

Aus dem Max-Planck-Institut f. Hirnforschung, Abt. f. klinische Psychiatrie und Konstitutionsforschg., Marburg/L.

Zur Frage der Mitwirkung hormonaler Faktoren bei den Schizophrenien*.

Von

BERNHARD PATZIG.

(Eingegangen am 10. Mai 1954.)

Die Frage der Mitwirkung hormonaler Faktoren bei der Manifestierung schizophrener Erkrankungen wurde in den letzten 50 Jahren immer wieder diskutiert und bearbeitet. Sowohl KRAEPELIN als auch WAGNER v. JAUREGG und viele andere nahmen eine Beteiligung endokriner Faktoren, speziell der Sexualhormone, an, ohne daß sich ein eindeutiger Einfluß dieser oder anderer Hormone auf das schizophrene Prozeßgeschehen nachweisen ließ.

Die Tatsache, daß ein Teil der schizophrenen Erkrankungen sich zur Zeit der Pubertät, der Gravidität und im Klimakterium manifestiert, hat die Forschung häufig beschäftigt. Wohl wurden immer wieder einzelne Besserungen und Umstellungen nach Hormongaben gesehen, jedoch blieb es bei diesen sporadischen Erfolgen. Bei dem verwickelten und bisher nicht übersehbaren Zusammenspiel im intermediären Stoffwechsel darf dieses negative Ergebnis nicht verwundern, keinesfalls aber enttäuschen. Die Frage der hormonalen Beteiligung bei den Schizophrenien wurde seinerzeit zu einfach gestellt und infolge der dem Stand der Forschung entsprechenden negativen Ergebnisse zu schnell abgetan. Klinische Beobachtungen zeigen aber, daß in einem Teil der schizophrenen Erkrankungen endokrine Einwirkungen einen, wenn auch nicht primären, so doch notwendigen Teil-Faktor darstellen. In der Erkenntnis der feineren Stoffwechselvorgänge stehen wir heute noch am Anfang. Gerade die letzten Jahre haben auf einem anderen Teilgebiet der Medizin, dem der Entstehung und der Behandlung maligner Tumoren, die wechselseitigen hormonalen Beziehungen und ihren Einfluß auf das übrige Stoffwechselgeschehen, aber auch ihre Abhängigkeiten von diesem erkennen lassen.

Eigene Untersuchungen mit W. P. SCHMITZ zur Prüfung der Aktivität des Hypophysen-Nebennierenrindensystems mittels des Uropepsintestes nach der von ANSON, MIRSKY und zuletzt von WESTPHAL beschriebenen Methode ergaben, daß bei schizophren-Kranken gegenüber Normalpersonen Störungen in der Reaktionsfähigkeit dieses Systems vorliegen. Die einzelnen Kranken zeigten in ihren Reaktions-

* Herrn Professor Dr. OTTO HAHN zum 75. Geburtstag.

möglichkeiten weit größere Schwankungen als Normalpersonen. Eine Aktivitätssteigerung in diesem System, eventuell im Sinne eines Dauerstress, ließ sich, auch nach verschiedenen Belastungen, nicht nachweisen; eher lag eine fehlende oder herabgesetzte Ansprechbarkeit vor. Auch nach Elektroschockbehandlung fanden sich keine Anzeichen für eine hormonale Umstellung in diesem Teilsystem, geschweige denn für einen Stress. Untersuchungen von amerikanischen und anderen Autoren, zum Teil mit anderen Testmethoden, hatten keine widersprechenden Ergebnisse.

Zu der Frage, ob und in welcher Weise hormonale Faktoren an der Auslösung schizophrener Prozesse beteiligt sind, besagen diese Ergebnisse nur wenig. Wohl zeigen sie, daß besonders bei den chronischen Schizophrenien das hypophysär-adreno-corticale System auf Belastungen abwegig reagieren kann. Damit ist aber nicht die Frage geklärt, ob diese zum Teil sich widersprechenden „Reaktionen“ peripher verursacht oder Folgen übergeordneter cerebraler Zustandsänderungen im Großhirn oder in den vegetativen Zentren sind. Nach G. DAVIS ist der HCl- und Pepsinspiegel des Magensaftes mit von Einwirkungen des Stirnhirns und zwar von Teilen der orbito-frontalen Region abhängig. Diese Rindenteile dürften bei den schizophren-Kranken mit betroffen sein und eine unterschiedliche Pepsinogenbildung in der Magenschleimhaut bewirken, die ihrerseits wieder die Uropepsinbildung beeinflusst.

