



Herausgegeben von
H. Hippus, München · W. Janzarik, Heidelberg
C. Müller, Onnens (VD)

- Band 55 **Kategorien der Lebensgeschichte**
Ihre Bedeutung für Psychiatrie und Psychotherapie
Von A. Zacher
- Band 56 **Die Wirksamkeit ambulanter psychiatrischer Versorgung**
Ein Modell zur Evaluation extramuraler Dienste
Von W. an der Heiden, B. Krumm und H. Häfner
- Band 57 **Grundgefühle**
Phänomenologie - Psychodynamik - EEG-Spektralanalytik
Von W. Machleidt, L. Gutjahr und A. Mügge
- Band 58 **Schizophreniebehandlung aus der Sicht des Patienten**
Untersuchungen des Behandlungsverlaufes
und der neuroleptischen Therapie unter pathischem Aspekt
Von K. Windgassen
- Band 59 **Depression und Angst**
Psychopathologische Untersuchungen des Angsterlebens
melancholischer und neurotischer Kranker
Von H. Kuhs
- Band 60 **Verlauf psychischer Erkrankungen in der Bevölkerung**
Von M. M. Fichter
- Band 61 **Schizophrenie und Alkohol**
Zur Psychopathologie schizophrener Bewältigungsstile
Von J. Zeiler
- Band 62 **Suizid und Sterblichkeit neuropsychiatrischer Patienten**
Mortalitätsrisiken und Präventionschancen
Von A. Genz
- Band 63 **Psychopathologie und Verlauf der postakuten Schizophrenie**
Von H. A. Kick
- Band 64 **Neuroendokrinologie und Schizophrenieforschung**
Von F. Müller-Spahn

Franz Müller-Spahn

Neuroendokrinologie und Schizophrenieforschung

Mit 17 Abbildungen und 24 Tabellen

Springer-Verlag

Berlin Heidelberg New York

London Paris Tokyo

Hong Kong Barcelona

Budapest

Professor Dr. med. Franz Müller-Spahn
Psychiatrische Klinik der Universität Göttingen
von Siebold-Straße 5, W-3400 Göttingen
Bundesrepublik Deutschland

ISBN-13:978-3-642-84548-2 e-ISBN-13:978-3-642-84547-5
DOI: 10.1007/978-3-642-84547-5

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1991
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1991

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Satz: Reproduktionsfertige Vorlage vom Autor
25/3130-543210 – Gedruckt auf säurefreiem Papier

Vorwort

Die Ergebnisse der Untersuchungen über die neurobiologischen Wirkungen von Neuroleptika auf verschiedene Neurotransmittersysteme waren die Basis für zahlreiche Arbeiten, die sich mit der Aufklärung pathogenetischer Zusammenhänge bei schizophrenen Psychosen befaßten. Dies führte schließlich zur Formulierung der Dopamin- und Noradrenalinhypothese der Schizophrenie. Beide Transmittersysteme sind von entscheidender Bedeutung für eine adäquate Wahrnehmungsintegration bzw. deren emotionale Bewertung. Eine Dysfunktion in diesen Bereichen wird als ein wesentlicher Faktor für die Entstehung einer Schizophrenie betrachtet.

Im Rahmen von neuroendokrिनologischen Untersuchungen - und dies ist der Gegenstand der vorliegenden Arbeit - stehen Stimulationsversuche von sogenannten Indikatorhormonen zur Überprüfung zentraler dopaminerg und alphaadrenerger Rezeptorempfindlichkeit im Vordergrund der Forschung. Die dabei gewonnenen Ergebnisse weisen auf die besondere Bedeutung dopaminerg und in geringerem Umfang auch adrenerger Systeme in der Pathophysiologie schizophrener Erkrankungen hin und zeigen, daß analog zu Störungen der Wahrnehmungsintegration auch eine Desintegration dopaminerg und adrenerg gesteuerter neuroendokrिनologischer Funktionen bei dieser Patientengruppe vorliegt.

