

Der Adrenalin-Histamin-Hauttest bei Schizophrenen unter Pharmakotherapie

GÜNSEL KOPTAGEL* **

Aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität
Berlin (Direktor: Prof. Dr. med. HELMUT SELBACH)

Eingegangen am 5. August 1966

Die vegetative Dynamik innerhalb der *Regulations-Pathologie* wird als eine der Grundlagen in der Schizophrenie-Forschung auch dann noch ihre Bedeutung behalten, wenn Genetik und Biochemie eines Tages das Wesen dieses krankhaften Prozesses aufgeklärt haben. Die beispielhaften Längsschnitt-Ergebnisse über den Stoffwechsel der Katatonen (GJESSING, 1932/61) als krisenhafte kompensatorische Einschwing-Vorgänge in dynamischer Homologie zur vegetativen Dynamik des epileptischen Anfalles (SELBACH, 1937/53) haben die Notwendigkeit einer Funktions-Analyse sowohl *krisenhafter* wie *stetiger* Abläufe dieser periodisch-exacerbierenden Leiden betont. Die klinisch hierfür verwendbaren Methoden müssen jede Zusatzbelastung des Kranken vermeiden und auch im Verlauf der Therapie einfach anwendbar sein. Zunächst haben PLOOG u. SELBACH (1952) mittels Blutdruck-Analysen unter Sympatol die Reaktions-Dynamik Schizophrener quantitativ zu erfassen versucht. Hierbei ergaben sich auch prognostische Hinweise durch die Tatsache, daß nach *Elektrokrampf-Kur* Kranke mit hoher Reaktions-Aktivität nach wieder stabilisierten Ausgangswerten eine bessere Reintegration ihrer somato-psychischen Korrelationen und der Verlaufs-Prognose ihres Leidens aufwiesen. Ein gleicher positiver Zusammenhang wurde Varianz-analytisch auch unter *Pharmako-Therapie* (mit Perazin) an Häufung und Geschwindigkeit des Auftretens von paroxysmaler Dysrhythmie im EEG gesichert (HELMCHEN u. KÜNKEL, 1964; siehe auch HARRER, 1964; GOLDSTEIN u. Mitarb., 1965). Die reparative Potenz, zweifellos Ausdruck vegetativer Regelung, ließ sich somit quantifizieren.

Da sich uns die Test-Methode nach FUNKENSTEIN (1952) nicht bewährt hatte (EDELMANN, 1963), sollte hier versucht werden, mit Hilfe

* Jetzige Adresse: Psychiatrische Klinik (Direktor: Prof. Dr. I. SÜKRÜ AKSEL) der Universität Istanbul.

Herrn Prof. Dr. med. SELBACH, Berlin, dankt die Autorin aufrichtig für wesentliche Hilfe und Beratung.

** Herrn Dr. med. ROLF BUNGE, Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, mit herzlichen Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

des ebenso einfachen und statistisch auswertbaren *Adrenalin-Histamin-Hauttestes* nach BREITMANN (1937) zunächst zwei Fragen zu beantworten:

1. Lassen sich signifikante Unterschiede an der lokalen Haut-Reaktion gewinnen, die einen Anhalt über das Verhältnis der vegetativen Regulations-Partner („Tonuslage“) beim krisenfreien schizophrenen Krankheitsverlauf ergeben und

2. sind signifikante Veränderungen bei Erfolg bzw. Nichterfolg der Pharmako-Therapie festzustellen?

Methodik

Mittels des Adrenalin-Histamin-Testes (BREITMANN, 1937) wurden 35 schizophren Erkrankte vor und während medikamentöser Behandlung (in der 4. Woche) sowie bei ihrer Klinikentlassung untersucht. Ausgewählt wurden nicht-vorbehandelte Kranke im mittleren Alter von 24 (15–39) Jahren. Die Kranken befanden sich außerhalb krisenhafter Störungen (wie Erregungszuständen, katatonem Stupor usw.) in mehr gleichmäßig halluzinant-paranoiden Verläufen. Nach Ausschluß technisch gestörter Tests blieben N = 22 (16 ♀ und 6 ♂) Kranke zur Auswertung übrig. Zusätzliche Besonderheiten, die sich bei den Untersuchungen ereigneten, wurden bei der statistischen Bearbeitung berücksichtigt. Als Kontroll-Gruppe hatten sich (7 ♀ und 5 ♂) Mitarbeiter der Klinik im Durchschnittsalter von 29 Jahren zur Verfügung gestellt. Eine Differenzierbarkeit in „Vagotoniker“ bzw. „Sympathicotoniker“ ergab sich nicht (vgl. CALOV, 1961). Die Untersuchungen wurden nach Ruhelage und unter gleicher Ernährung stets vormittags zwischen 10 und 12 Uhr, also in der Wachleistungs-Phase des Stoffwechsels, durchgeführt. Die Kranken hatten nach dem Frühstück um 8 Uhr weder flüssige noch feste Nahrung zu sich genommen und auch nicht geraucht. Während der Menses wurde nicht getestet. Therapeutisch wurden verwendet: Taxilan® (Perazin), Randoctil® (Butyryl-Perazin), Aolept® (Properciazin), Noveril® (Dibenzothiepin).

Die *Haut-Tests* wurden folgendermaßen durchgeführt. An der Unterarm-Streckseite wurden 1 Tropfen einer Lösung Suprarenin (Hoechst) 1:1000 und in einer Entfernung von 10 cm unterhalb davon 1 Tropfen einer Histamin-Lösung (Imido-Roche) 1:1000 aufgebracht. Zur Gewährleistung einer homogenen transcutanen und Blutungs-freien Stichart wurde dann eine 2 ml-Injektions-Spritze mit sterilen 12 A-Kanülen je Tropfen senkrecht in dessen Mitte mit eigenem Gewicht aufgesetzt und 3 mal um sich gedreht. Überstehende Flüssigkeit wurde durch Zellstoff von der Haut abgesaugt. Nach 2 min entwickelte sich am Adrenalin-Stich eine gut abgegrenzte anämische Zone als weißer Fleck und am Histamin-Stich eine ebenfalls gut begrenzte Quaddel. Der Umfang beider wurde in Abständen von 3, 5, 10, 15, 30, 45 und 60 min auf einer darübergelegten Celluloid-Platte genau abgezeichnet und über Millimeterpapier planimetriert. Die Flächenveränderungen wurden dann als Zeitfunktion für jede Untersuchung in Kurven dargestellt (Auswahl in Abb. 1–3 [a + b]). In der folgenden Bearbeitung werden die Adrenalin-Effekte als sympathische („ergotrope“) Lokal-Reaktion (S-Werte, ausgezogene Linie) und die Histamin-Effekte als parasympathische („trophotrope“) Lokal-Reaktion (P-Werte, unterbrochene Linie) bezeichnet; diese summarische Identifizierung, zumal beim Histamin, dürfte mit dessen Acetylcholin-ähnlicher Wirkung erlaubt sein, zumal letzteres unter Vagusimpuls freigesetzt zugleich als Histamin-Liberator wirkt, wohingegen die Antihistamine Parasympathicolytica sind.

