

Das endokrine Psychosyndrom im Langzeitverlauf

II. Langfristige Katamnesen von Kranken mit Cushing-Syndrom nach Behandlung

H. Kind und J. Kern

Psychiatrische Universitäts-Poliklinik, Kantonsspital Zürich (Direktor: Prof. Dr. H. Kind)

The Endocrine Psychosyndrome in the Long Term

II. A Catamnestic Reexamination after Treatment of Patients Suffering from Cushing's Syndrome

Summary. Twelve patients with Cushing's syndrome (11 females, 1 male) who were examined for psychopathologic alterations in the course of the endocrine disease during the years 1960/61, were reexamined in 1976 regarding psychiatric sequelae after treatment. Ten patients had been treated by adrenalectomy, one patient by radiotherapy of the hypophysis, and one patient had refused any treatment. The average lapse of time from operation to reexamination or death (five patients) was $15\frac{2}{3}$ years. In seven patients it had been possible to stop completely the excessive production of adrenal hormones. Correspondingly the long-term result was favorable, with complete recovery of the ability to work. The previous symptoms of the endocrine psychosyndrome disappeared almost completely. There was no permanent alteration of personality and the vital dependence on hormonal substitution was well tolerated. In four of the five patients with an unfavorable course of the disease it had not been possible to stop the excessive production of adrenal hormones. These patients became increasingly invalid and had to be cared for. Symptoms of chronic organic brain syndrome developed. In contrast to the course of panhypopituitarism where nonspecific personality factors are of considerable importance, in Cushing's syndrome the long-term prognosis depends entirely on the successful stoppage of the overproduction of adrenal hormones. The artificial substitution is not necessarily a disadvantage for the psychic functioning of the patient.

Key words: Cushing's syndrome - Endocrine psychosyndrome - Adrenalectomy - Results of therapy - Long-term prognosis.

Zusammenfassung. 12 Probanden (11 Frauen und 1 Mann) mit Cushing-Syndrom, die 1960/61 eingehend psychiatrisch untersucht worden sind, wurden im Jahre 1976 bezüglich psychischer Befunde nach der Behandlung des Cushing-Syndroms nachuntersucht. 10 Probanden wurden mit Adrenalektomie behandelt, 1 Probandin nur mit Radiotherapie der Hypophyse und 1 Probandin hat jede Behandlung verweigert. Die Beobachtungsdauer vom Zeitpunkt der Behandlung bis zur Nachuntersuchung oder bis zum Tod (5 Probanden) beträgt im Mittel $15\frac{2}{3}$ Jahre. Bei 7 Probanden gelang es, die überschießende Hormonproduktion der Nebennierenrinde zu beseitigen. Entsprechend war der weitere Verlauf günstig mit völliger Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit. Die Erscheinungen des endokrinen Psychosyndroms bildeten sich weitgehend zurück. Eine dauernde Veränderung der Persönlichkeit wurde nicht beobachtet und die vitale Abhängigkeit von der hormonalen Substitution wurde gut ertragen. Bei 4 von 5 Probanden mit ungünstigem Verlauf war es nicht gelungen, die Nebennierenrindenhormonproduktion zu normalisieren. Im Laufe weniger Jahre kam es zur Invalidität und Pflegebedürftigkeit. Es bildete sich ein mehr oder weniger deutliches organisches Psychosyndrom aus. Im Gegensatz zum Langzeitverlauf der Hypophyseninsuffizienz, wo unspezifische Persönlichkeitsfaktoren einen wichtigen Einfluß haben, hängt beim Cushing-Syndrom die Spätprognose ganz überwiegend von der erfolgreichen Beseitigung der pathologischen Produktion von NNR-Hormonen ab. Die künstliche Substitution bedeutet in bezug auf das seelische Leben nicht notwendigerweise einen Nachteil.

Schlüsselwörter: Cushing-Syndrom – Endokrines Psychosyndrom – Adrenalektomie – Therapieerfolg – Spätprognose.

1. Einleitung

Im ersten Teil dieser Publikation (siehe diese Zeitschrift, S. 39—47) wurden von H. Kind und J. Morf die Ergebnisse einer Nachuntersuchung von 12 Kranken beschrieben, die an Hypophysenvorderlappeninsuffizienz litten. Sie waren während 16—22 (im Mittel 18) Jahren mit hormonaler Substitution behandelt worden. Alle hatten vor Beginn dieser Substitution neben den körperlichen Ausfallerscheinungen ein endokrines Psychosyndrom mit Störungen der Antriebshaftigkeit und dauerhaften oder plötzlich aufbrechenden Veränderungen der Grundstimmung erkennen lassen. Bei der Nachuntersuchung zeigte sich, daß die Chance der Rückbildung der psychischen Störungen nicht einfach von Dauer und Schwere der unbehandelten Endokrinopathie und der adäquaten Substitution abhing, sondern, auch von unspezifischen Persönlichkeitsfaktoren, wie dem Alter im Zeitpunkt der Erkrankung, der seelischen Differenzierung und der Qualität der zwischenmenschlichen Beziehungen.

Es bot sich Gelegenheit bei Patienten, die an Cushing-Syndrom litten, ebenfalls langfristige den Verlauf der endokrinen bedingten psychischen Störungen zu verfolgen und die Faktoren zu analysieren, welche die Heilung begünstigen oder behindern.

