieser Veränderungen im Diureseablauf Beziehungen zum Hirnstrombild.

Die Zählung der absoluten Eosinophilen ergab bei den Belastungsversuchen Verminderungen von verschiedener Stärke und Schnelligkeit. Bei den beiden besonders interessierenden Kranken (Nr. 10 und 11), die die ersten Veränderungen im Hirnstrombild schon 10 bzw. 8 min p. I. gezeigt hatten, lag zu diesem Zeitpunkt noch keine stärkere Abnahme vor. Ein Rückgang um 85% des Ausgangswertes war bei Patient Nr. 10 erst nach 30 min zu ermitteln, bei Nr. 11 nach 1 Std.

Besprechung.

Fassen wir das Ergebnis unserer Untersuchungen zusammen, so beobachteten wir *kurzfristig* nach intramuskulärer ACTH-Injektion (*Belastungsversuch*) zeitweilige Spannungsreduktionen und Dysrhythmien, weiterhin Auftreten von amplitudengroßen α -Wellen sowie paroxysmal einschießende δ - und Zwischenwellengruppen. Eine Kranke entwickelte sogar Krampfpotentiale (spikes). Unter *Dauerbehandlung* kam es im wesentlichen durch Zunahme der Spannungsproduktion und Verminderung der Irregularitäten zu einer *Rückbildung der von der Norm abweichen den Veränderungen* gegenüber dem Vorbehandlungs-EEG. Übergänge zwischen den einzelnen Formen der Veränderungen waren vorhanden. Nach *Absetzen des Medikamentes* zeigten 3 Patienten eine über Wochen anhaltende, während Hyperventilation besonders eindrucksvolle *Labilität des Hirnstrombildes*.

Das Auftreten auffälliger *psychischer Reaktionen* war weder kurzfristig, nach einmaliger ACTH-Verabreichung noch unter Dauerbehandlung zeitlich mit dem Einsetzen der EEG-Veränderungen verknüpft. Während der ACTH-Dauerbehandlung kam es ungleich häufiger zu euphorischen und hypomanischen Zuständen als zu Veränderungen des EEG. Auch der Beginn der psychischen Alteration bei der Patientin Nr. 10 etwa 15 min nach der ACTH-Injektion (ACTH-Belastung Abb. 1C), die mit dem Auftreten einer Dysrhythmie gekoppelt war, stellt keine Ausnahme dar. Dasselbe, sogar noch verstärkte psychische Bild war auch bei Versuchsende noch vorhanden, als sich das EEG hinsichtlich Regelmäßigkeit und Amplitude des Hauptrhythmus gebessert hatte (Abb. 1E). Eine Beziehung ließe sich höchstens zwischen dem Auftreten der relativ lange nach-

weisbaren *Labilität des Strombildes* (Patienten Nr. 9—11) nach *Beendigung der Behandlung* und der *depressiven Stimmungslage* (Patienten Nr. 9—12) herstellen. Aber auch hier kann keine Gesetzmäßigkeit vorliegen, da es bei einer dieser Kranken (Nr. 12) weder während noch nach Beendigung der Therapie zu Veränderungen des EEG gekommen ist.

Ebenso wie zwischen Veränderungen von EEG und Psyche keine Beziehungen herzustellen waren, ergab sich auch keine Relation zu dem objektiv auf das Gelenkleiden erzielten Effekt. Die Euphorie während Behandlung trat entweder vor dem Einsetzen der zum Teil eindrucks- vollen Besserung der Arthritis auf oder dauerte in einigen Fällen noch an, als das Rezidiv nach Absetzen des Medikamentes bereits vorhanden war. Wenn hier Beurteilungen auch ungemein schwierig sind, so müssen wir darauf hinweisen, daß bei unseren 4 depressiven Patienten der Nach- beobachtungsperiode der Umschlag in der Stimmungslage vor Auftreten des klinischen Rezidivs erfolgte.

