

Endokrines Psychosyndrom mit hochgradigem Antriebsverlust bei langdauernder ACTH- und Corticoid-Therapie*

F. Hollatz und W. Girke

Neurologische Abteilung (Prof. Dr. med. W. Girke) der Psychiatrischen
und Neurologischen Klinik (Prof. Dr. med. H. Selbach)
der Freien Universität Berlin

Eingegangen am 23. Oktober 1974

Endocrine Psychosyndroms with Pronounced Loss of Psychic Drive after Long-Term Treatment with ACTH and Corticoids

Summary. 1. A 55-year-old female patient was treated with ACTH and corticoids over a 5 year-period for Pemphigus vulgaris. 3½ years after the beginning of hormone treatment the patient developed an endocrine psychosyndrom with pronounced loss of psychic drive.

2. Recent research data in endocrinology, neuroendocrinology of behavior, and neuropathology are discussed to illustrate the close interrelationship between the endocrine- and central nervous systems.

3. The disorder in the psychic drive of the patient may be understood as sign of "regulator exhaustion" — in the sense of regulation pathology — in the vegetative endocrine centers of the hypothalamus.

Key words: Neuroendocrinology — Endocrine Psychosyndroms — ACTH-Corticoid Long-Term Therapy — Side-Effects.

Zusammenfassung. 1. Eine 55jährige Patientin, die wegen eines Pemphigus vulgaris seit 5 Jahren ständig mit ACTH und Corticoiden behandelt werden muß, entwickelte etwa 3½ Jahre nach Einsetzen der Hormon-Therapie ein endokrines Psychosyndrom mit hochgradigem Antriebsverlust.

2. Neuere Forschungsergebnisse aus Endokrinologie, neuroendokrinologischer Verhaltensforschung und Neuropathologie werden angeführt und belegen erneut die engen Wechselwirkungen zwischen Endokrinium und Zentralnervensystem.

3. Die bei der Patientin vorliegende Antriebsstörung wird im Sinne der Regulationspathologie als Zeichen für eine „Regler-Ermüdung“ in den vegetativ-endokrinen Zentren des Hypothalamus verstanden.

Schlüsselwörter: Neuroendokrinologie — Endokrines Psychosyndrom — ACTH-Corticoid-Dauertherapie — Nebenwirkung.

1. Einleitung

Der ins Unübersehbare anwachsenden neuroendokrinologischen Literatur, insbesondere aus dem angelsächsischen Sprachraum, steht ein in den letzten Jahren sich wenig akzentuierendes Interesse der deutschsprachigen klinischen Psychiatrie an Fragen gegenüber, die Wechselwirkungen zwischen Hormonen und Psyche betreffen. Mußte der enge Zusammenhang zwischen Nervensystem und inkretorischen Organen nach dem Werk Bleulers [2] in seiner Bedeutung für die Psychiatrie anerkannt werden, so schien man sich bis auf Ausnahmen den daraus ab-

* Herrn Prof. Dr. med. H. Selbach zum 65. Geburtstag gewidmet.

leitbaren differenzierten Fragen kaum zu stellen. Der allgemeine Trend zur Trennung von Psychiatrie und Neurologie und ein Nachlassen dezidierter biologischer Orientierungen innerhalb der Psychiatrie ließen dieses für die Klinik aufwendige und zunächst wenig versprechende Forschungsgebiet in den Hintergrund treten.

Wir glauben anlässlich der folgenden Kasuistik auf einige Daten des neuerdings Psychoneuroendokrinologie [26] genannten Gebietes hinweisen zu sollen. Wir meinen mit anderen [24, 33], daß Falldarstellungen zum Thema psychischer Störungen bei hormonellen Funktionsänderungen von erheblichem theoretischem Wert für das Verständnis von Psychosen, Verstimmungen und Antriebsstörungen sein können und sehen einen Grund zu dieser Mitteilung auch darin, daß genauere neuropsychiatrische Untersuchungen an Patienten unter langdauernder ACTH- bzw. Corticoidtherapie in den letzten Jahren nicht mehr durchgeführt wurden.

Dies ist erstaunlich, da zur Zeit der Einführung der Corticosteroide in die Medizin — wenn auch bei geringen Fallzahlen — differenzierte, psychiatrische Untersuchungen an solch einer Therapie unterstellten Patienten durchgeführt wurden, die interessante Ergebnisse brachten [37a]. Für die Relevanz weiterer Studien sprechen die später anzudeutenden Forschungsergebnisse bezüglich der Beeinflussbarkeit des Verhaltens durch die genannten Hormone.