2. Untersuchungsgut

1961 hat R. Furger aus unserer Poliklinik die psychiatrischen Befunde bei 13 Kranken mit Cushing-Syndrom publiziert. Es handelte sich um Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Zürich (damaliger Direktor Prof. P. H. Rossier). Über die somatischen Befunde von 10 Patienten haben A. Labhart, E. R. Froesch und W. Ziegler 1959 berichtet. Diese 13 Probanden bilden das Ausgangskollektiv unserer katamnästischen Nachprüfung, ferner eine Kranke, die von Furger zwar 1960 noch untersucht, jedoch nicht mehr in die Publikation aufgenommen worden ist. Die im folgenden verwendete Nummerierung der Probanden ist die gleiche wie in der Arbeit von Furger. Die eben erwähnte zusätzliche Kranke wird als Nummer 14 bezeichnet.

Von diesen 14 Probanden der Ausgangsgruppe konnten 12 in die Katamnese aufgenommen werden. Von 2 Probanden (Nr. 6 und 11) waren die früheren Akten nicht mehr auffindbar, so daß auf eine Katamnese verzichtet werden mußte. Über den weiteren Verlauf ist in diesen beiden Fällen nichts bekannt. Mit Ausnahme eines Probanden (Nr. 9) bestand die ganze Nachuntersuchungsgruppe aus Frauen. Im Zeitpunkt der Nachuntersuchung im Jahre 1976 waren 7 der 12 Probanden noch am Leben (Nr. 1, 3, 4, 7, 10, 12, 14). Mit einer Ausnahme (Nr. 14) wurden alle zu Hause aufgesucht und dort eingehend exploriert. Wo immer möglich wurde auch mit den Angehörigen gesprochen, um zusätzliche Informationen zu erhalten. Eine körperliche Untersuchung wurde nicht vorgenommen, hingegen alle früheren Krankengeschichten beigezogen und Auskünfte der behandelnden Ärzte über deren Beobachtungen eingeholt. Zur Abschätzung amnestischer Störungen wurde wie bei der Gruppe der Kranken mit Hypophyseninsuffizienz der von Kind (1973) und Müller publizierte Bildertest verwendet.

Von den 12 in die Katamnese einbezogenen Probanden sind in der Zwischenzeit 5 gestorben (Nr. 2, 5, 8, 9, 13). In 3 Fällen (Nr. 8, 9, 13) wurden die nächsten Angehörigen über den Verlauf seit der Behandlung des Cushing-Syndroms befragt und die vorhandenen Krankengeschichten konsultiert. 2 Probanden (Nr. 2, 5) sind weniger als ein Jahr nach der ersten psychiatrischen Untersuchung, die 1959 bzw. 1960 stattfand, gestorben. Angesichts des großen zeitlichen Abstandes wurde auf eine Kontaktaufnahme mit den Angehörigen verzichtet.

3. Die psychiatrischen Befunde im unbehandelten Zustand

Im Zeitpunkt der Erkrankung waren die 12 Probanden zwischen 10 und 48 Jahre alt bei einem Mittel von $32\frac{1}{3}$ Jahren. Nur 2 Probanden waren weniger als 20jährig. Die Krankheitsdauer bis zum ersten operativen Eingriff bzw. bis zum Tod (Probandin Nr. 5 hatte Operation verweigert) betrug im Durchschnitt $3\frac{1}{2}$ Jahre mit einer Schwankung von $\frac{1}{2}$ Jahr bis 9 Jahre.

Von Furger sind bei den unbehandelten Cushing-Kranken ganz besonders Stimmungsverschiebungen beobachtet worden und zwar überwiegend in depressiver Richtung mit einem gequält dysphorischen Charakter. Nur einmal wurde eine konstant flach euphorische Stimmung angegeben. Häufiger als eine anhaltend depressive Grundstimmung wurden plötzlich aufbrechende, stunden- bis tagelange Verstimmungen mit allgemein erhöhter affektiver Ansprechbarkeit in traurig-verzweifelter oder gereizt-gehässiger Richtung von den Probanden mitgeteilt. Parallel zur depressiven Stimmung ging meist eine Verminderung des Antriebes, bei 3 Probanden aber zeitweise abgelöst durch Zustände dranghaft rastloser Unruhe. Im Gegensatz zu den Kranken mit Hypophyseninsuffizienz führte die Antriebsverminderung nur in einem Fall (Nr. 2) zu stärkerer Verwahrlosung.

Einzeltriebe wie Appetit, Durst, Schlafbedürfnis, Sexualität waren bei den meisten Probanden in der einen oder anderen Weise verändert. Sehr oft wurde erhöhter Durst angegeben, während der Appetit uneinheitlich betroffen war mit Wechsel zwischen Phasen von Appetitlosigkeit und plötzlich einschließendem Hunger, wobei zum Teil bizarre Gelüste dranghaft auftraten. Libido und Orgasmusfähigkeit waren mehrheitlich herabgesetzt bis erloschen, in 3 Fällen aber auch als einschließendes Triebbedürfnis quälend gesteigert. Vereinzelt kam es auch zu ungewohnter Steigerung aggressiver Tendenzen mit dem Bedürfnis dreinzuschlagen und zu zerstören, und eine Probandin (Nr. 4) hielt sich aus ihr unerklärlichen Gründen, aus einem elementaren Bedürfnis heraus, oft stundenlang im Keller versteckt.