Bei keinem der Kranken mit auffälligen EEG-Erscheinungen oder psychischen Veränderungen deckten die Laboratoriumsuntersuchungen Befunde auf, die von denen der anderen Kranken abwichen. Auch auf- fällige Veränderungen im Diureseablauf bei 4 Kranken machten von dieser von den meisten Autoren getroffenen Feststellung keine Ausnahme (FRIEDLANDER-ROTTGER; HOEFER-GLASER; PINE-ENGEL-SCHWARZ; SCHLIEVE-SCHEINBERG-WILSON). Die Wege, über die die Hormone der Nebennierenrinde Hirnstrombild und Psyche beeinflussen können (Stö- rung des K-Gleichgewichtes oder des Acetylcholin-Zyklus u. a.) sind bis heute gänzlich ungeklärt.

Wenden wir uns wieder den EEG-Befunden zu, so entspricht die *Aktivitätszunahme* und die *Tendenz zur Normalisierung* bei abnormalen Ausgangs-EEG während der ACTH-Dauerbehandlung den zahlreichen Mit- teilungen der Literatur (GREENLL-McCawley; PINE-ENGEL-SCHWARZ; HOAGLAND; THORN; BOLAND-HEADLY, FRIEDLANDER-ROTTGER). Diese Tendenz der Rückkehr zum Normalen erschien einigen Autoren so auf- fallend, daß sie im Hinblick auf die Veränderungen des Hirnstrombildes bei Ausfall der Nebenniere in toto und die einleitend erwähnte *Kompen- sationsmöglichkeit* mit Cortison den Nebennierenrinden-Hormonen vom 11-Oxy-Corticoid-Charakter eine für die normale bioelektrische Tätigkeit notwendige Aufgabe zuweisen wollen.

Die von HOEFER u. GLASER während ACTH-Dauerbehandlung beob- achtete *Verlangsamung* des α -Rhythmus (6 von 13 Fällen), die in der Literatur zu so lebhaften Kontroversen geführt hat (HOAGLAND, THORN), haben auch wir während der Dauerbehandlung nicht beobachten können. Andererseits ähnelten die unmittelbar nach der ACTH-Injektion regi- strierten Kurven (ACTH-Belastungen) derart weitgehend den Befunden von HOEFER u. GLASER, daß wir die Befunde dieser Autoren mit großer

Wahrscheinlichkeit auf die unabsichtlich kurzfristig nach der zyklusgerechten Injektion während der Dauerbehandlung erfolgte Ableitung zurückführen und somit befriedigend erklären möchten.

Es verdient hervorgehoben zu werden, daß diese „*Frühreaktionen*“ unmittelbar nach der Injektion meist nur etwa 1 Std anhielten, um dann in Abhängigkeit vom Ausgangs-EEG ebenso wie während *Dauerbehandlung* einer zunehmenden Regularisierung Platz zu machen.

Die beobachteten hirnelektrischen Erscheinungen *unmittelbar nach Injektion des Hormons* sind überhaupt ganz allgemein als Ausdruck der Veränderung im relativen Gleichgewicht zwischen Erregung und Bremsung (JUNG) anzusehen. Einige von ihnen (spannungshohe *a*-Wellen und Zwischenwellen, spikes) müssen wir als Zeichen für eine gesteigerte Erregbarkeit auffassen (SCHÜTZ, MÜLLEE).

Es erscheint nun naheliegend, diese „*Sofortreaktion*“, für die eine durch das ACTH bewirkte Mehrausschüttung von Corticoiden nur schwer verantwortlich zu machen ist — (8—10 min p. I. kann die Resorption des intramuskulär injizierten Präparates erst vollendet sein; der Abfall der Eosinophilen hatte bei den Kranken (Nr. 10 und 11) auch noch nicht eingesetzt) — von der auf die Aktivierung der Nebennierenrinde zurückgehenden „*Spätreaktion*“ abzutrennen und einen möglicherweise *unspezifischen und unbekannten Faktor* anzunehmen. In ähnlicher Weise konnten ja GIGON u. MUSFELD zeigen, daß Insulin schon nach einigen Minuten post injectionem, noch *bevor* der Blutzucker abgesunken ist, Veränderungen im EEG verursacht, die nach Ansicht der Autoren nur auf *nervösem Wege* zu erklären sind. Anscheinend kommt aber sofortige Wirkung nur bestimmten (hormonwirksamen?) Substanzen zu, da zum Beispiel nach Pyrifer-Injektionen Beeinflussungen des Hirnstrombildes erst im Augenblick des Fieberanstieges zu beobachten sind (ICHINOSE-MORIOKA, eigene Untersuchungen) und ein anderer unspezifischer Reizkörper, Omnidin, bei eigenen Stichversuchen überhaupt keine Veränderungen zur Folge hatte.