Folgende Besonderheiten waren im Krankengut noch zu berücksichtigen. Bei zwei Kranken (Nr. 9 und 10) ließ sich der anfängliche Schizophrenie-Verdacht nicht bestätigen. Sie wurden statistisch nicht verrechnet; wegen der charakteristischen

Kurven-Verläufe unter Psychopharmaka wurden sie aber vergleichsweise verwendet. Eine Kranke (Nr. 13) hatte kurz vor dem dritten Test Nahrung zu sich genommen; die übermäßige Erhöhung der P-Kurve wurde darauf zurückgeführt, aber nicht verrechnet. Ein Kranke (Nr. 14) mußte kurz vor dem ersten Test wegen starker Erregung mittels Haloperidol (Fluorbenzoyl-propyl-chlorophenyl-hydroxypiperizin) ruhiggestellt werden; dadurch war die starke sympathicolytische Wirkung erklärt und bei der Verrechnung berücksichtigt.

Als „gebessert“ wurden nur solche Kranke bezeichnet, deren Remission nach ihrer Klinikentlassung mindestens für die Dauer eines Jahres angehalten hat.

Die *statistische Bearbeitung*¹ erfolgte mit Hilfe der Anleitung von BRONSTEIN u. SEMENDJAJEIV, DAHLBERG, LIENERT.

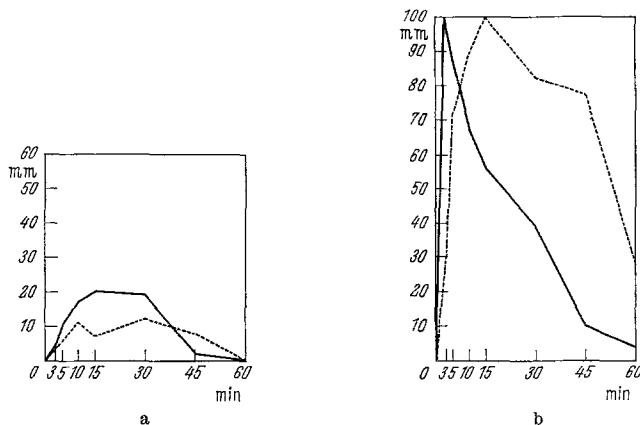


Abb. 1. a Flächenwert-Kurven einer gesunden Vp; b Einheits-Antwort-Kurven von a

Ergebnisse

Qualitative Befunde mittels Flächenwert-Kurven (Tab. 1, Abb. 1a—3b)
Zunächst wurden folgende Einzelheiten deutlich:

1. Innerhalb der absoluten Flächenwerte² liegen vor Behandlungsbeginn die S-Werte immer in Höhe der Norm, die P-Werte aber auffallend niedrig.
2. Unter Pharmako-Therapie und bei klinischer Besserung sinken die S-Werte unter ihren Ausgangswert „adrenolytisch“ ab; die P-Werte steigen stets an, ohne jedoch die Normwerte zu erreichen. Das Verhältnis der S- und P-Kurven ändert sich somit während der Behandlung im Vergleich zu dem Zustand vor Behandlungsbeginn.

3. Bei ungebesserten Kranken bleibt das Verhältnis beider Kurven in der Regel so, wie im kranken Initial-Zustand bzw. es bleiben während

¹ Für wertvolle Beratungen danken wir Herrn Prof. Dr. Ing. MÜNIR ÜLGÜR (Technische Universität Istanbul) und Herrn Oberarzt Dozent Dr. H. KÜNKEL (Univ.-Nervenklinik, Berlin).

² Das umfangreiche Zahlen-Basismaterial für die statistische Auswertung befindet sich im Klinikarchiv.

der Therapie die P-Werte niedrig oder sie fallen wieder zurück, sofern keine Remission eintrat.

4. Trat Besserung ein, so bleiben die S-Werte verringert und der Anstieg der P-Werte erhalten.

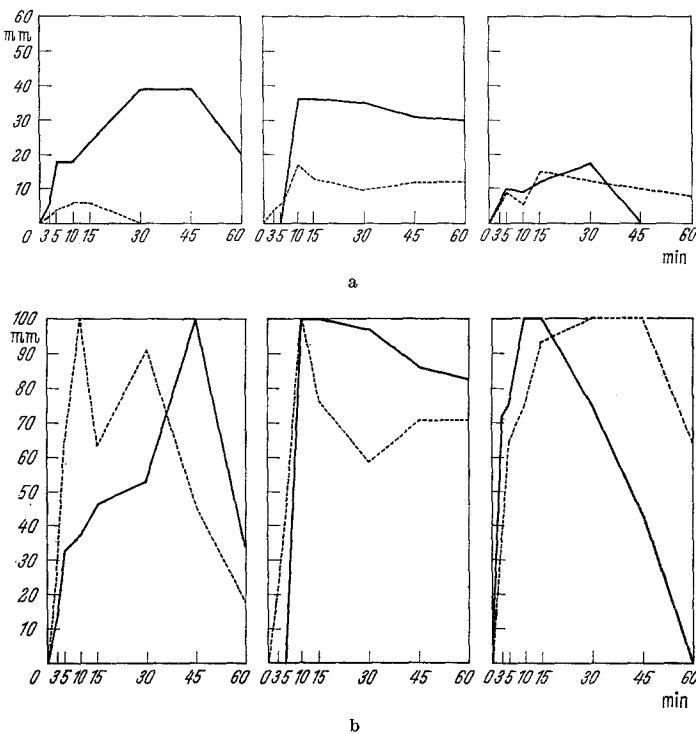


Abb. 2. a Flächenwert-Kurven: vor und während der Therapie sowie bei der Entlassung in gebessertem Zustand (Pat. Nr. 18/62); b Einheits-Antwort-Kurven von a

Die Kurven-Charakteristica erwecken demnach den Eindruck, daß die Phenothiazin-Therapie eine dämpfende Wirkung auf die Reaktion des sympathischen Systems und eine aktivierende auf die des parasympathischen Systems ausübt. Reaktions-Unterschiede zwischen Männern und Frauen wurden nicht beobachtet.