Die bereits erwähnte erhöhte affektive Ansprechbarkeit gab Anlaß zur Überempfindlichkeit. Wegen Kleinigkeiten konnten die Probanden weinen oder ärgerlich aufbrausen, um sich rasch wieder zu beruhigen. Einige mieden Kino, Theater oder den Gottesdienst, weil sie übermäßig gerührt wurden, was sie selbst als übertrieben empfanden.

Bei 6 von 14 Probanden fanden sich leichte mnestische Störungen unter dem Bild von verlangsamter Auffassung, beeinträchtigter Merkfähigkeit beim Zahlennachsprechen und Wiedergeben einer Kurzfabel, sowie subjektiv empfundener Vergeßlichkeit.

Mehrere Probanden gaben Entfremdungsgefühle an. Sie empfanden die eingetretenen Veränderungen nicht als zu ihrer Persönlichkeit gehörig, durch irgend etwas Fremdes herbeigeführt. Fast alle Probanden erlebten die Zeit der Krankheit als qualvoll, wobei ganz besonders die äußere Verunstaltung empfunden wurde. Aber auch die depressiven Verstimmungen, die Vergeßlichkeit, die Schlafstörungen und das Erlöschen der Sexualität bedeuteten meistens ein schweres Leiden. Trotzdem blieben aber die sozialen Auswirkungen bei den meisten Probanden in erträglichem Rahmen. 12 Probanden haben bis zur Hospitalisation in Beruf oder Haushalt gearbeitet, freilich oft mit deutlich herabgesetzter Leistung. Antriebsverminderung, Vergeßlichkeit und Konzentrationsschwäche waren vor allem für den Leistungsabfall verantwortlich. Der einzige männliche Proband (Nr. 9) ist wegen der hochgradigen Muskelschwäche monatelang arbeitsunfähig gewesen. Eine Probandin (Nr. 2) vernachlässigte den Haushalt bis zur Verwahrlosung. In der Mehrzahl der Fälle bedeuteten die seelischen Veränderungen der Probanden für die Angehörigen eine deutliche, in 2 Fällen wegen Streitsucht und launischer Verstimmung eine schwere Belastung.

Eigentliche Psychosen im Zusammenhang mit der Endokrinopathie wurden nicht beobachtet. Probandin Nr. 2 entwickelte eine schwere Beeinträchtigungshaltung und mußte einmal wegen eines wenige Tage dauernden Erregungszustandes, ein anderes Mal wegen eines Suizidversuches hospitalisiert werden. Die Probandin Nr. 6 machte am Beginn der Cushing-Erkrankung eine monatelang dauernde Zeit paranoider Einstellung durch, wobei sie glaubte, die Leute auf der Straße sprächen über sie und lachten sie aus.

4. Die Behandlung des Cushing-Syndroms

Bei den meisten Probanden wurde eine totale Adrenalektomie ausgeführt, seltener eine Hypophysenbestrahlung, manchmal kombinierte Eingriffe an Nebennieren und Hypophyse. Die nachfolgende Tabelle 1 gibt darüber Auskunft. Nur eine Probandin (Nr. 5) hat einen Eingriff verweigert und ist etwas mehr als ein halbes Jahr nach der Diagnose, nach ca. dreijähriger Krankheitsdauer gestorben.

Alle Probanden mit vollständiger Entfernung der Nebennieren benötigten eine Substitution mit Cortison, in der Regel 25 mg täglich, ausnahmsweise nur 12,5 mg oder aber 37,5 mg, dazu die Hälfte der Probanden Fluorcortisol 0,1—0,2 mg. Die Probandin Nr. 3 hatte ein leichtes, aber doch deutliches Cushing-Syndrom bei Nebennierenrindenhyperplasie. Es wurde nur die Hypophyse bestrahlt, worauf die Symptome sich zurückbildeten, ohne daß eine Substitution notwendig wurde. Probandin Nr. 13 erlitt bald ein Recidiv, in dem anscheinend aktives NNR-Gewebe zurückgeblieben ist. Eine Substitution mit Cortison ist deshalb nur vorübergehend notwendig gewesen. Auch eine anschließende Hypophysektomie konnte das Cushing-Syndrom nicht beseitigen, hingegen sind jetzt noch Erscheinungen einer Hypothyreose dazugekommen, die vorübergehend substituiert wurden. Probandin Nr. 10, die wegen eines Adenoms nur einseitig adrenaletomiert worden ist, benötigt trotzdem dauernd eine Substitution mit Prednison, weil offenbar die andere Nebennierenrinde atrophisch ist. Der einzige Mann (Nr. 9) und die Probandin Nr. 1 haben postoperativ vorübergehend zur Anregung der Libido mit Erfolg Testosteroninjektionen erhalten.

Die Beobachtungsdauer seit der ersten Behandlung des Cushing-Syndroms betrug bei den 11 Probanden, die sich überhaupt einer Therapie unterzogen, im Durchschnitt $15\frac{1}{3}$ Jahre (siehe Tabelle 1). Die Beobachtungszeiten waren also lange genug, um eine stabile gesundheitliche und soziale Anpassung an die neue hormonale Situation zu erlauben.