Wie können wir es uns aber nun erklären, daß bei so gleichartiger Wirkung des Hypophysenhormons auf die Nebennierenrindenfunktion des Kranken, bei durchweg zu beobachtender quantitativ nur geringfügig abweichender Beeinflussung des rheumatischen Grundleidens, nur bei einem *Teil der Patienten* eine Auswirkung auf das Hirnstrombild festzustellen war?

Hier scheint es doch von wesentlicher Bedeutung zu sein, daß — wie ein Blick auf Tab. 1 ergibt — bei keinem einzigen Kranken mit völlig unauffälligem Ausgangs-EEG überhaupt eine deutliche Veränderung des Hirnstrombildes erfolgte und umgekehrt vorwiegend bei Kranken mit vom Normalen abweichenden Vorbehandlungs-EEG Veränderungen zu konstatieren waren. Es waren *bestimmte* Patienten (z. B. Nr. 10 und 11),

bei denen eine ausgeprägte „*Sofortreaktion*“, *Veränderungen unter Dauerbehandlung* und eine langanhaltende *Labilität* nach *Beendigung der Therapie* auftraten. Damit drängt sich der Gedanke an die Rolle der „*prämorbidien Persönlichkeit*“ und der vegetativen Tonuslage auf, und es ist nur ein Schritt weiter zu der Beobachtung, daß bei hirngesunden Kindern, die bekanntlich noch eine sehr labiles Gleichgewicht von Erregung und Bremsung aufweisen und erst recht natürlich bei kranken Kindern mehrfach unter ACTH- und Cortisontherapie Krampfanfälle gesehen wurden (DORFMANN u. Mitarb.; PINE-ENGEL-SCHWARTZ; SOFFER u. Mitarb.; STEPHEN-NOAD; RUSSEL u. Mitarb.). Auch war durch ACTH und Cortison bei erwachsenen Epileptikern eine Verstärkung und Zunahme abnormer Potentiale im Hirnstrombild zu beobachten (GLASER-MERRIT; KLEIN-LIVINGSTONE), während DOC einen gegenteiligen Effekt hatte (AIRD-GORDAN). WOODBURY u. Mitarb. erzielten in entsprechend angelegten Tierversuchen ähnliche Resultate. Daß das EEG bei einer derart schweren Allgemeinerkrankung wie dem chronischen Rheumatismus oft verändert ist, daß diese Kranken bevorzugt eine Einwirkung auf das Hirnstrombild erkennen lassen, um nach Unterbrechung der hormonal bewirkten Stoffwechselumstellung noch lange eine vermehrte Labilität (subcorticale Regulationsstörung nach MÜSCH), eventuell durch den jähnen Tonusverlust bewirkt, erkennen lassen, beantwortet die oben gestellte Frage vielleicht am ehesten und läßt die Bedeutung der vegetativen Ausgangslage (WEZLER; ZIPF; WILDER) mit Nachdruck hervorheben.

Zusammenfassung.

Die Beziehungen zwischen der Behandlung mit adrenocorticotropem Hormon des Hypophysenvorderlappens und dem Auftreten von Veränderungen des Hirnstrombildes (EEG) wurden bei Rheumakranken untersucht.

Dabei fand sich, daß alle Arten von Veränderungen in gehäuftem Maße bei Kranken auftreten, deren Ausgangshirnstrombild stärkere Abweichungen aufweist.