2. Kasuistik

Frau M. Sch. (KrbI. Nr. 6/73), geb. 11.5.1917 (55 J.).

Vorgeschichte

Unauffällige Familienanamnese. Jüdische Abstammung des Vaters. Geburt und frühkindliche Entwicklung verliefen unauffällig, die mittelmäßigen schulischen Leistungen erforderten Nachhilfe-Unterricht. Nach Absolvierung eines Handelslehrganges war sie von 1939 bis zur Heirat 1948 als Sekretärin tätig. Bis auf Kinderkrankheiten und einer infektiösen Hepatitis 1945 sei die Pat. bis 1967 nie ernstlich krank gewesen.

Unauffällige gynäkologische Anamnese: Menarche 15jährig, Menses regelmäßig, Menopause 52jährig, Partus: 1951 und 1956 komplikationslos.

Spezielle Anamnese

1967 Manifestation eines *Pemphigus vulgaris*, der seit dieser Zeit unter ständiger dermatologischer Kontrolle folgende Hormontherapie erfuhr¹: Beginn der Behandlung im Sommer 1967 mit einer *Corticoid-Medikation* von 4–8 Äquivalentdosen/die (1 Äquivalentdosis = 5 mg Prednisolon) mit Steigerung auf 40 Äquivalente/die über 6 Wochen. Anschließend 6 monatige Therapie mit 10 Äquivalenten aller 2 Tage und danach für 8 Monate 8 Äquivalente jeden 2. Tag. Zusätzlich Behandlung mit Endoxan, später Imurek in durchschnittlicher täglicher Dosierung von 100 mg bis 1970. Seit November 1969 wurden neben 4 Äquivalentdosen Corticoiden/2 Tage wöchentlich 1–2 Injektionen von 1 mg ACTH (= 10 Äquivalentdosen) gegeben, die seit 1972 auf 2–3 Injektionen/Monat reduziert werden konnten. Insgesamt erhielt die Patientin in 5½ Jahren 6400 Äquivalentdosen Corticoide (entsprechend 32000 mg Prednisolon oder 3,2 Äquivalente/die) und 2000 Äquivalentdosen ACTH (entsprechend 10000 mg Prednisolon oder 1,33 Äquivalente/die).

Seit Mitte 1970 leidet die Patientin unter einem zunehmenden *Antriebsverlust*. Sie sei den häuslichen Pflichten nicht mehr gewachsen, sitze nur noch herum und nehme an allem, was geschehe, kaum noch teil. Sie vernachlässige sich, die Angehörigen und ihren früheren großen Bekanntenkreis. Da sie sich nicht einmal zum Kochen aufraffen könne, esse sie wenig und

¹ Herrn Prof. Dr. W. Thiess, dem Leiter der dermatologischen Poliklinik im Klinikum Steglitz der FU Berlin danken wir für die freundliche Überlassung der therapeutischen Daten.

habe ihr früheres Übergewicht verloren (15 kg Gewichtsabnahme in einem Jahr). Ihre Stimmung sei matt und lustlos, doch sei sie weder traurig noch niedergedrückt, auch sei sie unfähig, große Freude zu erleben. Seit mehreren Jahren sei es zu keinen sexuellen Kontakten zu ihrem Manne gekommen, da sie kein Verlangen verspüre. Die vorübergehende Behandlung mit Noveril (3×40 mg/die) sowie Noveril 240 und Neurocil 25 mg zur Nacht habe keine Änderung gebracht. Der Ehemann bestätigt den seit etwa 1–2 Jahren bei seiner Frau zu beobachtenden „Initiative-Verlust“. Am auffallendsten sei ihr unbeteiligtes und stumpfes Verhalten, obwohl sie sicher alles registriere. Dabei wirke sie weder traurig noch niedergeschlagen.

Befunde

Körperlich-neurologisch: Bräunlich-schmutziges Hautkolorit mit Betonung an den unteren Extremitäten, Schleimhautdefekt im Mund, Ulcus am Großzehenballen li., verstärkte Behaarung an Oberlippe und Kinn. Blutdruck in Ruhe 120/75 mmHg, sonst internistisch unauffällig. Bis auf schwach auslösbare ASR bds. neurologisch unauffällig.