Tabelle 1

Probanden-nummer	Diagnose	Alter bei Erkrankung in Jahren	Krankheitsdauer bis zur Behandlung in Jahren oder bis Tod	Therapie	Beobachtungs-dauer seit Behandlung bis Nachuntersuchung oder Tod in Jahren
1	NNR-Hyperplasie	34	4	totale Adrenalektomie	18
2	NNR-Hyperplasie	37	6	Adrenalektomie li 43j. re 44j.	1½ gest. 45j.
3	NNR-Hyperplasie	24	1	Hypophysenbestrahlung	17
4	NNR-Hyperplasie	45	½	subtotale Adrenalektomie	21
5	NNR-Adenom re	48	3	Therapie verweigert	gest. 51j.
7	NNR-Hyperplasie	33	3	totale Adrenalektomie	17
8	NNR-Hyperplasie	35	4	totale Adrenalektomie	10 gest. 49j.
9	NNR-Hyperplasie	43	1½	totale Adrenalektomie	13 gest. 57j.
10	NNR-Adenom re	33	9	Adrenalektomie rechts	19
12	NNR-Hyperplasie	10, bei Rezidiv 22	½ bzw. 1	Hypophysenbestrahlung 10 und 23j. totale Adrenalektomie 23j.	32
13	NNR-Hyperplasie	35	1	totale Adrenalektomie 36j. Hypophysektomie 39j.	9 gest. 45j.
14	NNR-Hyperplasie	11	9	totale Adrenalektomie. Wegen Hypophysenadenom 29j. Hypophysektomie	15

Die Probanden Nr. 6 und 11 konnten nicht mehr aufgefunden werden.

5. Die Ergebnisse der Nachuntersuchung

Von den ursprünglich 14 Probanden konnten 12 in die Nachuntersuchung einbezogen werden. 5 dieser 12 Probanden sind im Laufe der Beobachtungszeit gestorben. Die Todesursachen waren: bei Nr. 2 und 8 wahrscheinlich eine Addisonkrise; bei Nr. 5 eine Apoplexie; bei Nr. 9 eine aneurysmatische Hirnblutung, und bei 13 nach langer Leidenszeit mit völliger Invalidisierung und

Pflegebedürftigkeit wahrscheinlich eine Pneumonie. Diese 5 Probanden waren im Zeitpunkt des Todes zwischen 45 und 57 Jahren alt bei einem Mittel von 49 Jahren. Die Überlebenszeit nach der ersten operativen bzw. Radiotherapie betrug bei Nr. 2 2 Jahre, bei Nr. 8 und 13 10 Jahre und bei Nr. 9 13 Jahre. Probandin Nr. 5 hatte eine Therapie verweigert.

Das Alter der im Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch lebenden Probanden variierte von 35 bis 66 Jahren, mit einem Durchschnitt von 50 Jahren.

Die 12 in die Nachuntersuchung einbezogenen Probanden lassen sich in eine Gruppe mit günstigem und in eine Gruppe mit ungünstigem Verlauf unterteilen.

A. Probanden mit günstigem Verlauf

Es gehören dazu die 7 Probanden Nr. 1, 3, 4, 9, 10, 12, 14. Im körperlichen Bereich ist diese Gruppe dadurch charakterisiert, daß die Behandlung, sei es Adrenalektomie oder Hypophysenbestrahlung, die überschießende Hormonproduktion völlig beseitigt hat. Probandin 12, die 10jährig erstmals erkrankt ist, wurde zuerst mit Radiotherapie der Hypophyse behandelt, was zu einer raschen Rückbildung der NNR-Überfunktion führte, jedoch einen Wachstumsstillstand bewirkte. 21jährig erlitt sie ein Rezidiv des Cushing-Syndroms. Zunächst wurde nochmals die Hypophyse bestrahlt, wegen ungenügender Wirkung aber die Adrenalektomie durchgeführt, als die Probandin 23jährig war. Seither sind 20 Jahre vergangen und die Probandin war immer erwerbstätig und unabhängig.

Alle Probanden dieser Gruppe konnten ihre frühere berufliche Tätigkeit wieder aufnehmen. Probandin 14 hat nach der Adrenalektomie eine Lehre als Krankenschwester gemacht und anschließend den Beruf voll ausgeübt. Die Todesursache (aneurysmatische Hirnblutung) des einzigen verstorbenen Probanden (Nr. 9) dieser Gruppe stand wahrscheinlich nicht im Zusammenhang mit dem früheren Cushing-Syndrom.

Die von Furger auf der Höhe der Krankheit beobachtete depressiv-gequälte Dauerverstimmung hat sich bei allen Probanden normalisiert. Sie empfinden sich jetzt als überwiegend ausgeglichen, wobei allerdings in einzelnen Fällen (Probandin 3, 12) eine erhöhte Verstimbarkeit vorhanden ist mit Neigung zu depressiven Reaktionen, die jedoch das Gesamtbefinden nicht nachhaltig stören.

Sehr bemerkenswert ist der Verlauf der *Stimmungsveränderungen* bei Probandin 10. Sie hat mit 18 und 26 Jahren je eine mehrmonatige Depression von endogenem Gepräge durchgemacht, allerdings ohne spezialärztliche Behandlung. Die ersten Symptome des Cushing-Syndroms sind im Alter von 31 Jahren aufgetreten, wurden damals aber noch nicht als solche diagnostiziert. 32jährig erlitt sie die dritte schwere Depression, die jetzt stationär mit Elektrokrämpfen behandelt wurde. In den folgenden 10 Jahren entwickelte sich das Cushing-Syndrom zum Vollbild mit chronisch apatisch-depressiv bedrückter Stimmung. Trotzdem war sie aber arbeitsfähig. In den fast 20 Jahren seit der Adrenalektomie war die Probandin nie mehr depressiv trotz schwieriger Lebensumstände. Die bei der Nachuntersuchung 61jährige Probandin wirkt ausgeglichen und zufrieden, sie ist körperlich und geistig aktiv.