Im einzelnen ließ sich feststellen:

1. Bei bestimmten Personen kam es *kurzfristig nach einmaliger intramuskulärer ACTH-Injektion zu Dysrhythmien*, die sich bei einer Kranken bis zur Bildung von Krampfpotentialen steigerten.
2. Unter *ACTH-Dauerbehandlung* war im wesentlichen eine *Rückbildung der von der Norm abweichenden Veränderungen* des Vorbehandlungs-EEG zu beobachten.
3. Nach *Absetzen des ACTH* ließ sich eine über Wochen andauernde *Labilität des Hirnstrombildes* feststellen.

Die Veränderungen des Hirnstrombildes waren weder mit dem klinischen Behandlungserfolg noch mit Stoffwechselveränderungen in Beziehung zu bringen. Für die *Sofortreaktion* nach einmaliger ACTH-Injektion müssen noch unbekannte, möglicherweise *nervöse* Faktoren verantwortlich gemacht werden. Eine *Relation zwischen Psyche und EEG-Veränderungen* bestand nicht.

Literatur.

- AIRD, R. B., u. G. S. GORDAN: Anticonvulsive Properties of Desoxycorticosterone. *J. Amer. Med. Assoc.* **145**, 715 (1951). — BOLAND, E. W. and N. E. HEADLY: Effects of Cortisone Acetate on Rheumatoid Arthritis. *J. Amer. Med. Assoc.* **141**, 301 (1949). — DORFMAN, A., N. S. APTER, K. M. SMULL, D. M. BERGENSTAL and R. B. RICHTER: Status epilepticus coincident with use of pituitary adrenocorticotrophic hormone. *J. Amer. Med. Assoc.* **146**, 25 (1951). — ENGEL, G. L. and S. G. MARGOLIN: zit. PINE. (Neuropsychiatric disturbances in Addisons disease and role of impaired carbohydrate metabolism in production of abnormal cerebral function. *Arch. of Neurol.* **45**, 881 (1941). — Neuropsychiatric disturbances in internal disease, metabolic factors and electroencephalographic correlations. *Arch. Int. Med.* **70**, 236 (1942). — ENGEL, G. L., u. J. ROMANO: zit. nach FRIEDLANDER. Reversibility of electroencephalogram with experimental procedures. *Arch. of Neur.* **51**, 379 (1944). — FRIEDLANDER, W. J. and E. ROTTGER: The Effect of Cortisone on the Electroencephalogram. *Electroencephalography and Clin. Neurophysiol.* **3**, 311 (1951). — GIGON, A., u. MUSFELD: Über den Einfluß von Schwefelinjektionen auf die Gehirntätigkeit. *Bull. Schweiz. Acad. Med. Wiss.* **2**, Fasc. 3 (1947). — GLASER, G. H. and H. H. MERRIT: Effects of Corticotropin (ACTH) and Cortison on Disorders of the nervous system. *J. Amer. Med. Assoc.* **148**, 898 (1952). — GRENNELL, R. G., u. E. L. McCRAWLEY: The Effects of adrenal cortical Extract on the Electroencephalogram. *Fed. Proc.* **6**, 116 (1947). — HOAGLAND, H.: zit. nach PINE. — HOEFER, P. F. A., and G. H. GLASER: Effects of Pituitary Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) Therapy. *J. Amer. Med. Assoc.* **143**, 620 (1950). — HOFFMANN, W. C., R. A. LEWIS and G. W. THORN: The Electroencephalogram in Addisons Disease. *Bull. Hopkins Hosp.* **70**, 355 (1942). — ICHINOSE, N., and T. MORIOKA: Electroencephalogram durin the period of high fever caused by typhoid vaccine injection (second report). *Fol. Psychiatr. et neur. Jap.* **4**, 108 (1950). — Ref. *Zbl. Neur.* **117**, 202 (1952). — JUNG, R.: Das Elektroenzephalogramm und seine klin. Anwendung: I.: Methodik der Ableitung, Registrierung und Deutung des EEG. *Nervenarzt* **12**, 569 (1939). — Das Elektroenzephalogramm und seine klin. Anwendung: II.: Das EEG des Gesunden, seine Variationen u. Veränderungen und deren Bedeutung für das pathologische EEG. *Nervenarzt* **14**, 57, 104 (1941). — JUNG, R., u. J. TÖNNIES: Hirnelektrische Untersuchungen über Entstehung und Erhaltung von Krampfentladungen. Die Vorgänge am Reizort und die Bremsfähigkeit des Gehirns. *Arch. f. Psychiatr.* **185**, 701 (1950). — KLEIN, R., u. LIVINGSTONE: Effect of adrenocorticotrophic hormone in epilepsy. *Ref. J. Amer. Med. Assoc.* **145**, 352 (1951). — MÜSCH, H. J.: Über elektroenzephalographische Veränderungen bei vegetativen Krisen, ihre klinische und pathophysiolog. Bedeutung. *Arch. f. Psychiatr.* **111**, 161 (1950). — PFEIFFER, E. F.: (1) Treatment of Acute Rheumatism after Subsiding of the primary streptococcal Infection as well as in the Presance of Relapses. Vortr. II. Europ. Kongr. für Rheumatologie, Barcelona, 24.—27. 9. 1951. — (2) Pathophysiologie des ACTH und der Nebennierenrinde. Vortr. Symposium über Probleme des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems, Freiburg, 7.—10. 6. 1952, Springer-Verlag. — PINE, J., F. L. ENGEL and TH. B. SCHWARTZ: The