Qualitative Befunde mittels Einheits-Antwortkurven (Abb. 2 b und 3 b).

Fahndet man nun nach Veränderungen der jeweiligen Aktivitätslage innerhalb des vegetativen Gesamtsystems, so bieten sich zur Beurteilung die Werte der beiden Regulations-Partner, also die S- sowie die P-Werte, an. Nach dem Homeostase-Prinzip kann deren Resultante als die gesuchte vegetative „Tonuslage“ bezeichnet werden. Zur Quantifizierung des Reaktions-Ausmaßes sind dann aber die Kurven der absoluten Flächen-Werte nicht ausreichend; es werden vielmehr Kurven benötigt, die die

Flächenveränderungen bei deren Anstieg zu Maximal-Werten charakterisieren; sie können als sogenannte Antwort-Kurven für das Reaktions-Ausmaß auf äußere Belastungen bezeichnet werden. Sie werden als Einheits-Kurven gewonnen, indem das jeweils gemessene Flächen-Maximum als Basis-Wert = 100 für die übrigen zu berechnenden Werte gewählt wird.

Der Vergleich dieser Antwort-Kurven gesunder Kontroll-Personen untereinander zeigt keine nennenswerten Abweichungen in den Verläufen

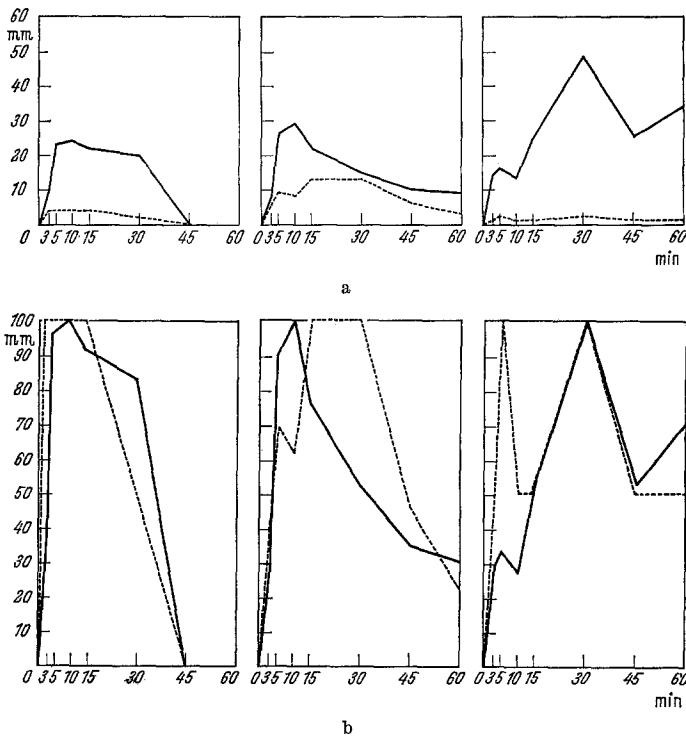


Abb. 3. a Flächenwert-Kurven: vor und während der Therapie sowie bei Kurende in *ungebessertem* Zustand (Pat. Nr. 1106/62); b Einheits-Antwort-Kurven von a

der P- bzw. S-Kurven. Es halten sich also normaliter die korrespondierenden Teile des Gesamtsystems im Gleichgewicht: sie verlaufen weitgehend parallel. An den Kurven der Kranken ($N = 13$ von 22) zeigt jedoch die P-Kurve ihren ersten Gipfel überwiegend zeitlich weit eher als die S-Kurve; die P-Kurve schwingt dann aber viel schneller im Unterschied zur S-Kurve wieder zurück. Bei dem Rest der Kranken ($N = 9$ von 22) verschieben sich die Spitzen leicht, stets aber verlaufen die S-Kurven auch hier in ihrer Grundcharakteristik nicht viel anders als die S-Kurven der Kontroll-Gruppe.

Damit verstört sich der Eindruck, dt bei Schizophrenen, die sich außerhalb krisenfrmiger Störungen wie Erregungszustände, katatone Stuporen usw. befinden, die P-Regulation gestört ist, wärend die S-Regulation sich normgerecht verhält. Vergleicht man nun die einzelnen Kurven der Kranken mit klinischer Besserung, so verläuft auch die P-Reaktion unter pharmakologischem Einfluß in gleicher Weise wie bei Gesunden; die Antwort-Kurven der Kranken unter pharmako-therapeutischer Besserung gleichen sich den Antwort-Kurven der Gesunden wieder an (Abb. 2 b). Bei Kranken ohne Remissions-Effekt behalten die P-Kurven ihre pathologische Charakteristik (Abb. 3 b).

Quantitative Befunde nach statistischer Berechnung

Die qualitativen Evidenz-Befunde werden nun durch die statistische Analyse der Antwort-Kurven gesichert. Sie wurden für die Kranken vor und wärend der Behandlung sowie für die remittiert Entlassenen und für die Kontroll-Gruppe getrennt errechnet.

Die Zeitfunktions-Kurven als Flächen zwischen den absoluten Flächenwert-Kurven und der Zeitabszisse wurden in Millimeterquadrat gemessen. Das Ausmaß dieser Flächen ergibt sich in Millimeterquadrat · min. Dieser Wert wurde dann durch die Gesamtdauer der Untersuchung (60 min) geteilt, um deren Durchschnitts-Wert in Millimeterquadrat zu erhalten. Auf diese Flächenwerte stützt sich die statistische Berechnung mit Hilfe folgender Formeln. (Die Errechnung der mittleren Fehler dient lediglich zur Kontrolle genauer Planimetrierung.)