Die während der Erkrankung veränderten *Einzeltriebe wie Hunger, Durst, Sexualität, Schlafbedürfnis* normalisierten sich bei diesen Probanden zum größten Teil. Probandin Nr. 4 hatte während der Krankheit ausgesprochene Gelüste nach Süßem, nach der Adrenalektomie nach Salzigem. Der einschließende Heißhunger bei mangelndem Sättigungsgefühl war aber verschwunden. Auch der im Laufe des Cushing-Syndroms oft stark erhöhte Durst hatte sich bei diesen Probanden ganz normalisiert. Libido und Orgasmusfähigkeit, die bei der Mehrzahl der Probanden während der Erkrankung vermindert waren, blieben nach der Behandlung bei Nr. 1 und 3 reduziert. Der einzige Mann der Gruppe, Nr. 9, wurde im Laufe des Cushing-Syndroms impotent. Er blieb es weitgehend auch nach der Adrenalektomie trotz vorübergehenden Testosteroninjektionen. Bei der Autopsie fand sich eine ausgeprägte Hodenatrophie beidseits. Probandin Nr. 4 und 10 hatten auf der Höhe der Erkrankung ein oft quälend gesteigertes sexuelles Verlangen, das sich postoperativ rasch normalisierte. Probandin Nr. 12 und 14 waren zur Zeit des Cushing-Syndroms noch vor der Pubertät. Beide blieben später in ihren erotischen Beziehungen gehemmt, wobei wohl auch der Kleinwuchs mitspielte. Probandin 14 hatte eine längere Bekanntschaft, die zur Heirat hätte führen können, jedoch nach der Hypophysenoperation abgebrochen wurde. Das während der Erkrankung bei einzelnen Probanden (Nr. 1, 9, 14) erhöhte Schlafbedürfnis normalisierte sich später wieder, Proband 9 war oft tagelang dösend im Bett liegen geblieben, wobei allerdings die schwere Muskelschwäche wesentlich dazu beitrug. Nach der Adrenalektomie ging er wieder regelmäßig seinem früheren, körperlich eher anstrengenden Beruf nach.

Von den 7 Probanden dieser Gruppe hatten während der Erkrankung zwei (Nr. 4 und 10) subjektiv unter *Vergeßlichkeit und Konzentrationsschwäche* gelitten. Diese Beschwerden haben sich nach der Operation wieder verloren. Alle 6 noch lebenden Probanden haben bei der Nachuntersuchung keine Behinderung der mnestischen Funktionen erkennen lassen. Auch die älteste Probandin (Nr. 4), 66jährig, läßt im Gespräch keine Beeinträchtigung der mnestischen Funktionen erkennen und erinnert im Bildertest 7 von 10 Tafeln korrekt, was ihrer Altersgruppe entspricht. Jedoch ist sie recht redselig, weitschweifig, verliert sich gern in Nebensächlichkeiten, so daß doch der Eindruck einer leichten psychoorganischen Veränderung entsteht.

Alle Probanden haben sich rasch an die regelmäßige Tabletteneinnahme gewöhnt und diese Abhängigkeit nicht mehr als behindernd empfunden. In keinem Fall hat der postoperative Verlauf eine affektive Abflachung oder Verarmung des seelischen Lebens erkennen lassen, jedoch war die früher erhöhte affektive Ansprechbarkeit wieder normalisiert. Die sozialen Beziehungen und die Interessen der Probanden sind postoperativ vielseitig und differenziert. Rückblickend sehen sie in der Erkrankung ein schweres Erlebnis, das sie erfolgreich überwunden haben, und das bei manchen als Anlaß zur Vertiefung der Persönlichkeit aufgefaßt wurde. Bei Proband 9 blieb allerdings die Impotenz ein Problem, umsomehr als Eifersuchtsideen und eine etwas mißtrauische Einstellung seiner Frau gegenüber damit verbunden waren.

Die beiden schon in der Kindheit erkrankten Probanden Nr. 12 und 14 wurden in ihrer Persönlichkeitsentwicklung wohl am stärksten betroffen, weil die Krankheit und ihre Dauerfolgen die Lebensmöglichkeiten doch empfindlich

behinderten. Die verzögerte Reifung mit den infantilen Wesenszügen zur Zeit der Erkrankung ist jetzt aber völlig ausgeglichen. Sie haben erwachsene Interessen und sind voll berufstätig, blieben aber im erotisch-sexuellen Bereich gehemmt.

Probandin 14 erkrankte 28jährig, 8 Jahre nach der Adrenalektomie an einem intra- und suprasellären Hypophysenadenom, das operativ subtotal reseziert wurde, aber rezidierte, so daß 3 Jahre später eine transsphenoidale Hypophys-ektomie angeschlossen werden mußte. Die Probandin hat zwar seither ihren Beruf als Krankenschwester wieder aufgenommen, leidet aber unter stark erhöhter Ermüdbarkeit, eigentlichen Erschöpfungszuständen und häufigen depressiven Verstimmungen. Die NNR-Substitution wurde mit Schilddrüsenhormon ergänzt, die mnestischen Funktionen sind nicht beeinträchtigt. Im ganzen hat die Hypophysektomie zu einer zusätzlichen Belastung geführt, welche nicht mehr in gleicher Weise wie die Adrenalektomie kompensiert werden konnte. Die Probandin leidet unter ihrem Zustand und fühlt sich im Beruf überfordert.