Damit kommen wir zu der Frage: Welche Bedeutung kommt den zentralen Faktoren zu, und in welchen Beziehungen stehen sie zu den Vorgängen in der Peripherie? Beiden übergeordnet ist der jeweilige Genotypus, der erst die Möglichkeiten für die Manifestierung schizophrener Erkrankungen schafft.

Auf Entwicklungshemmungen im Nervensystem haben C. u. O. VOGT immer wieder aufmerksam gemacht. Diese bedingen einmal kontinuierliche Funktionsherabsetzungen (Pathien), können aber auch ihrerseits das Anfangsstadium einer ohne weitere Ursache, also autonom sich entwickelnden Krankheit bilden. Weiter ist mit einer Entwicklungshemmung öfter ein herabgesetzter Widerstand gegenüber Schädigungen verbunden (C. u. O. VOGT). Wenn wir für die Schizophrenien solche Entwicklungshemmungen in bestimmten Teilen des Großhirns annehmen — und die anatomischen Befunde von C. u. O. VOGT müssen in diesem Sinne gedeutet werden —, so können wir uns vorstellen, daß sich derartige Fehlentwicklungen, z. B. in Teilen des Thalamus, des Stirnhirns oder der Stammganglien, zur Zeit der Pubertät über den Gyrus Cinguli in den vegetativen Zentren in dysregulatorischem Sinne auswirken.

Nach klinischen Beobachtungen dürften hormonale Abweichungen oder Mangelzustände günstige Bedingungen für die Manifestierung schizophrener Psychosen schaffen. Wir wissen, daß bei der Entwicklung der Hebephrenien in der Pubertät die Keimdrüsenhormone irgendeine Rolle spielen. 60—70% der schizophren-Kranken in beiden Geschlechtern zeigen Hypoplasien der Genitalorgane, häufig mit allgemeinen Infantilismen; dabei brauchen die sekundären Geschlechtsmerkmale, besonders bei der Frau, keine Entwicklungsstörungen zu zeigen (G. FRAENKEL, W. GELLER, E. KRETSCHMER). Die Ursache dieser von einer Keimdrüsen-Teilinsuffizienz begleiteten Hypoplasien kennen wir nicht: Die Ausbildung der Inkretorgane ist genetisch bestimmt, aber schon in der

Embryonalzeit von äußeren Einwirkungen, besonders von dem oft labilen hormonalen Status der Mutter, abhängig.

Eine Hormonbehandlung in diesem Alter pflegt bei schizophren-Kranken, möglicherweise als Folge der zentral ausgelösten endokrinen Störungen, ohne Erfolg zu bleiben. Sie dürfte zu spät kommen. Es ist auch bekannt, wie wenig die in diesem frühen Alter, beim Hinzukommen der Sexualhormone manifest werdenden Schizophrenien, meist Hebephrenien, sich durch Schock- oder andere Behandlung beeinflussen lassen.

Weiter wäre daran zu denken, daß Unterentwicklungen von inkretorischen Organen als Folge von genetisch oder exogen bedingten Störungen im hormonalen System direkt entstehen, und daß ihr Zusammentreffen mit dem Hauptgen, das sich in bestimmten Ganglienzellen des Großhirns auswirkt, den „schizophrenen“ Prozeß einleitet.

Ein Teil dieser Prozesse kommt, meist als paranoide Erkrankungen, erst in der Zeit des Klimakteriums bzw. bei der Involution zum Ausbruch. Auch hier könnten Fehlleistungen im hormonalen System zu der Manifestierung dieser Spätpsychosen beitragen. Mit der zunehmenden Kenntnis der Wirkstoffe werden wir Einblick in das komplizierte hormonale Zusammenspiel und in die möglichen Feinveränderungen erhalten.