N = Patientenzahl

M_0 = Durchschnittswert (ausgewählt)

d = Abweichungen vom M_0 (mit — oder + Zeichen)

Σnd = Algebraische Summe der Abweichungen

d^2 = Querwert der Abweichungen

Σnd^2 = Summe der Abweichungen (Querwert)

b = $\frac{\Sigma nd}{N}$ Durchschnittliche Abweichung vom M_0

M = $M_0 + b$ Durchschnittswert

σ = $\pm \sqrt{\frac{N}{N-1} \left(\frac{\Sigma nd^2}{N} - b^2 \right)}$ Standard-Abweichung

$\varepsilon(M)$ = $\pm \frac{\sigma}{\sqrt{N}}$ Mittlerer Fehler des Durchschnittswertes

$\varepsilon(\sigma)$ = $\pm \frac{\sigma}{\sqrt{2N}}$ Fehler der Standard-Abweichung

Beachtet man nun die quantitativ gewonnenen *Durchschnitts-Werte M* (Tab. 1), so liegen die S-Werte vor Behandlungsbeginn (K) mit dem Wert 24,93 im Normbereich der Kontroll-Gruppe (KG); die

Tabelle 1. Statistische Ergebnisse (Übersicht)

Zeichen	Bedeutung	Durch-	Mittlere	Standard-	Mittlere Fehler
		schnitts- werte: M	Fehler: s [M]	Abwei- chungen: σ	der Standard- Abweichungen: s [σ]
K	Kranke vor Behand.	S-Werte: 24,93 P-Werte: 3,20	± 2,72 ± 1,56	± 11,50 ± 6,30	± 1,92 ± 1,05
T	Kranke unt. Ther.	S-Werte: 14,77 P-Werte: 5,58	± 1,89 ± 0,79	± 8,03 ± 3,34	± 1,335 ± 0,556
G	gebesserte Kranke	S-Werte: 12,50 P-Werte: 6,50	± 1,46 ± 1,20	± 4,38 ± 3,70	± 1,02 ± 0,87
KG	Kontroll- gruppe	S-Werte: 24,93 P-Werte: 9,25	± 2,32 ± 1,40	± 7,785 ± 4,69	± 1,58 ± 1,00

P-Werte liegen vor Behandlungsbeginn bereits um zwei Drittel unter der Norm. Diese Beobachtung zwingt erneut zu dem Eindruck, daß der schizophrene Prozeß einer Senkung im Reaktions-Ausmaß des parasympathischen Regelpartners korreliert ist, ohne den sympathischen Regelpartner in seinem Reaktions-Ausmaß wesentlich zu verändern. Die Tab. 1 zeigt nun weiter, daß die Durchschnittswerte des sympathischen Teilsystems im Verlaufe der Therapie (T) um etwa die Hälfte erniedrigt werden, während die Werte des parasympathischen Teilsystems etwa auf das Doppelte ansteigen. Letztere bleiben jedoch auch bei den gebesserten Kranken (G) immer noch um etwa ein Drittel unter dem Normbereich der Kontroll-Gruppe. *Die parasympathische Reagibilität bleibt demnach insuffizient.* Daß in der Gruppe der Gebesserten auch die Werte der sympathischen Reagibilität etwa um die Hälfte reduziert bleiben, erklärt sich folgendermaßen: die remittierten Kranken wurden auch nach ihrer Entlassung noch unter subdosierter Dauer-Medikation der adrenolytischen Phenothiazine gehalten. Bei ihnen herrschten auch im psychischen Bild eine Dämpfung der affektiven Modulations-Fähigkeit und eine zarte Reduktion im Antriebsverhalten vor.

Anhand dieser Beobachtungen und Berechnungen wird deutlich, daß unter Pharmako-Therapie das Reaktions-Ausmaß des sympathischen Systems verringert, das des parasympathischen Systems erhöht wird, wobei letzteres jedoch unterhalb der Norm verharrt. Beide Regelpartner gelangen also auf ein neues, wenn auch noch nicht normalisiertes Gleichgewicht. Diese relative Homeostase im Verhältnis der beiden vegetativen Regelpartner ist mit klinischer Besserung korrelierbar. Ist dieses Verhältnis beim Kranken (während der Tageswachleistung) vor Behandlung $S:P \approx 8:1$, so wird es in der Remission $\approx 2:1$, jedoch nicht wie bei der gesunden Kontroll-Gruppe $\approx 3:1$. Bleibt die Remission aus, so wird diese Annäherung des Quotienten an die Kontroll-Gruppe nicht erreicht.

Tabelle 2. Differenzen der Durchschnittswerte

Gruppe	Zeichen	Differenzen der sympath. Werte	Differenzen der parasympath. Werte
Kranke — unter Therapie	K—T	10,16 \pm 3,3	2,39 \pm 3,66
Kranke — Gebesserte	K—G	12,43 \pm 3,1	3,3 \pm 1,96
Kranke — Kontrollgruppe	K—KG	0 \pm 3,58	6,05 \pm 2,1
unter Therapie — Gebesserte	T—G	2,27 \pm 2,38	0,92 \pm 3,56
unter Therapie — Kontrollgruppe	T—KG	10,16 \pm 3,0	3,67 \pm 3,62
Gebesserte — Kontrollgruppe	G—KG	12,43 \pm 2,75	2,75 \pm 1,85

Die relative Homeostasierung im Verhältnis der beiden vegetativen Funktions-Systeme durch Psychopharmaka gibt sich also im Ausgleich des Verhältnisses der Reagibilität beider Regelpartner am Kranken im Vergleich zur gesunden Kontroll-Gruppe zu erkennen. Diese Normalisierungs-Tendenz kann jedoch noch nicht ohne weiteres als sicheres Kriterium einer klinischen Besserung angesehen werden.

Die bisher gewonnenen Ergebnisse müssen deshalb durch die Berechnung der *Differenzen der Durchschnitts-Werte* erhärtet werden (Tab.2; Werte aus Tab.1: M , $\epsilon[M]$). Es zeigt sich im einzelnen: im *sympathischen* System ist die Differenz der S-Werte zwischen den Gruppen K—T etwa die gleiche wie bei den Gruppen K—G, T—KG und G—KG. Eine Unterscheidung dieser Gruppen mittels ihres statistischen Durchschnittswertes ist nicht möglich. Die Differenzen der S-Werte bei der Gruppe K—KG mit $0 \pm 3,58$ zur Gruppe T—G mit $2,27 \pm 2,38$ stellen die niedrigsten Werte dar. Die Reaktionen des sympathischen Partners sind demnach vor Behandlungsbeginn fast gleichstark wie bei den Kranken während der Behandlung und bei den remittierten Kranken sowie schließlich bei der Kontroll-Gruppe.