Psychopathologisch: Vorgealtert und leicht vernachlässigt wirkende Patientin. Keine Orientierungsstörungen oder mnestischen Ausfälle. Matte, eher dysphorische Stimmungslage, mangelnde emotionale Beteiligung, leerer und starrer Affekt, erhebliche Antriebsreduktion und spärlich-adyne Psychomotorik.

Zusätzliche Befunde: EEG-Ableitung, Hirnscintigramm (30.1.1973), Röntgen-Aufnahmen des Schädels und Thorax (4.1.1973) unauffällig,

Liquor (lumbal): unauffällig (12/3 Zellen, 29 mg-% Gesamteiweiß, Normomastixkurve und Elektrophorese unauffällig)

PEG (26.1.1973): Abgerundete Ventrikelecken und abgeflachte Tailen bei Schiersmann-Quotient von 3,9 für beide Seitenventrikel.

III. Ventrikel: 5 mm; fragliche corticale Atrophie der re. Hemisphäre

Laborwerte: rotes und weißes Blutbild: o. B., BSG 13/28 mm n. W., Blutzuckertagesprofil, Leberwerte, Kreatinin, Elektrolyte unauffällig.

Psychologische Testuntersuchung (Dipl.-Psych. H. Bauer): (WIP, Test d2, Wechsler-Memory-Scale, Benton-Test) Kein Hinweis für hirnorganische Störung. IQ = 105. Bei Fremdanregung arbeitet die Patientin bezüglich der konzentrativen Anspannungsfähigkeit quantitativ und qualitativ überdurchschnittlich gut.

Verlauf

Während des 4 wöchigen Klinikaufenthaltes (Januar 1973) trat unter Imipramin (150 mg/die) über 3 Wochen eine angedeutete, jedoch nur kurzfristige Aktivitätssteigerung auf, danach unverändert ausgeprägte Inaktivität und Passivität mit dem Eindruck leerer Selbstgenügsamkeit und Gleichgültigkeit. Klagsamkeit und Depressivität konnten zu keinem Zeitpunkt beobachtet werden. Gewichtszunahme um 2,7 kg. Kontrolluntersuchung der Patientin im Mai 1974 während einer stationären Behandlung in der Univ.-Hautklinik infolge Verschlechterung des Pemphigus vulgaris trotz der in der Zwischenzeit fortgeführten Corticoid- und ACTH-Medikation. Zu diesem Zeitpunkt zeigte die Patientin unverändert den geschilderten psychopathologischen Befund, nach Angaben des Ehemannes habe die Antriebsstörung zugenommen.

Zusammenfassung

Eine bei der Aufnahme 55jährige Hausfrau erkrankte im Alter von 50 Jahren an einem Pemphigus vulgaris, der eine kontinuierliche und anfänglich hochdosierte Corticoid- und ACTH-Therapie erforderlich machte. Etwa 3–4 Jahre nach Einsetzen dieser Therapie wurde die bis dahin unauffällige Patientin zunehmend antriebs- und interesselos, sie zeigte eine matte und dysphorische Verstimmung. Die gleichzeitig bestehende affektive Einengung und leere Selbstgenügsamkeit, die erloschene Libido und der Appetitverlust rechtfertigten die nosologische Ein-

ordnung in das *endokrine Psychosyndrom*. Die körperlichen Befunde waren wenig auffällig. Eine thymoleptisch-neuroleptische Therapie bewirkte nur eine kurzzeitige und minimale Besserung, war aber insgesamt erfolglos. Die eindeutig im Vordergrund der Symptomatik stehende schwere Antriebsstörung hält weiterhin an.