Solche Änderungen können anscheinend qualitativer, aber auch quantitativer Art sein. Bei den z. B. nach *Cortisongaben* auftretenden Schizophrenien erkranken anscheinend nur solche Patienten, meist Rheumatiker, die den Genotypus zum schizophrenen Krankheitsgeschehen — bisher latent — haben. Mit dem Aufhören der Cortisonmedikation bilden sich diese Psychosen im allgemeinen langsam wieder zurück. Diese Möglichkeit der Rückbildung ist für die schizophrenen Erkrankungen typisch, besonders in ihrem Beginn.

Auf welche Weise sich derartige unphysiologische Hormondosen, wie die Cortisongaben, oder wie sich die plötzlichen hormonalen Umstellungen zu Beginn der Schwangerschaft oder nach der Geburt bei den zu Prozeß-Schizophrenien Veranlagten auf Stoffwechselvorgänge in bestimmten Teilen des Zentralnervensystems auswirken, wissen wir heute noch nicht. Wir müssen aber annehmen, daß sie bei dieser Gruppe der Schizophrenien als Teilfaktoren zu der Manifestierung der Erkrankungen beitragen. Ich neige, wie früher ausgeführt, zu der Auffassung, daß in sensiblen Perioden das *vermehrte*, aber nicht notwendig geänderte hormonale Geschehen auf Bereitschaften im intermediären Stoffwechsel trifft, und daß dadurch schon früher eingeleitete, genetisch bedingte anormale Vorgänge in den Ganglienzellen bestimmter Großhirnareale zur Manifestierung schizophrener Erkrankungen führen; durch den Fortfall von Hemmfaktoren oder durch andere abwegige fermentative Prozesse im Zellstoffwechsel. Es würde sich also um koordinierte Vorgänge handeln.

Die verschiedenen gegenseitigen Abhängigkeiten erscheinen zunächst in ihrer Vielzahl von Möglichkeiten verwirrend, sind es aber im Grunde nicht. Sie geben nur einen kleinen Ausschnitt aus den ja tatsächlich vorliegenden ungeheuer vielfältigen Beziehungen und Abhängigkeiten, die sich schon im gesunden Organismus abspielen. Die Wissenschaft ist aber gezwungen, zu vereinfachen und ihre Fragestellungen zunächst auf die erkennbaren Vorgänge zu beschränken. Die gegensätzlichen Auffassungen hinsichtlich der Art der Manifestierung schizophrener Erkrankungen sind letzthin Hypothesen, die aber dem jeweiligen Stand der Forschungen angepaßt sein müssen. Den Weg weisen Klinik und Genetik: Den Verlauf der Krankheit entscheidet der Expressivitätsgrad der betreffenden Mutation, in diesem Falle des sich cerebral auswirkenden Hauptgens. Er bestimmt die Reversibilität des Krankheitsgeschehens, d. h. die größere oder geringere Rückbildungsfähigkeit. Bei dieser Auffassung erhebt sich die Frage, in wie weit es noch berechtigt ist, innerhalb der schizophrenen Erkrankungen die Unterscheidung zwischen symptomatischen und endogenen Psychosen in der bisherigen Form aufrechtzuerhalten.

Kommt es zu einer spontanen Remission, so kann der erste Krankheitsschub, z. B. in der Pubertät oder im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft, der einzige bleiben. In diesem Falle dürfte eine schwache Expressivität des Hauptgens vorliegen. Dabei bleibt es offen, ob wir es mit einem oder verschiedenen Hauptgenen zu tun haben, die sich ähnlich, z. B. im Sinne einer multiplen Allelie, auswirken.

Ist es zu vermehrten Krankheitsschüben und zu einer trotz vieler Schockbehandlungen chronischen Schizophrenie gekommen, so dürfte dieser ungünstigen Krankheitsentwicklung eine ungünstigere Genkonstellation zugrunde liegen. Wir haben es dann mit einem stärkeren oder starken Expressivitätsgrad zu tun, der wieder von genverstärkenden Faktoren, Nebengenen, Modifikatoren, hormonalen Einflüssen und unterschiedlichen exogenen Faktoren, z. B. von Amincharakter, abhängig ist. Klinisch werden die einzelnen Krankheitsbilder entsprechend wechseln. Wir können so die große Variabilität im Krankheitsgeschehen und im Krankheitsverlauf verstehen.