Im *parasympathischen* System wird der Maximal-Wert ($6,05 \pm 2,1$) in der Differenz zwischen den Kranken zu Behandlungsbeginn und der Kontroll-Gruppe gefunden (K—KG). Die Differenzen der Durchschnittswerte der anderen Gruppen zeigen keinerlei statistische Besonderheiten. Diese Tatsache legt wieder nahe, dem schizophrenen Prozeß eine Störung in der Dynamik des parasympathischen Teilsystems zu korrelieren.

Bei *Untersuchung der Variabilität* der beiden Regelpartner bzw. deren Abweichungen oder „Schwingungen um den Durchschnitts-Wert“ (Tab.1: σ , $\epsilon[\sigma]$) lässt sich zeigen, daß bei Kranken vor Behandlungsbeginn

Tabelle 3. *Differenzen der Abweichungen*

Gruppe:	Zeichen	Sympathicus-Werte	Parasympathicus-Werte
Kranke — unter Therapie	K—T	$3,2 \pm 2,33$	$2,96 \pm 1,18$
Kranke — Gebesserte	K—G	$7,12 \pm 2,16$	$2,6 \pm 1,36$
Kranke — Kontrollgruppe	K—KG	$3,715 \pm 2,48$	$1,61 \pm 1,45$
unter Therapie — Gebesserte	T—G	$3,65 \pm 1,68$	$0,36 \pm 1,06$
unter Therapie — Kontrollgruppe	T—KG	$0,245 \pm 2,07$	$1,35 \pm 1,14$
Gebesserte — Kontrollgruppe	G—KG	$3,405 \pm 1,88$	$0,99 \pm 1,32$

die Abweichungen beider Teilsysteme erheblich sind. Dann folgen die Abweichungs-Werte der Kontroll-Gruppe; nimmt man die letzteren als Norm-Werte, so liegen die Werte bei den Kranken erheblich außerhalb von ihr. Die Werte unter der Therapie nähern sich denen der Kontroll-Gruppe, allerdings für den parasympathischen Bereich nur zögernd. In der Remission betragen die Abweichungen der S-Werte etwa die Hälfte derjenigen der Kontroll-Gruppe, die Abweichungen der P-Werte ändern sich jedoch kaum noch gegenüber den Werten unter der Therapie. Demnach behält der parasympathische Regelpartner in seiner Reaktions-Variabilität auch in der Remission noch eine deutliche „Starre“.

Die *Differenzen der Abweichungen* (Tab. 3; siehe Gruppe K—G) machen mit dem Höchstwert von $7,12 \pm 2,16$ die größere Beweglichkeit des sympathischen Regelpartners deutlich und bestätigen das oben Gesagte.

Die *Signifikanz von Null der ermittelten Differenzen der Mittelwerte* (aus Tab. 2) wurde durch die verteilungsfreie U-Test-Methode nach MANN u. WHITNEY errechnet (Tab. 4). Diese Ergebnisse stimmen mit denen der ersten Berechnung sehr gut überein. Wie bereits früher festgestellt, zeigen die S-Werte auch hier eine signifikante Differenz in der Gruppe K—T, also in den Werten vor und denen unter der Behandlung mit Psychopharmaka. Die Differenz der S-Werte in der Gruppe K—KG, also der Unbehandelten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe, ist nicht signifikant, ebensowenig die Differenz der Werte in der Gruppe G—KG. Die Nichtsignifikanz ist dadurch begründet, daß die Probanden der Population nicht unter standardisierten Test-Bedingungen standen und keine Normalverteilung aufwiesen. Die Differenz-Signifikanz in der Gruppe T—G ist *geringer* als die der anderen Gruppen. Dies war wiederum zu erwarten, da die in der Remission entlassungsfähigen Kranken weiterhin unter Psychopharmaka, wenn auch in niedriger Dosierung, standen.

Tabelle 4. Ergebnisse der U-Test-Methode (nach MANN u. WHITNEY)

	S-Werte		P-Werte			
	U	P %	U	P %		
K-T	2,89	0,4	signifikant	1,77	7,6	nicht signifikant
K-G	2,742	0,6	signifikant	2,08	3,8	signifikant
K-KG	1,573	11,6	nicht signifikant	1,22	22,2	nicht signifikant
T-G	2,3	2,1	signifikant (geringe Differenz)	4,8	0,0001	signifikant (hohe Differenz)
T-KG	2,742	0,6	signifikant	2,14	3,2	signifikant
G-KG	0,023	—	nicht signifikant	1,56	11,8	nicht signifikant

Auch die P-Werte sind in den Vergleichsgruppen K-KG und G-KG nicht-signifikant von Null verschieden. Die T-G-Gruppe weist jedoch hier im Gegensatz zu den S-Werten eine *hohe Differenz-Signifikanz* auf. *Daraus bestätigt sich, daß durch die Pharmako-Therapie die P-Werte stärker beeinflußt werden als die S-Werte.*

Im ganzen zeigte sich somit unter statistischer Analyse, daß im Gegensatz zum klinischen Eindruck einer stärkeren adrenolytischen Wirkung der Phenothiazine tatsächlich jedoch die *Aktivierung des parasympathischen Teilpartners im Vordergrund* steht und zwar als *echte Aktivierung* und nicht als Folge einer Veränderung im Wirkungs-Quotienten.

Besprechung der Ergebnisse

Die quantitative Analyse der Versuchsergebnisse erlaubt, die eingangs gestellten Fragen wie folgt zu beantworten:

1. Bei *schizophrener Erkrankung* (innerhalb krisenfreier Verlaufsabschnitte) ergeben die lokalen Haut-Reaktionen auf Adrenalin bzw. Histamin signifikante Unterschiede, wobei die Werte der ergotropen Reaktion im Normbereich, die der *trophotropen Reaktion* weit *unterhalb* derjenigen der gesunden Kontroll-Gruppe liegen. Das Verhältnis der beiden vegetativen Regelpartner ist somit zu ungünstigen der Histamin-Reaktion verschoben. Es wird zu überlegen sein, ob hier summarisch auf eine parasympathische Regulations-Schwäche geschlossen werden darf.