3. Diskussion

Vor dem Versuch, das soeben beschriebene psychopathologische Bild pathogenetisch abzuleiten, möchten wir zunächst die psychiatrische Rezeption der durch therapeutische Anwendung von ACTH und Corticoiden bedingten psychischen Veränderungen kurz streifen. Die anfänglich zahlreich berichteten klinischen Beobachtungen psychischer Nebenwirkungen wurden übersichtsmäßig 1957 von v. Zerssen [37 b] zusammengestellt. Zu diesem Zeitpunkt war der Höhepunkt des psychiatrischen Interesses an solchen Störungen im angelsächsischen Sprachraum bereits überschritten [4], obwohl die damit verknüpften Fragestellungen keineswegs als gelöst betrachtet werden konnten. Ganz im Gegenteil bot sich damals ein überaus uneinheitliches Bild der Interpretation dieser Nebenwirkungen. An erster Stelle stand die Meinung, daß die prämorbid Persönlichkeit entscheidend für die Art der sich manifestierenden Störung sei. Diese Auffassung mußte jedoch als Regel fallengelassen werden, nachdem gezeigt wurde, daß auch Patienten mit schweren psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte keine wesentlichen Veränderungen unter Corticoid-Medikation aufwiesen [18]. Weiterhin wurde als Erklärung für die häufig beobachteten leichteren psychischen Veränderungen eine Intensivierung von Triebspannungen angenommen [8]. „Vitalisierungseffekt“ [37 a] und „ready state“ (Bereitschaftszustand) [11] wollten ähnliches bezeichnen. Die Meinung, daß die psychischen Veränderungen Reaktionen auf Wandlungen im somatischen Befund der behandelten Krankheit seien, wurde eingeschränkt durch die Beobachtung, daß sich psychische Veränderungen bereits manifestierten, bevor objektive Veränderungen im somatischen Befund nachweisbar waren [27]. Man muß heute, wie vor 20 Jahren [25] zugestehen, daß noch keine ausreichende Erklärung für das Zustandekommen der psychischen Begleitwirkungen bei ACTH- und Corticoid-Therapie vorliegt. Einigkeit besteht zumindest darüber, daß die beobachteten Nebenwirkungen als pharmakogene Eigenwirkungen der betreffenden Substanzen auf das Gehirn zu verstehen sind. Fox u. Gifford [8] sahen 1953 aufgrund konstanter Appetit-, Schlaf- und motorischer Störungen den Angriffspunkt dieser Hormone im Hypothalamus und kamen damit heutigen Anschauungen nahe. Im gleichen Jahr wurden von Mirsky *et al.* [21] Tierversuche veröffentlicht, die den Einfluß von ACTH auf bedingtes Ausweich- bzw. Fluchtverhalten (avoidance behavior) beschrieben. Damit war ein experimentelles Modell geschaffen, das die weitere Entwicklung der Forschung auf diesem Gebiet bestimmen sollte und Anstoß zu einer Fülle von Untersuchungen über Hormone und Verhalten gab.

Entscheidende Fortschritte in histologischer und endokrinologischer Technik führten zu folgendem Bild neuroendokrinologischer Zusammenhänge: Nervales und innersekretorisches System bewirken integrativ die Aufrechterhaltung der Homöostase des Gesamtorganismus und können nicht als grundsätzlich voneinander getrennt angesehen werden. Nicht nur entwicklungsgeschichtliche Zusam-

menhänge dieser beiden Systeme [9], sondern auch funktionelle Analogien bzw. Homologien wurden am Beispiel der Neurosekretion zunächst für den Hypophysenhinterlappen, dann aber auch für Kerngebiete des Hypothalamus nachgewiesen [1]. Innersekretorische Organe sind dabei nicht nur untereinander durch Rückkoppelungsmechanismen (feed-back) verbunden, sondern weisen auch zum Zentralnervensystem geregelte Beziehungen auf. Als Regelzentralen müssen bestimmte Hypothalamusanteile angesehen werden [20,35], die wiederum in Beziehungen zu Affekten, Trieben und Antrieb stehen, so daß eine enge Nachbarschaft und Verflechtung zwischen vegetativ-endokrinen und Stimmungs- und Antriebszentralen resultiert.

Für die Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse wird angenommen, daß Dopamin die Freisetzung des ACTH-RF (RF = releasing factor) begünstigt, während Serotonin diese hemmen soll. Die beiden Neuro-Transmittersubstanzen Dopamin und Serotonin wären demnach dem RF übergeordnet, dessen genauer Produktionsort im Hypothalamus noch nicht feststeht. Für das Ausmaß seiner Bereitstellung sind die aus dem „milieu intern“ und aus der Umwelt des betroffenen Organismus kommenden Reize verantwortlich. Freigesetzt wird der ACTH-RF vermutlich in der *Eminentia mediana* (median eminence) und gelangt über die Portalgefäße in den Hypophysenvorderlappen, wo er seinerseits die Abgabe des ACTH in den Blutkreislauf bewirkt. Ein „short-loop feed back“ regelt die Beziehung zwischen ACTH und seinem RF. Die in der Folge freigesetzten NNR-Hormone sind einerseits mit dem ACTH, andererseits auch mit dem ACTH-RF rückgekoppelt, so daß hier ein doppelter feed-back zu übergeordneten Zentren (Hypophysenvorderlappen und Hypothalamus) besteht [17]. Darüberhinaus liegt außer diesen vertikalen Regelbeziehungen zusätzlich ein horizontaler intrahormonaler feed-back (auto-feed-back) vor. Diese sich überlagernden Rückkopplungsschleifen führen bei exogener Zufuhr eines durch dieses System gesteuerten Hormons zu einer solchen Komplexität von Gegenregulationen, daß sehr verschiedenartige und zum Teil entgegengesetzte Reaktionen zu erwarten sind. Die von Bleuler ins Zentrum seiner Überlegungen gestellten Wechselbeziehungen zwischen Endokrinium und Nervensystem finden so in der Lehre von den vegetativ-endokrinen Regulationen eine überzeugende Bestätigung.