Der Krankheitsverlauf einer in der hiesigen Abteilung beobachteten Patientin gibt einen Einblick in die Wege, auf denen sich der schizophrene Prozeß manifestieren und gegebenenfalls wieder zurückbilden kann. Es handelt sich um das Zusammentreffen einer schizophrenen Psychose mit einer beginnenden Gravidität bei einer schon länger bestehenden hormonalen Störung.

Eine damals 29jährige Pat., verheiratet, Mutter eines achtjährigen gesunden Kindes, litt seit ihrer Jugend neben Anginen an einer leichteren Schilddrüsenvergrößerung, die im Anschluß an eine interkurrente Infektion, möglicherweise im Zusammenhang mit einer länger eiternden Cyste am oberen re. Schneidezahn, zu

einer schweren Thyreotoxikose und zu einer basedowiden Struma geführt hatte. Im Anschluß an die Strumektomie traten leichtere tetanoide Zustände auf. Die über längere Jahre sterile Pat. wurde etwa 6 Monate nach der Operation wieder gravid und erkrankte in den Tagen der erwarteten, aber ausbleibenden Menstruation an einer schizophrenen Psychose. Auf Elektroschockbehandlung besserte sich der Zustand vorübergehend. 28 Tage nach dem Ausbruch der Erkrankung trat wieder eine Verschlechterung mit religiösen und anderen Wahnideen ein. Dieses Mal blieb die E-Schockbehandlung ohne Erfolg. Auf die Extraktion des chronisch beherdeten Schneidezahnes, die Beendigung der Gravidität (Spontanabort) und eine hormonale Behandlung (Schilddrüse und Hypophysenvorderlappen) erholte sich die Pat. relativ schnell, so daß sie 19 Wochen nach Beginn der Psychose entlassen werden konnte. Seit dieser Zeit, jetzt 2½ Jahre, geht es ihr gut.

Folgende kritische hormonale Phasen möchte ich hervorheben:

1. Beginn der Thyreotoxikose in der Pubertät (1937/38).
2. Die erste Schwangerschaft verlief ohne psychische Veränderungen (1942).
3. Zeitweises Aussetzen der Menses (Amenorrhoe) zwischen dem 22. und 26. Jahre (1944—48).
4. Stärkere postinfektiöse Thyreotoxikose, Übergang in Basedow mit Exophthalmus. Die Patientin war damals sehr nervös und bot die typischen Zeichen der Schilddrüsenerkrankung — war aber *nicht psychotisch* (1950).
5. Kropfoperation mit nachfolgenden parathyreoiden Symptomen (August 1950).
6. Konzeption — Gravidität — Psychose (1951).

Was haben diese hormonalen Änderungen mit der Manifestierung der schizophrenen Psychose zu tun? Die Thyreotoxikose und die Kropfoperation bedeuten erhebliche Umstellungen im endokrinen Gesamtstoffwechsel; dazu kommt das infektiöse Herdgeschehen. Wäre die Patientin ohne die 2. Gravidität nicht psychotisch geworden? Ich möchte annehmen, daß alle 3 Faktoren: die mehrjährige Schilddrüsenstörung mit der folgenden Strumektomie, die chronische Tonsillen- und Zahneiterung und der Eintritt der Gravidität zusammenwirkten und das schizophrene Prozeßgeschehen einleiteten. Die chronische Tonsillitis besteht noch, die Psychose aber ist abgeklungen.

Aus allem ergibt sich, daß der Expressivitätsgrad der Anlage bei dieser Patientin nicht sehr stark, aber doch stark genug war, um auf die verschiedenen Einwirkungen mit einem schizophrenen Schub zu reagieren. Um eine sogenannte „Basedow“- oder „Myxödem-Psychose“ im BONHOEFFERSchen Sinne handelte es sich nicht. Der klinische Verlauf, die letztthin erfolglose Schocktherapie und die familiäre Belastung — schizophrene Erkrankung der Schwester — sprechen dagegen. Sowohl die Gestations- als auch die „Basedow“- oder „Myxödem-Psychosen“ erfordern eine cerebrale Bereitschaft. So finden sich in der Gruppe der

psychischen Erkrankungen, die in Verbindung mit einer Schwangerschaft auftreten, beispielsweise neben schizophrenen auch Frauen mit manisch-depressiven Psychosen. Ihre Zahl ist nicht ganz gering. Auch diese Tatsache deutet auf erbliche Faktoren.