2. Unter *Phenothiazin-Therapie* bestätigt sich der klinische Befund einer Dämpfung der ergotropen Aktivität (adrenolytischer Effekt) — überraschenderweise jedoch begleitet von einer echten (nicht etwa relativen) *Steigerung der trophotropen Aktivität* (cholinergischer Effekt); dies

zeigen die Kranken mit Remissions-Erfolg, also diejenigen *mit guter Prognose*, während bei schlechter Prognose die Aktivität des trophotropen Partners niedrig bleibt oder gegen Kur-Ende wieder auf die pathologischen Ausgangswerte absinkt [vgl. auch JUS, JUS u. KAKOLEWSKI, 1965].

Was kann nun dieser Tatbestand innerhalb unserer derzeitig gültigen Ansichten über die vegetative Regulation bei Schizophrenen bedeuten?

Im *allgemeinen* ist man sich seit langem in der Forschung um die Reaktions-Pathologie der Schizophrenie einig, daß Homeostase-Störungen im Verhältnis der beiden vegetativen Regelpartner bestehen; allerdings ließen sich bisher als Ursache hierfür weder eine spezifische Dysfermentose (MATUSSEK, 1964; KETY, 1965) noch endokrine (M. BLEULER, 1954) bzw. zuverlässige toxische (SANDERS, 1965) Befunde sichern. Von dem Evidenz-Eindruck einer „vegetativen Dissoziation“ (PFISTER, 1937; NAGEL, 1942) über die Störung eines Periodizitäts-Mechanismus (REY, 1957), in Bestätigung der Ergebnisse von GJESSING, bis zur Annahme eines hereditär-bedingten Versagens der homeostatischen Kontrolle in den Regel-Zentralen des Hypothalamus (RICHTER, 1957; KERLIKOW, 1963) war jedoch vorerst alles hypothetisch (HOFMANN, 1963). Zutreffend blieb aber der Nachweis einer *gesteigerten regulatorischen Schwankungsbreite*, die auch außerhalb der Zeiten krisenhafter Auslenkung des Gesamtstoffwechsels feststellbar ist; für letztere bestehen bekanntlich Extrem-Bedingungen mit einem „Ringen zwischen sympathischem und parasympathischen System“ (GJESSING, 1961) in Form einer speziellen regulatorischen Einschwing-Dynamik (SELBACH, 1954). Jedoch auch bei den mehr stetigen Verläufen im akuten Psychose-Bild fallen immer wieder die initiale somato-psychische Übererregtheit als hohe Labilitätsphase und später das deutliche vegetative Ermatten mit Initiative-Verlust auf (PFISTER, 1937; M. BLEULER, 1951; EWALD, 1960; W. GELLER, 1963; GIOFKAS, 1964). Man muß heute annehmen, daß jeder Phase des Leidens definierbare Auslenkungen der einzelnen Regelgrößen und ihres Verhältnisses zueinander innerhalb der verschiedenen Stoffwechsel-Bereiche entsprechen; ihre Zeitreihen-Analysen werden aber erst in Zukunft mit den Methoden der statistischen Kommunikations-Theorie zur Untersuchung stochastischer Funktionen mittels Autokovarianz-Funktion in Fourier-Transformation angehbar sein.

Vorerst können verständlicherweise auf Grund der noch herrschenden Unsicherheit unserer Kenntnisse über diese Phasen-Charakteristica unterschiedliche Ansichten über die vorherrschende vegetative Tonuslage bei Schizophrenie bestehen; hierzu gehört die Meinung einer generellen „Hyperparasympathicotonie“, worauf angeblich die hohe Insulin-Toleranz, die Grundumsatz-Senkung, die Minderung der Blutdruck-Höhe sowie Bradykardie und Miosis hindeuten (POROV, 1957). Auch die

tonohaptische Starre der Pupillen (HAKEREM u. Mitarb., 1964) könnte für eine gestörte vegetative Homeostase der genannten Charakteristik sprechen. Diese Befunde sind jedoch innerhalb der vegetativen Dynamik mehrdeutig, ebenso die Auswertung der fehlenden Hypoglykämie sowie auch die unterschiedlichen Serum-Serotonin-Anstiege (OZAYDIN, KOP-TAGEL u. TÜRKER, 1960) bei akuter Schizophrenie. *Grundsätzlich dürfte nach unseren Befunden die vegetative Situation bei stetigen schizophrenen Psychose-Verläufen eher charakterisiert sein durch eine parasympathische Regulations-Schwäche bei normotoner sympathischer Aktivität*; letztere überwiegt infolge der Insuffizienz des Restitutions-Stoffwechsels, was mit der ergotrop angsthaft halluzinanten Erregung im Psychose-Bild übereinstimmt.

Im speziellen kann für das *sympathisch-ergotrope System* gesagt werden, daß bei Schizophrenen außerhalb krisenhafter Verläufe die adreno-corticale Aktivität *nicht* signifikant verändert ist (E. GELLER u. Mitarb., 1962). Dies stimmt mit der Normlage der sympathischen Aktivität unserer lokalen Hauttest-Ergebnisse überein. Für eine Schwäche des *parasympathisch-trophotropen Systems* könnten auch Ergebnisse mit dem Atropin-Test (OZAYDIN, 1957) und die Angaben sprechen, daß durch das vagotrope Betelnuß-Alkaloid Arecolin vorübergehende Besserung bei chronischen Schizophrenen erzielt wurde (siehe bei BENEDETTI, 1962). Es ist auch offen, ob der verzögerte Succinat-Einbau im Gewebe (HOFMANN, 1963) eine Beziehung zum „asthenischen Stoffwechsel“ des Schizophrenen (JAHN, GREVING, 1935/41) über eine Minderung des Restitutions-Stoffwechsels gegenüber dem Verbrauchs-Stoffwechsel hat. *Auch unsere Hauttest-Ergebnisse sprechen für eine parasympathische Aktionsschwäche.*