Hinreichend lang wirkende funktionelle Beeinträchtigungen gehen in pathomorphologisch faßbare Veränderungen über. Auch die Hypophysenzellen-Morphologie deckte nach langdauernder ACTH- und Corticoid-Medikation faßbare organische Veränderungen auf, die in Form der Crookeschen Umwandlung (Degranulierung des Cytoplasmas und hyaline Umwandlung) jedoch reversibel sind [32]. In höher gelegenen hypothalamischen, limbischen und frontalen Gebieten konnten dagegen keine gesicherten Substratänderungen nachgewiesen werden. Hierzu muß allerdings bemerkt werden, daß systematische und umfassende Untersuchungen mit neueren Techniken noch nicht vorliegen. Umgekehrt konnten im Tierexperiment Reizungen limbischer Strukturen die Nebennierenrindenfunktion deutlich beeinflussen [19], so daß die Verknüpfung des limbischen Systems über hypothalamische Areale mit den inkretorischen Organen als gesichert angesehen werden kann. Auch sind Verbindungen der *Formatio reticularis* [15] und des Stirnhirns [22] zum Hypothalamus nachgewiesen, so daß diese Gebiete ebenfalls vegetativ-endokrine Funktionen beeinflussen können.

Psychische Veränderungen bei Hormontherapie lassen sich demnach als in die genannten Strukturen hinein wirkende primär endokrine Regulationsstörungen verstehen. Darüber hinaus müssen die in neuerer Zeit bekannt gewordenen Eigenwirkungen bestimmter Hormone auf das Gehirn in die Überlegungen zur Pathogenese einbezogen werden. Der Einfluß des ACTH auf bedingtes Fluchtverhalten bei Ratten im Sinne erleichterten Lernens und verzögerter Extinktion wurde nachgewiesen (Übersicht siehe bei [6]). Bei eingehenderen Untersuchungen wurde ein Fragment des ACTH-Moleküls, das ACTH 4—10, als kleinste im eben genannten Sinne wirksame Aminosäuresequenz ermittelt. Eine adrenocorticotrope Wirkung geht von diesem Fragment nicht mehr aus [7].

Weiterhin ließ sich durch Implantationsversuche zeigen, daß Corticoide einen dem ACTH entgegengesetzten Effekt auf konditioniertes Fluchtverhalten haben [3a]. Cortisonimplantationen in der *Formatio reticularis* haben eine noch stärkere Wirkung auf die Extinktion als solche in der *Eminentia mediana*, womit der *Formatio reticularis* ein ebenfalls entscheidender Platz für die Mitgestaltung motivationaler Vorgänge eingeräumt werden muß. Ähnliche Effekte wurden auch bei Implantationen in limbischen Strukturen erzielt [3b]. Negative Korrelationen nicht nur der Extinktion, sondern auch des Erwerbs konditionierter Reaktionen zum Plasma-Cortison-Spiegel konnten gleichfalls ermittelt werden [5], auch bestehen spezifische Wirkungen von Corticosteroiden und ACTH auf das Sensorium [13]. Das Gehirn mit Zwischenhirn, limbischem System und *Formatio reticularis* konnte somit eindeutig als „Zielorgan“ für ACTH und Corticosteroide erkannt werden. Die Beeinflussung bedingter Verhaltenreaktionen und damit motivationaler Vorgänge durch diese Hormone ist tierexperimentell gesichert [3c].