Auf die Frage, warum die schizophrenen Erkrankungen der Gestationszeit überwiegend im Puerperium, in der Laktationszeit und seltener in der Gravidität manifest werden, gehe ich hier nicht ein. Es ist auch bekannt, daß die Schizophrenien keineswegs immer in oder nach der ersten Schwangerschaft auftreten, häufig erst in der zweiten oder dritten oder in einer späteren. Bei manchen Frauen tritt die psychische Erkrankung z. B. in der 1. und 4. oder auch in allen Schwangerschaften auf. Die Prognose ist keineswegs immer günstig, nur bei einem Teil der Kranken kommt es zu Remissionen.

Zu der Manifestierung der schizophrenen Psychosen können neben den genetischen Faktoren auch Infektionen oder toxische Einflüsse beitragen. In diesem Falle möchte ich der chronischen Angina und der Zahn-eiterung, in Verbindung mit der grippeartigen Erkrankung, einen ursächlichen Einfluß auf die Entwicklung der Thyreotoxikose und des Basedow zuschreiben, wobei zu beachten ist, daß auch bei der Basedow-schen Erkrankung erbliche Faktoren mitwirken: Immer sind es nur einzelne, die z. B. nach schweren psychischen Alterationen relativ schnell daran erkranken.

Schlußbetrachtungen.

Wenn wir von der organischen Seite her den Wegen nachgehen, die zu einer schizophrenen Erkrankung führen können, so läßt sich folgendes sagen:

Die Voraussetzung für das Auftreten einer schizophrenen Psychose ist die erbliche Anlage, d. h. die Bereitschaft, schizophren zu erkranken. Die Penetranz der Anlage — d. h. die Wahrscheinlichkeit, überhaupt zu erkranken — ist variabel, bei unserer Patientin war sie gerade so stark, daß es unter den gegebenen Umständen zu einer Erkrankung kommen konnte. Die Expressivität der Anlage — d. h. die Möglichkeit, in schwerer oder leichter Form zu erkranken — ist gleichfalls variabel, in unserem Falle war sie relativ schwach. Das bei so komplexen Erkrankungen, wie bei den Schizophrenien, notwendige Zusammenwirken des Hauptgens mit Nebengenen und äußeren Einwirkungen ließ sich in dem geschilderten Krankheitsablauf bis zu einem gewissen Grade erkennen. Den letzten Anstoß zum Ausbruch der Psychose gab hier die Gravidität. Wir dürfen aber annehmen, daß trotz der vorhandenen Anlage die Schwangerschaft allein nicht zu dem schizophrenen Prozeß geführt hätte: Erst die Verbindung der chronischen Infektion mit der Schilddrüsenerkrankung dürfte im Augenblick des Eintritts der von hormonalen Umstellungen

begleiteten Gravidität die vorhandene Anlage zur Manifestierung gebracht haben.

In welchem Grade und auf welchen Wegen hormonale Faktoren bei dem Ausbruch schizophrener Erkrankungen mitwirken, läßt sich heute noch nicht übersehen. Daß sie zu ihrer Manifestierung beitragen können, steht außer Zweifel, ob sie immer notwendig sind, bleibt offen. Ich neige zu der Ansicht, daß in bestimmten hormonalen Perioden ein vermehrtes oder herabgesetztes hormonales Geschehen, das qualitativ nicht geändert zu sein braucht, z. B. von seiten der Schilddrüse, auf anlage-mäßig gegebene Bereitschaften im intermediären Stoffwechsel trifft und zu der Manifestierung dieser Gruppe der Schizophrenien beiträgt. Es würde sich also um koordinierte Vorgänge handeln; stoffwechselmäßig gesehen, wäre dies möglich. Bei anderen Gruppen der Schizophrenien könnten — entsprechend ihrer Manifestierung über ein anderes Hauptgen, im Sinne der multiplen Allelie, oder in Folge der Mitwirkung anderer Nebengene oder Modifikatoren — diese hormonalen durch andere Faktoren ersetzt werden. Genetische Erfahrungen sprechen nicht dagegen. Die Fortschritte der Biochemie und die zunehmende Kenntnis des Hirnstoffwechsels werden diese Fragen klären.