Electroencephalogram in ACTH and Cortisone treated Patients. *Electroencephalogr.* **3**, 301 (1951). — RUSSEL, P. W., J. F. WASERICK and E. M. ZUCKER: Epilepsy in Systemic Lupus erythematosus. Effect of Cortisone and ACTH. *Ref. J. Amer. Med. Assoc.* **147**, 342 (1951). — SCHIEVE, J. P., P. SCHEINBERG and W. P. WILSON: The Effect of ACTH on cerebral blood flow and metabolism. *J. Clin. Invest.* **30**, 1527 (1952). — SCHÜTZ, E., u. H. W. MÜLLER: Über ein neues Zeichen zentralnervöser Erregbarkeitssteigerung im Elektroenzephalogramm. *Klin. Wschr.* **1951**, 22. — SOFFER, L. J., M. F. LEVITT and G. BOEHR: zit. nach GLASER. — SOFFER, L. J., and al.: *Proc 2nd Clin. ACTH-Conference*, J. F. Mote Ed. The Blakiston Co., New York, Phil., Toronto 1951. — STEPHEN, E. H. M., and K. B. NOAD: Status epilepticus occurring during Cortisone Therapy. *Med. J. Austral.* **38**, 334 (1951). — THORN, G. W., P. H. FORSHAM and K. EMERSON jr.: *The Diagnosis and Treatment of Adrenal Insufficiency*. Springfield, III.; Thomas 1951. — THORN, G. W., and O. JENKINS: Behandlung der Nebenniereninsuffizienz. *Schweiz. med. Wschr.* **1952**, 786. — WEZLER, K.: Zur vegetativen Steuerung von Kreislauf und Gaswechsel beim Menschen. *Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch.* **14**, 196 (1941). — WILDER, J.: zit. nach DITTMAR, F.: *Dtsch. Gesundheitswesen* **3**, 44 (1948). Weiterer Beitrag zur Behandlung innerer Krankheiten. — WOODBURY, D. M., C. P. CHENG, G. SAYERS and L. S. GOODMAN: zit. nach BOLAND. — ZIFF, H. F.: Zum Ausgangswertgesetz von WILDER. *Klin. Wschr.* **1947**, 545.

Dr. TH. ARNDT, Dr. E. F. PFEIFFER, Dr. K. SCHÖFFLING. I. Med. Univ.-Klinik
Frankfurt am Main, L. Rehnstraße 14.