Die vegetative Kausalkette der lokalen *Histaminwirkung* ist noch nicht völlig geschlossen. Ältere, nicht statistisch voll ausgewertete Untersuchungen an Schizophrenen ohne Pharmako-Therapie (WECKOWICZ u. HALL, 1957) fanden zwar ebenfalls eine (dreimal) geringere Ansprechbarkeit bei intradermaler Applikation von Histamin bei chronisch Schizophrenen. Der Versuch, diese „hohe Toleranz“ mit einem erhöhten Histamingehalt im Blut zu erklären (siehe bei BENEDETTI u. Mitarb., 1957) bleibt aber fraglich, da diese Voraussetzung keineswegs durchgehend zutrifft (GOOSSEN u. DONKER, 1956); es ist eher mit kurzfristigen Änderungen des Histamin-Titers zu rechnen, was offenbar auch für dessen Ausscheidung im Harn von Schizophrenen zutrifft (LASKOWSKA, 1957; KOBAYYASHI u. FREEMAN, 1961).

Unsere *Befunde unter Phenothiazinen* zeigen nun bei guter Remission der schizophrenen Symptomatik eine Senkung der Histamin-„Toleranz“, d. h. eine echte Aktivierung der Ansprechbarkeit auf Histamin bei gleichzeitiger Dämpfung der ergotropen Reaktion. Dieser Befund geht konform

mit dem klinischen Bild der psychischen Beruhigung bei trophotroper Grundeinstellung des Stoffwechsels. Weitere Untersuchungen müssen klären, ob und auf welchem biochemischen Weg sich der Histamin-Spiegel unter Phenothiazin ändert und wieweit hier ursächlich ein zentral-vegetativer Regelungs-Effekt am Werke ist. Bis dahin bleibt auch offen, ob unsere Befunde die klinische These bekräftigen, daß sich die Schizophrenie bei parasympathischer Aktivitäts-Schwäche in der vegetativen Regulations-Dynamik gegensätzlich zur genuinen Epilepsie verhält, für die eine konstitutionale Differenzierungsschwäche im sympathischen System angenommen wird (SELBACH, 1938/1965). Schließlich erhebt sich die Frage, ob bei Schizophrenie der therapeutische Phenothiazin-Effekt von dessen parasympathischer Aktivierungs-Potenz abhängt.

Zusammenfassung

1. Mit Hilfe des Adrenalin-Histamin-Hauttests werden 35 unvorbehandelte, akut schizophrene Erkrankte (außerhalb krisenhafter Störungen) untersucht; die Hautreaktionen werden von 22 Kranken im Vergleich zu 12 gesunden Kontrollpersonen statistisch ausgewertet und auf vegetative Aussagen quantifiziert.

2. Vor Behandlungsbeginn liegen die Werte der *Adrenalin-Reaktion innerhalb* der Norm und die der *Histamin-Reaktion* weit *unterhalb des Normbereiches*; letzteres wird als Insuffizienz des parasympathischen Regulationspartners gewertet.

3. Nach 4-wöchiger *Phenothiazin-Behandlung* ist die *Adrenalin-Reaktion stark vermindert*, die *Histamin-Reaktion* aber deutlich, wenn auch noch unterhalb der Normwerte, *verstärkt*; statistisch wird eine echte Funktions-Steigerung errechnet und als Aktivierung des parasympathischen Regulationspartners gewertet.

4. Bei der Klinikentlassung behalten die Kranken mit guter Prognose (Remissions-Dauer von mindestens einem Jahr) diese Aktivierung bei, die bei ungünstigem Krankheitsverlauf ausbleibt oder rückläufig wird.

Literatur

- [1] BENEDETTI, G., H. KIND u. F. MIELKE: Forschungen zur Schizophrenielehre 1951—1955. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **25**, 101—179 (1957).
- [2] — — u. A. S. JOHANSSON: Forschungen zur Schizophrenielehre 1956—1961. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **30**, 341—439; 445—505 (1962).
- [3] BLEULER, M.: Forschungen und Begriffswandlungen in der Schizophrenielehre 1941—1950. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **19**, 385—452 (1951).
- [4] — Ursache und Wesen der schizophrenen Geistesstörung. *Dtsch. med. Wschr.* **89**, 1865—1870; 1947—1952 (1964).
- [5] BREITMANN, M.: Über die Adrenalin-Histaminreaktion als funktionelle Probe bei vegetativen und endokrinen Störungen. *Wien. klin. Wschr.* **1937**, 193 bis 194.