In körperlicher Hinsicht hat sich die äußere Entstellung nach der erfolgreichen Behandlung bei allen Probanden rasch zurückgebildet. Von den Beschwerden blieben aber bei den Probanden 1, 9, 12 Rückenschmerzen, die von Zeit zu Zeit Behandlung notwendig machten, bei Nr. 12 aber auch eine deutliche Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit bedeuteten. Die Probanden 3, 4 und 12 zeigen auch heute noch eine starke, zum Teil fast negroide Pigmentierung an den belichteten Hautstellen.

B. Probanden mit ungünstigem Verlauf

Es gehören dazu die 5 Probanden Nr. 2, 5, 7, 8, 13. Im Zeitpunkt der Nachuntersuchung sind 4 von ihnen gestorben, nur Probandin Nr. 7 konnte persönlich exploriert werden. Probandin Nr. 5 verweigerte eine Operation und starb nach etwa dreijährigem Krankheitsverlauf. Bei 3 Probanden (Nr. 2, 7, 13) scheint die vollständige Entfernung des überaktiven Nebennierenrindengewebes nicht gelungen zu sein.

Bei Probandin Nr. 2 hatte weder die zweizeitig vorgenommene Adrenalektomie noch die anschließende Radiotherapie der Hypophyse den ungünstigen Verlauf beeinflussen können. Sie ist im Zusammenhang mit dem Cushing-Syndrom bei schon prämorbid psychopathisch-debiler Persönlichkeit völlig antriebslos und depressiv geworden, so daß eine psychiatrische Hospitalisierung notwendig war. Ein halbes Jahr nach der Hypophysenspickung mit radioaktivem Material starb sie in einer Addisonkrise.

Die einzige noch lebende Probandin (Nr. 7) dieser Gruppe ist jetzt 53jährig. Im 36. Altersjahr war nach etwas mehr als zweijährigem Krankheitsverlauf die Diagnose gestellt und die bilaterale Adrenalektomie ausgeführt worden. Darauf besserten sich die schweren Antriebsstörungen, in welchen die Probandin plötzlich völlig teilnahmslos herumsitzen oder liegen konnte. Auch die erhöhte affektive Ansprechbarkeit normalisierte sich, ebenso wie der stark gesteigerte, oft anfallsweise auftretende Heißhunger und das starke Durstgefühl. Schon bald nahm die Probandin aber wieder an Gewicht zu. Es entwickelte sich eine labile

Hypertonie, sie litt unter allerlei körperlichen Beschwerden wie häufigen Bauchkrämpfen, Schwindel und erhöhter Ermüdbarkeit. 5 Jahre nach der Adrenalektomie wurde der Verdacht auf ein Rezidiv des Cushing-Syndroms ausgesprochen. In der Folge entzog sich die Probandin aber weiteren Abklärungen. Bei der jetzigen Nachuntersuchung bestand aspektmäßig weiterhin dieser Verdacht. Die Probandin hatte die frühere Berufsarbeit schon lange aufgegeben, wirkte in der Stimmung bedrückt und apathisch. Ihr Lebenskreis hatte sich auf den kleinen Haushalt und etwas Handarbeiten eingeengt. Durst und Appetit waren weiterhin erhöht, die Libido völlig erloschen, das Schlafbedürfnis doch auffällig groß. Sowohl subjektiv wie bei der speziellen Prüfung zeigte sich eine deutliche Gedächtnis- und Konzentrationsschwäche. Die Substitution mit Cortison hatte die Probandin nur unregelmäßig eingenommen.

Auch bei den beiden restlichen Probanden dieser Gruppe (Nr. 8, 13) besserte sich das Befinden postoperativ nur vorübergehend. Bei Nr. 8 stellten sich schwere depressive Verstimmungen ein mit Antriebslosigkeit, so daß die Probandin auch tagsüber häufig im Bett lag. Wahrscheinlich nahm die Probandin die Cortison-tabletten nur unregelmäßig. Mehrmals hat sie eigentliche Addisonkrisen durchgemacht. Aussehen und Gewicht hatten sich aber postoperativ nur wenig normalisiert. Das schon auf der Höhe des Cushing-Syndroms reduzierte Gedächtnis war nach Angaben des Mannes im letzten Lebensjahr auffallend schlecht. Die Probandin war die letzten Jahre weitgehend invalid. Ähnliches gilt für Probandin Nr. 13. Bei ihr war es trotz nachträglicher Hypophysektomie zu einem Rezidiv des Cushing-Syndroms gekommen mit schweren Skelettveränderungen, welche die Probandin invalid machten. Sie blieb auch affektiv reizbar und empfindlich, der Schlaf war dauernd stark gestört, der Durst erhöht. In den letzten Jahren habe auch das Gedächtnis nachgelassen. Im ganzen habe die Probandin ihre schwere Krankheit aber gefaßt ertragen.