Zusammenfassung.

Es wird die Frage diskutiert, inwieweit hormonale Faktoren bei der Manifestierung schizophrener Erkrankungen beteiligt sind. In bestimmten hormonalen Phasen können endokrine Faktoren, mindestens bei einer Gruppe der Schizophrenien, zum Ausbruch dieser Erkrankungen beitragen. Auf welchen Wegen dies geschieht und wodurch diese Krankheitsgruppe charakterisiert ist, läßt sich noch nicht sagen. Klinische und genetische Gesichtspunkte lassen daran denken, daß hormonales Geschehen und abwegige Stoffwechselvorgänge, z. B. in den Nervenzellen bestimmter Hirnareale, koordiniert ablaufen. An dem Krankheitsverlauf einer Patientin aus einer Gruppe von schizophren-Kranken mit auffallenden hormonalen Störungen werden diese Auffassungen kurz erläutert.

Literatur.

ANSON, M. L., u. Mitarb.: J. Gen. Physiol. **16**, 59 (1932). — BLEULER, M.: Psychische Störungen bei endokrinen Krankheiten. Vortr. Tg. Ges. dtsch. Neurol. Psychiater, Göttingen, Sept. 1949. — Endokrinologie u. Psychiatrie. Schweiz. Arch. Neur. **71**, 360—371 (1953). — DAVIS, G.: zit. bei J. FULTON, unveröffentlicht. — FRAENKEL, G.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag von GELLER. Arch. Gynäk. **120**, 261 (1923). — FULTON, G.: Physiologie des Nervensystems. 3. Aufl. Stuttgart: Ferd. Enke Verlag 1952. — GELLER, W.: Über Eierstocksfunktionen auf Grund anatomischer Untersuchungen bei *Dem. praecox*. (Kongreßbericht). Arch. Gynäk. **120**, 237—248, 262—270 (1923). — KAUDERS, O.: Keimdrüse, Sexualität und Zentralnervensystem. Abh. Neur. usw. **44**, 1—194 (1928). — KRAEPELIN, E.: Psychiatrie, Bd. II: Klinische Psychiatrie, 1. Teil. 9. Aufl. Leipzig: Joh. Ambros.

Barth 1927. — KRETSCHMER, E.: Körperbau und Charakter, 20. Aufl. Berlin: Springer 1951. — MIRSKY, A., u. Mitarb.: Uropepsin Excretion by Man. J. Clin. Invest. **27**, 818—839 (1948). — PATZIG, B.: Erbbiologie u. Erbpathologie des Gehirns. Handb. d. Erbbiol. d. Menschen **5**, 233—341 (1939). — Die Pathogenese der Schizophrenie — ein genetisches Problem. Z. Vererbungslehre **24**, 648—664 (1940). — Zur Auffassung des schizophrenen Prozeßgeschehens nach Tierversuchen mit ^{14}C radioaktivem Mescaline. Naturwissenschaften **40**, 13—17 (1953). — PATZIG, B., u. W. P. SCHMITZ: Besteht bei schizophrenen Psychosen eine besondere Aktivität im Hypophysen-Nebennierenrindensystem im Sinne eines Dauerstress? (Ergebn. von Uropepsin-Untersuchungen.) Nervenarzt **25**, 104—111 (1954). — REISS, M.: Untersuchungen über das endokrine Equilibrium von Geisteskranken. Arch. Psychiatr. u. Z. Neur., **187**, 488—520 (1952). — VOGT, O.: Die anatomische Vertiefung der menschlichen Hirnlokalisation. Verh. Ges. dtsh. Naturforsch. **96**, 15—29 (1950). — WAGNER v. JAUREGG, J.: Über spezifische u. unspezifische Behandlung von Geisteskrankheiten. Dtsch. Z. Nervenheilk., Nonne-Festschrift **117/119**, 672—676 (1931). — WESTPHAL, O., u. Mitarb.: Über Uropepsin. I. Mittlg.: Die Abhängigkeit der Uropepsin-Ausscheidung von der Aktivität des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems. Z. Naturforsch. **6b**, 309—318 (1951).

Dr. B. PATZIG, Marburg/Lahn, Max-Planck-Institut f. Hirnforschung.