- [6] BRONSTEIN, I. N., u. K. A. SEMENDJAJEV: Taschenbuch der Mathematik für Ingenieure und Studenten der Technischen Hochschulen. Leipzig: B. G. Teubner 1958.
- [7] CALOV, J.: Die Breitmann'sche Adrenalin-Histamin-Probe, angewendet bei 50 Operierten zur Überprüfung der vegetativen Tonuslage im prä- und postoperativen Stadium. Inaug.-Diss., Freie Univ. Berlin 1961.
- [8] DAHLBERG, C.: Statistical Method for medical and biological students. London: George Allen and Unwin Ltd. 1948.
- [9] EDELMANN, H.: Kritische Betrachtungen zum Adrenalin-Mecholyl-Test (Funkenstein-Test) und seine Überprüfung unter Pharmakotherapie. Inaug.-Diss., Freie Univ. Berlin 1963.
- [10] EWALD, G.: Vegetatives Nervensystem und Schizophrenie. Dtsch. med. Wschr. **85**, 139—142 (1960).
- [11] FUNKENSTEIN, D. H., M. GREENBLATT, and H. C. SOLOMON: An autonomic nervous system test of prognostic significance in relation to electroshock treatment. Psychosom. Med. **14**, 347—362 (1952). — Amer. J. Psychiat. **106**, 16—28 (1949).
- [12] GELLER, E., N. Q. BRILL, E. CRUMPTON, S. EIDUSON, E. LISTON, and L. MIZRAHI: Adrenocortical activity in relation to the severity of schizophrenia. Arch. gen. Psychiat. **6**, 384—387 (1962).
- [13] GELLER, W.: Untersuchungen zur vegetativen Ausgangslage bei Schizophrenen. Fortschr. Neurol. Psychiat. **31**, 379—388 (1963).
- [14] GIOFKAS, G.: Zur klinischen Charakteristik des praepsychotischen Initialstadiums bei jugendlicher Schizophrenie. Inaug.-Diss., Freie Univ. Berlin 1964.
- [15] GJESSING, R.: Beiträge zur Somatologie der periodischen Katatonie IX und X. Arch. Psychiat. Nervenkr. **200**, 350—365; 366—389 (1960) (hier ältere Literatur).
- [16] — Die periodische Katatonie, ein Beispiel von Periodik im Formenkreis der sogenannten schizophrenen Psychosen. Rep. 5. internat. Conf. Soc. Biol. Rhythm. Stockholm (1955), pp. 89—94 (1961).
- [17] GOLDSTEIN, L.; A. A. SUGERMAN, H. STOLBERG, H. B. MURPHREE, and C. C. PFEIFFER: Electro-cerebral activity in schizophrenics and non-psychotic subjects: Quantitative EEG-Amplitude analysis. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **19**, 350—361 (1965).
- [18] GOOSZEN, J. A. H., and J. DONKER: A study of histamine-metabolism in schizophrenic patients. (Eine Studie über den Histaminstoffwechsel bei Schizophrenen). Acta allerg. (Kbh.) **10**, 149—169 (1956).
- [19] HAKEREM, G., S. SUTTON, and J. ZUBIN: Pupillary reactions to light in schizophrenic patients and normals. Ann. N. Y. Acad. Sci. **105**, 820—831 (1964).
- [20] HARRER, G.: Vegetative Reaktionen und Regulationsvorgänge nach Applikation verschiedener Psychopharmaka. Neuro-Psychopharmacology, Vol. **3**, pp. 455—459. Amsterdam: Elsevier Publ. Co. 1964.
- [21] HELMCHEN, H., u. H. KÜNKEL: Der Einfluß von EEG-Verlaufsuntersuchungen unter psychiatrischer Pharmakotherapie auf die Prognostik von Psychosen. Arch. Psychiat. Nervenkr. **205**, 1—18 (1964).
- [22] — — u. H. SELBACH: Die cerebralen Anfallsleiden. (Neue Folge). In: Klinik der Gegenwart, Bd. 5. München: Urban & Schwarzenberg 1965.
- [23] HOFMANN, G.: Experimentelle Grundlagen der multifaktoriellen Genese der Schizophrenie. Wien: Springer 1963.
- [24] JUS, A., K. JUS, and J. KAKOLEWSKI: The action of intravenously administered noradrenaline on the polygraphic reactions of schizophrenic patients. Neuro-Psychopharmacology, Vol. 4, pp. 368—374. Amsterdam: Elsevier Publ. Co. 1965.

- [25] KERLIKOW, O. W.: Schizophrenia as a nosological problem. *Neurol. Neurochir. Psychiat. pol.* **13**, 241—256 (1963).
- [26] KETY, S. S.: Biochemical theories of schizophrenia. *Intern. J. Psychiat.* **1**, 409—446 (1965).
- [27] KOBAYASHI, Y., a H. FREEMAN: Histamine metabolism by schizophrenic and normal subjects. *J. Neuropsychiat.* **3**, 112—117 (1961).
- [28] LASKOWSKA, D.: Investigations on histamine behavior in the blood and urine in some cases of schizophrenia etc. *Neurol. Neurochir. Psychiat. pol.* **7**, 859—875 (1957).
- [29] LIENERT, G. A.: *Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik*, S. 107, Meisenheim am Glan: A. Hain 1962.
- [30] MATSSEK, N.: Biochemie und Schizophrenie. *Dtsch. med. Wschr.* **89**, 1268 bis 1270 (1964).
- [31] NAGEL, W.: Zur Pathophysiologie der Schizophrenie. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.* **49**, 195 (1942).
- [32] ÖZAYDIN, S.: Sizofrenide nörovegetatif Tonus ve bunun überine insulin Koması Tedavisinin Tesiri. *İstanbul Klin. Ders.* **13**, 1—14 (1957).
- [33] ÖZAYDIN, S., G. KOPTAGEL, u. K. TÜRKER: Çesitli Psikozlarda Kanda Serotonin Faaliyeti, Yeni Tip Alemi. *Haziran* **102**, 269—278 (1960).
- [34] PFISTER, H. O.: Die neurovegetativen Störungen der Schizophrenien usw. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.* **39**, Erg.-Heft 77 (1937).
- [35] PLOOG, D., u. H. SELBACH: Über den Funktionswandel des vegetativen Systems im Sympatol-Versuch während der Elektroschockbehandlung. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **167**, 270—302 (1952).
- [36] POPOV, E. A.: In: *Aktual'nye problemy nevropatologii i. psychiatrii*. V. M. Banšikow etc. *Kuibyšev* 150—157, 1957 s. a.: LUSTIG, B.: Therapeutische Method. in der sowjetischen Psychiatrie. Berlin: Osteuropa-Institut, Heft 51 (1961).
- [37] REY, J. H.: siehe bei RICHTER.
- [38] RICHTER, D.: *Schizophrenia; Somatic aspects*. Stuttgart: G. Thieme 1957.
- [39] SANDERS, B. E., S. M. SMALL, W. J. AYERS, Y. H. OH, and S. AXELROD: Additional studies on plasma proteins obtained from schizophrenics and controls. *Transact. N. Y. Acad. Sci.* II, **28**, 22—39 (1965).
- [40] SELBACH, H.: Über die vegetative Dynamik in der psychiatrischen Pharmakotherapie. *Dtsch. med. J.* **12**, 511—517 (1961).
- [41] — Der epileptische Anfall im Krankheitsbild der genuinen Epilepsie (ein Versuch). *Klin. Wschr.* **1938**, 585—588.
- [42] — Der generalisierte Krampfanfall als Folge einer gestörten Regelkreisfunktion. *Ärztl. Wschr.* **9**, 845—851 (1954). (hier ältere Literatur).
- [43] SELBACH, C., u. H. SELBACH: Phenothiazin-Wirkung und somato-psychische Dynamik. *Nervenarzt* **27**, 145—149 (1956).
- [44] WECKOWICZ, T. E., and R. HALL: Skin histamine test in schizophrenia. (Ein Histamin-Hauttest bei Schizophrenie.) *J. nerv. ment. Dis.* **125**, 452—458 (1957).