Danach überrascht es nicht, daß die durch ACTH- und Corticosteroid-Therapie ausgelösten funktionellen Störungen in den Regulationszentralen, die für Affekte, Emotionen und Antrieb von Bedeutung sind, sich als psychische Veränderungen manifestieren. Die Klinik der Endokrinopathien im weitesten Sinne belegt deren Vielfalt. Hier sei nur auf einige neuere Veröffentlichungen zu diesem Themenkreis hingewiesen [10, 12, 16, 24, 30, 33, 34]. Psychische Komplikationen bei mehrjähriger Dauermedikation mit ACTH und Corticoiden sind unseres Wissens in letzter Zeit psychiatrisch nicht mehr bearbeitet worden, obwohl sie in nicht unerheblichem Ausmaß aufzutreten scheinen, wenn man die schwedische Arbeit von Nielsen *et al.* [23] heranzieht, der bei einer Gruppe von 50 Patienten, die bis zu 12 Jahren mit Corticoiden behandelt wurden, über psychische Störungen in 24% der Fälle berichtet.

Die Symptomatik unserer Patientin ordnet sich ohne Schwierigkeit in das von Bleuler beschriebene endokrine Psychosyndrom ein, das durch dauernde oder vorübergehende Störungen der Stimmung, des Antriebs und der Einzeltriebe gekennzeichnet ist. Die Stimmungslage war überwiegend von leerer Selbstgenügsamkeit mit zeitweiligen dysphorischen Verstimmungen gekennzeichnet. Eigentliche Depressivität lag nicht vor. Die affektive Einengung kam einer Erstarrung gleich (Unfähigkeit zu lachen oder zu weinen). Die Reduktion des Antriebs mit allgemeiner Bewegungsarmut, Kontaktlosigkeit und Initiativeverlust war klinisch das hervorstechendste Symptom. Einzeltriebe wie Hunger und Sexualität waren dauerhaft herabgesetzt. Der Schlaf war gestört. Das Denken verlief schwunglos;

die intellektuelle Leistungsfähigkeit war aber, wie die Testergebnisse zeigen, in keiner Weise gestört, was Bleuler als charakteristisch für das endokrine Psychosyndrom ansieht. Wenn die Patientin ermuntert wurde, erzielte sie in konzentrativen Prüfungen sogar überdurchschnittliche Leistungen. Besonders aufgrund dieser Testergebnisse ließ sich eine gröbere organische Hirnschädigung ausschließen. Die fraglichen corticalen Atrophien könnten gut mit dem Bleulerschen Konzept vereinbart werden, müssen im Hinblick auf die bisherigen pathologisch-morphologischen Ergebnisse (s. o.) jedoch zurückhaltend beurteilt werden. Auch muß hier erwähnt werden, daß eine wesentliche Beeinflussung der Symptomatik durch eine thymoleptisch-neuroleptische Behandlung nicht beobachtet werden konnte. Bei vollständig erhaltenem und bei genügender Fremdanregung auch abrufbarem intellektuellem Leistungsvermögen, liegt hier eine psychische Störung vor, die ihren Schwerpunkt im Antrieb, in der Motivation und in der Willensbildung hat.

Bedenken wir einerseits die langjährige Corticosteroid- und ACTH-Behandlung, die auf eine nie sehr antriebsstarke Primärpersönlichkeit traf (Nachhilfe-Unterricht, zögernde Kontaktaufnahme in der Schule, nie große Motiviertheit zur Hausarbeit) und sehen andererseits die — wenn auch bisher nur überwiegend tierexperimentell — gewonnene Erkenntnis, daß Steroide und ACTH außer über regulationspathologische Phänomene auch spezifisch auf das Gehirn einwirken, indem sie durch Beeinflussung neuronaler Prozesse motiviertes Verhalten verändern, so scheinen uns Querverbindungen erlaubt.

Die anfänglich umrissenen klinischen Beobachtungen bei Steroid- oder ACTH-Therapie zeigten überwiegend aktivierende, vitalisierende, Antriebs- und Einzeltriebe steigernde Effekte, die sich unter dem Etikett „euphorisierend“ im Bewußtsein des Arztes gehalten haben und sich bis zu Verstimmungen, Erregungszuständen und paranoiden Psychosen steigern können. Die von uns beschriebene Patientin entspricht in ihrer passiv-avitalen und antriebslosen Verfassung dem Negativ dieser initialen Euphorie und Antriebssteigerung. Ihr psychopathologisches Bild läßt sich mit Selbach [31], der die Regulations-Pathologie und ihre psychischen und vegetativen Korrelationen ins Zentrum neuropsychiatrischer Grundlagenforschung stellte, als Folge einer „Regler-Ermüdung“ verstehen. Die bei dieser „Ermattung zentraler Regelfelder“ auftretenden klinischen und psychopathologischen Erscheinungen lassen sich in enge Beziehungen zu den Beschreibungen von Kraepelin („chronischer Schwächezustand“), Stertz („Senkung des allgemeinen Energieniveaus“) und Lopez Ibor („Asthenie“) bringen.