9. Diskussion

Das weitere Schicksal von Kranken mit Cushing-Syndrom entscheidet sich weitgehend an der Frage, ob es gelingt, die überschießende Produktion von Nebennierenrindenhormonen zu beseitigen. Dort, wo dies der Fall ist, stellt sich mit adäquater Substitution ein neues Gleichgewicht ein, das Wohlbefinden und Arbeitsfähigkeit garantiert, vorausgesetzt, daß nicht sekundär Veränderungen wie Hypertonie und/oder Osteoporose mit ihren Folgen das Befinden nachhaltig stören. Die Einschränkung im Lebensgenuß bleibt gering, und die Abhängigkeit von der lebenswichtigen Tabletteneinnahme wird regelmäßig gut ertragen. Im Gegensatz zur Hypophyseninsuffizienz spielen die prämorbidie Persönlichkeit und die sozialen Beziehungen der Probanden für den Verlauf auf lange Sicht eine geringe Rolle. Sie werden beim Cushing-Syndrom dort bedeutsam, wo aus Gründen der Persönlichkeit die Operation verweigert wird (Probandin Nr. 5) oder sie psychopathologisch so auffällig ist (Probandin Nr. 2), daß die nach der Behandlung notwendige Umstellung und sorgfältige Anpassung an die neuen Lebensumstände nicht mehr vollzogen werden kann.

Natürlich sind die Unterschiede im Ablauf des Cushing-Syndroms und der Hypophyseninsuffizienz enorm und damit auch die Rückwirkungen auf den psychologischen Bereich: Hier ein meist ziemlich akutes Geschehen mit sichtbaren Veränderungen und auch der Umgebung verständlichem Kranksein; dann dramatischer Höhepunkt mit einer großen Operation und meist rascher Rückbildung der Symptome. Dort ein oft schleichender Beginn mit jahrelangem Verlauf, bevor überhaupt der Zustand als Krankheit richtig diagnostiziert wird. Dadurch Entwicklung und Fixierung von Fehlhaltungen, die den bisherigen Lebensrhythmus nachhaltig beeinträchtigen. Nach der ärztlichen Diagnose folgt die Einstellung auf eine Substitution, deren Sinn vom Kranken nicht immer klar eingesehen wird, weil die Konsequenzen einer Mißachtung viel langsamer und weniger dramatisch zu spüren sind als nach der Adrenalektomie. So kommt es, daß der weitere Verlauf bei der Hypophyseninsuffizienz viel stärker von der intellektuellen Einsicht und dem Differenzierungsgrad der betroffenen Persönlichkeit abhängt als beim Cushing-Syndrom. Ob daneben auch noch eine Rolle spielt, daß bei der Hypophyseninsuffizienz mehrere Hormonsysteme betroffen sind, bleibt eine offene Frage. Immerhin legten die Befunde bei der Hypophyseninsuffizienz die Vermutung nahe, daß das Ausmaß der sekundären Schilddrüseninsuffizienz für den psychischen Verlauf bedeutsam sei. Eine gewisse Bestätigung gibt Probandin 14, bei welcher die zusätzliche hormonale Insuffizienz nach der Hypophysektomie zu einer spürbaren Abnahme der Leistungsfähigkeit geführt hat.

Bedeutsamer als diese Unterschiede im Verlauf der beiden Endokrinopathien ist jedoch die Feststellung, daß der *vielfährige künstliche Ersatz der Nebennierenrindenhormone nach Adrenalektomie zu keiner spürbaren Einbuße im seelischen Bereich führen muß*. Sofern es gelingt, ein neues endokrines Gleichgewicht herzustellen, bilden sich auch die Symptome des endokrinen Psychosyndroms weitgehend zurück. Erstaunlich gut wird auch die enge Abhängigkeit von der täglichen Substitution psychisch verarbeitet. Sekundäre Neurotisierungen oder hypochondrische Fehlhaltungen haben wir in unserer Probandengruppe nicht beobachtet. Auch vorzeitige Alterungsvorgänge konnten wir bei adäquater Substitution nicht feststellen, umgekehrt aber die Entwicklung eines organischen Psychosyndroms bei jenen Probanden, die weiterhin eine überschießende Nebennierenrindenhormonproduktion hatten. Von einer Verflachung der Interessen oder der affektiven Ansprechbarkeit kann man bei den Probanden mit günstigem Verlauf nicht sprechen. Mehrere geben an, sie seien durch die Krankheit innerlich wie gereift und könnten das Leben nun gelassener nehmen. Diese Veränderung kann aber ebenso gut auf das zunehmende Alter und die natürliche Reifung der ganzen Persönlichkeit zurückgeführt werden, wie auf den Wegfall der stimmungsbedingten Schwankungen der Hormonproduktion in der Nebenniere.

Psychosen, abgesehen von kurzdauernden Bewußtseinsstörungen im Zusammenhang mit Stoffwechselentgleisungen, wurden bei unseren Probanden nach der erfolgreichen Behandlung des Cushing-Syndroms nicht beobachtet.

Auf die besonderen Umstände im Verlauf bei der Probandin Nr. 14 wurde bereits hingewiesen. Die vollständige Adrenalektomie konnte sie gut kompensieren und blieb voll arbeits- und genußfähig. Die 8 Jahre später notwendige Hypophysektomie wegen Hypophysenadenom konnte sie jedoch nicht mehr in

gleicher Weise verkraften. Trotz zusätzlicher Schilddrüsensubstitution und zeitweiser Verordnung von Sexualhormonen blieb ihre Leistungsfähigkeit reduziert und häufige depressive Verstimmungen stellten sich ein. Der vollständige Ausfall sowohl der Nebenniere wie der Hypophyse scheint also zu einer Beeinträchtigung zu führen, die nicht mehr ausgeglichen werden kann. Hinweise für eine postoperative cerebrale Schädigung als Ursache der Behinderung fehlten.

Schon Furger hatte sich ausführlich mit der Frage beschäftigt, ob zwischen den einzelnen stoffwechselfathologischen Befunden und den psychischen Veränderungen im Laufe des Cushing-Syndroms eine Korrelation sich finden lasse. Er ist zu einem negativen Schluß gelangt und dies hat sich auch in der Nachuntersuchung bestätigt. Wir weisen als Beispiel auf die Veränderungen des Sexualtriebes hin, die bei den Frauen ohne erkennbaren Zusammenhang mit dem Vorhandensein oder Fehlen der NNR-Androgene waren. Hingegen blieb der einzige Mann (Nr. 9) impotent, offenbar weil sich gleichzeitig eine Hodenatrophie entwickelt hatte.

Langfristige Katamnesen von adrenaletomierten Cushing-Kranken wurden von Ernest und Ekman publiziert, allerdings von endokrinologischer Seite. Die psychiatrischen Befunde sind nur cursorisch erwähnt. In ihrer Serie gibt es 2 Frauen, die prämorbid psychisch gesund waren, jedoch trotz Besserung der körperlichen Symptome 3 Jahre nach der Adrenaletomie wegen Depressionen noch invalid sind. Vermutlich entspricht der Verlauf etwa jenem bei unserer Probandin Nr. 8. In anderen Fällen, wo psychiatrische Symptome postoperativ vorhanden waren, soll auch die prämorbid Persönlichkeit schon auffällig gewesen sein. Im ganzen hätten jedoch die psychischen Begleitsymptome des Cushing-Syndroms eine gute Prognose. Ihre Besserung sei unabhängig von Dauer und Schwere der somatischen Erkrankung gewesen, was auch bei unseren Probanden zutrifft.

Weitere Publikationen zur Spätprognose der Adrenaletomie stammen von Welbourn und Montgomery und Perrin et al. Psychische und soziale Faktoren wurden in beiden Arbeiten nicht berücksichtigt. Perrin et al. erwähnen nur, daß bei 4 ihrer 10 adrenaletomierten Patienten schon präoperativ zum Teil ernsthafte psychische Störungen bestanden hätten, die in einem Fall auch postoperativ in Form großer Irritabilität auf dem Hintergrund von Familienproblemen persistierten. Eine summarische Übersicht über die Resultate bei 123 Patienten mit totaler bilateraler Adrenaletomie und einer postoperativen Beobachtungszeit von 6 Monaten bis 7 Jahren haben Nikolaev und Mitarbeiter publiziert. Psychiatrische Aspekte sind nicht speziell erwähnt.

Eine Untersuchung von psychiatrischer Seite zum Thema, deren Ergebnisse sich mit den unseren vergleichen ließe, ist uns nicht bekannt geworden. Unsere Schlußfolgerungen bleiben deshalb vorläufig mit der Einschränkung, die sich aus der kleinen Probandenzahl ergibt, belastet.

Literatur

- Ernest, I., Ekman, H.: Adrenalectomy in Cushing's Disease. A long-term follow-up. Acta endocr. (Copenhagen) Suppl. **160**, 1—41. (1972)
- Furger, R.: Psychiatrische Untersuchungen beim Cushing-Syndrom. Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat. **88**, 9—39 (1961)

- Kern, J.: Psychische Befunde 17—21 Jahre nach Behandlung eines Cushing-Syndroms. Med. Diss. Zürich 1976
- Kind, H.: Leitfaden für die psychiatrische Untersuchung. Heidelberger Taschenbücher Nr. 130, Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1973
- Kind, H., Morf, J.: Das endokrine Psychosyndrom im Langzeitverlauf I. Langfristige Katamnesen von Kranken mit Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Arch. Psychiat. Nervenkr. **224**, 39—47 (1977)
- Labhart, A., Froesch, E. R., Ziegler, W.: Zur Diagnose und Therapie des Cushing-Syndroms. Schweiz. Med. Wschr. **89**, 44—53 (1959)
- Müller, M.: Ein einfaches Hilfsmittel (Bildertest) zur Prüfung der mnestischen Funktionen. Nervenarzt **46**, 467—471 (1975)
- Nikolaev, O. V., Ilyina, O. I., Kertsman, V. I., Kazeeva, K. N.: Remote results of surgical treatment of Intsenko-Cushing-disease. (russisch mit engl. Zus.fass.) Probl. Endokrinol. (Mosk.) **18**, 3—7 (1972)
- Perrin, J., Mornex, R., Mikaeloff, Ph., Bonnet, P., Archimbaud, J. P.: Résultats de la surrénalectomie dans la maladie de Cushing. A propos de 11 observations. Lyon Chir. **63**, 641—651 (1967)
- Welbourn, R. B., Montgomery, D. A.: Late results of adrenalectomy for Cushing's syndrome. Proc. Royal Soc. Med. **63**, 609—612 (1970)

Eingegangen am 16. Dezember 1976