Wir möchten das langdauernde Einwirken exogener Störgrößen (ACTH und Corticoide) auf vegetativ-endokrine Regelzentren des Hypothalamus und auf andere spezifische Hirnareale (limbisches System, *Formatio reticularis* und Stirnhirn), deren Bedeutung für Antrieb und Motivation nicht mehr in Zweifel gezogen werden kann, als Ursache für die sich vornehmlich im Antriebsbereich manifestierende psychische Störung unserer Patientin ansehen. Auch Beobachtungen an Kranken mit Cushing-Syndrom zeigen, daß, nachdem die endokrine Hyperfunktion anfangs erregt und antreibt, sich im Laufe der Jahre die Aktivität erschöpft und trotz Überfunktion die gleichen Zustände von Apathie wie bei einer Unterfunktion des Hypophysenvorderlappens auftreten. Diese Umkehr von Aktivierung zu Inaktivierung war theoretisch auch nach jahrelanger Applikation von ACTH und Corticoiden zu erwarten. Die dargestellte Kasuistik weist eindring-

lich auf diesen Prozeß und das daraus resultierende „Erschöpfungssyndrom“ hin.

Literatur

1. Bargmann, W.: Die funktionelle Morphologie des endokrinen Regulationssystems. Hdb. allg. Pathologie, Bd. VIII/1, S. 1—106. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1971
2. Bleuler, M.: Endokrinologische Psychiatrie. Stuttgart: Thieme 1954
- 3a. Bohus, B.: Pituitary ACTH release and avoidance behavior of rats with cortisol implants in mesencephalic reticular formation and median eminence. *Neuroendocrinology* **3**, 355—365 (1968)
- 3b. Bohus, B.: Central nervous structures and the effect of ACTH and corticosteroids on avoidance behavior: A Study with intracerebral implantation of corticosteroids in the rat. *Progr. Brain Res.* **32**, 171—184 (1970)
- 3c. Bohus, B.: Pituitary-adrenal influence on avoidance and approach behavior of the rat. *Progr. Brain Res.* **39**, 407—420 (1973)
4. Cleghorn, R. A.: Steroid hormones in relation to neuropsychiatric disorders. In: *Hormones, brain function and behavior*, pp. 3—19. Hrsg.: H. Hoagland. New York: Academic Press 1957
5. van Delft, A. M. L.: The relation between pretreating plasma corticosterone levels and the acquisition of an avoidance response in the rat. *Progr. Brain Res.* **32**, 192—199 (1970)
6. De Wied, D.: Effect of peptide hormones on behavior. In: *Frontiers in neuroendocrinology*, pp. 97—140. Hrsg.: W. F. Ganong and L. Martini. London-Toronto: Oxford University Press 1969
7. De Wied, D., Witter, A., Lande, S.: Anterior pituitary peptides and avoidance acquisition of hypophysectomized rats. *Progr. Brain Res.* **32**, 213—220 (1970)
8. Fox, H. M., Gifford, S.: Psychological response to ACTH and cortisone. A preliminary theoretical formulation. *Psychosom. Med.* **15**, 614—631 (1953)
9. Gersch, M.: Neurohormone bei wirbellosen Tieren. *Zool. Anz., Suppl.* **22**, 40—76 (1959)
10. Glatzel, J., Penin, H.: Klinisch-elektroencephalographische Verlaufsuntersuchung einer Psychose nach hochdosierter ACTH-Medikation. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **209**, 365—377 (1967)
11. Goolker, O., Schein, J.: Psychic effects of ACTH and cortisone. *Psychosom. Med.* **15**, 589—614 (1953)
12. Haits, G.: Prednisolone-psychosis. *Folia psychiat. neurol. jap.* **20**, 269—273 (1966)
13. Henkin, R. J.: The effects of corticosteroids and ACTH on sensory systems. *Progr. Brain Res.* **32**, 270—294 (1970)
14. Hess, W. R.: Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems. Basel: Schwabe & Co. 1948
15. Hopf, A.: Allgemeine Morphologie der neurovegetativen Regulationen. Hdb. allg. Path., Bd. VIII/2, S. 201—284. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966
16. Höpker, W.: Dexamethason-Psychose. *Med. Welt* **1961**, 1213—1214
17. Kühnau, J.: Physiologie und Biochemie der endokrinen Regulationen und Korrelationen. Hdb. allg. Path., Bd. VIII/1, S. 107—244. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1971
18. Lewis, A., Fleming, J. J.: The psychiatric risk from corticotrophin and cortisone. *Lancet* **1954**, 383—386
19. Lissak, K., Endrőczy, E.: Die neuroendokrine Steuerung der Adaptationstätigkeit. Budapest: Akademia Kiado 1960
20. Mc Ewen, B., Weiss, J. M., Schwartz, L. S.: Uptake of corticosterone by rat brain and its concentration by certain limbic structures. *Brain Res.* **16**, 227—241 (1969)
21. Mirsky, J. A., Miller, R., Stein, M.: Relation of adrenocortical activity and adaptive behavior. *Psychosom. Med.* **15**, 574—588 (1953)
22. Nauta, W. I. H.: The problem of the frontal lobe: a reinterpretation. *J. psychiat. Res.* **8**, 167—187 (1971)
23. Nielsen, J. B., Drivsholm, A. A., Fischer, F., Brochner-Mortensen, K.: Long term treatment with corticosteroids in rheumatoid arthritis. (Over a period of 9 to 12 years). *Acta med. scand.* **173**, 177—183 (1962)
24. Pohl, Ö., Haits, G.: Über die Corticosteroid-Depression. *Nervenarzt* **37**, 406—410 (1966)

25. Quarton, G. C., Clark, M. D., Cobb, St., Bauer, W.: Mental disturbance associated with ACTH and cortisone: A review of explanatory hypotheses. *Medicine (Baltimore)* **34**, 13—50 (1955)
26. Reiss, M.: Welcoming address. In: Influence of hormones on the nervous system. Proceeding of the international society of psychoneuroendocrinology, Brooklyn, N. Y., June 22—25, 1970. Ed.: D. H. Ford. Basel-München-Paris-London-New York-Sydney: Karger 1971
27. Rome, H. P., Robinson, D. B.: Psychiatric conditions associated with metabolic, endocrine and nutritional disorders. In: American handbook of psychiatry, pp. 1260—1288. New York: Basic Books Inc. 1959
28. Roos, W.: Psychosen bei Cortisonbehandlung. *Med. Welt* **1965**, 2167—2171
29. Scharrer, B., Scharrer, E.: Neuroendocrinology. New York-London: Columbia University Press 1963
30. Schiffter, R.: Zur Problematik schizophrenieähnlicher Psychosen bei Hypophysenerkrankungen. *Psychiat. clin. (Basel)* **4**, 82—99 (1971)
31. Selbach, H.: Die endogene Depression als Regulationskrankheit. In: Das depressive Syndrom, S. 73—88. Hrsg.: H. Hippus u. H. Selbach. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1969
32. Siebenmann, R. E., Steiner, H., Uehlinger, E.: Die pathologische Morphologie der endokrinen Regulationsstörungen. *Hdb. allg. Path.*, Bd. VII/1, S. 245—525. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1971
33. Siegel, E., Nitschke, U.: Schizophreniformes Bild bei Hyperkortizismus. *Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.)* **20**, 388—393 (1968)
34. Steinbach, M.: Ein Beitrag zur Frage der psychischen Nebenwirkungen bei Cortisonapplikation. *Med. Welt* **1966**, 294—296
35. Steiner, F. A.: Neurotransmitter und Neuromodulatoren. Stuttgart: Thieme 1971
36. Stertz, G.: Über den Anteil des Zwischenhirns an der Symptombildung organischer Erkrankungen des Zentralnervensystems. Ein diagnostisch brauchbares Zwischenhirnsyndrom. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **117**, 630—665 (1931)
- 37a. Zerssen, D. v.: Beobachtungen über die psychischen Wirkungen kleiner Mengen des adrenocorticotropen Hypophysenhormons (ACTH). *Med. Diss.*, Hamburg 1954
- 37b. Zerssen, D. v.: Die psychischen Nebenwirkungen der Pharmakotrophie mit Hormonen des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems. *Psychosom. Med.* **3**, 172—180, 241—248 (1956/57); **4**, 1—10 (1957/58)

Dr. F. Hollatz
 Prof. Dr. W. Girke
 Psychiatrische und Neurologische
 Klinik der Freien Universität
 D-1000 Berlin 19
 Nußbaumallee 30—38