An dieser Stelle soll jedoch auch auf die prinzipiellen methodischen Probleme biologisch orientierter Forschung hingewiesen werden. So liegt eine Schwierigkeit in der Notwendigkeit, artefiziell einen weitgehend statischen Zustand zu schaffen, der damit lediglich eine auf ein bestimmtes System beschränkte Momentaufnahme des Organismus liefert. Dies birgt zweifelsohne die Gefahr in sich, sich vom eigentlichen Begriff des Lebens als Ausdruck von Dynamik und Fließgleichgewichten zu entfernen, und weist in der letzten Konsequenz auf zwei zentrale Probleme der Wissenschaft hin.

Zum einen der Wunsch, das nicht Meßbare meßbar zu gestalten, d.h. einen Zustand ohne unbekannte Einflußfaktoren zu schaffen, und zum anderen die Hoffnung, die Dynamik der Naturphänomene voll zu verstehen, was wiederum voraussetzt, alle Phänomene unverfälscht in ihrer Bewegung zu beobachten.

Letztlich wird man aber diesen Forderungen aufgrund der Komplexität des Organismus niemals adäquat gerecht werden können.

Der Vorteil *neuroendokriner* Experimente liegt darin, daß sie zumindest eine Aussage über die *Funktion*, d.h. die Reagibilität eines bestimmten Systems ermöglichen und nicht lediglich einen statischen Zustand abbilden.

Die Durchführung der Projekte war nur durch die Unterstützung vieler Mitarbeiter möglich, denen ich zu großem Dank verpflichtet bin.

Prof. Dr. H. Hippius, Direktor der Psychiatrischen Klinik der Universität München, räumte mir umfangreiche Möglichkeiten zur wissenschaftlichen Durchführung der Arbeit ein. Seiner Anleitung und Geduld verdanke ich die Einsicht in die Grundlagen der biologisch psychiatrischen Forschung und der klinischen Psychiatrie.

Prof. Dr. N. Matussek, Leiter der neurochemischen Abteilung, und Prof. Dr. M. Ackenheil machten mich mit der neuroendokrinen Untersuchungsmethodik vertraut, waren stets freundschaftlich kritische Ratgeber und gaben mir wertvolle Impulse für meine wissenschaftliche Arbeit.

Ebenso gilt mein Dank Prof. Dr. E. Rüther, vormalig leitender Oberarzt der Psychiatrischen Klinik der Universität München, der mir den Weg in die psychopharmakologische Forschung eröffnete und meine Arbeiten stets mit freundschaftlichem Rat begleitete.

Ohne die engagierte Mitarbeit der Doktoranden Frau G. Kurz, Frau C. Botschev und Frau A. Brachner wäre das Gelingen dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Frau K. Zeugner bewältigte mit viel Geschick und großer Geduld das Schreiben des Manuskriptes.

Abschließend gebührt mein besonderer Dank den vielen Patienten und Probanden, die an den verschiedenen Untersuchungen teilnahmen.

München/Göttingen im Mai 1991

Franz Müller-Spahn

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Topographische Anordnung und Funktion dopaminerger Neurone	2
1.2	Die Dopaminhypothese der Schizophrenie	3
1.3	Topographische Anordnung und Funktion noradrenerger Neurone	5
1.4	Die Noradrenalinhypothese der Schizophrenie	5
1.5	Einfluß aminерger Neurone auf die Wachstumshormon- (STH-) und Prolaktin- (PRL-) Sekretion.....	7
1.6	Apomorphintest	8
1.6.1	Ergebnisse bei schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen	9
1.6.2	Ergebnisse bei anderen psychiatrischen Erkrankungen	12
1.6.3	Apomorphin in der Therapie schizophrener Patienten	12
1.7	L-DOPA-Test	13
1.8	Amphetamintest.....	14
1.9	Clonidintest	15
1.9.1	Ergebnisse bei schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen	15
1.9.2	Ergebnisse bei anderen psychiatrischen Erkrankungen	16
1.9.3	Clonidin in der Therapie schizophrener Patienten	16
1.10	Wirkungen von Neuroleptika auf den PRL-Serumspiegel und auf die STH-Sekretion nach Stimulation mit Apomorphin.....	17
1.11	Wirkungen von Neuroleptika auf den Noradrenalinplasmaspiegel und auf die STH-Sekretion nach Stimulation mit Clonidin.....	19
1.12	Zusammenfassung und Fragestellung	19
2	Methodik	21
2.1	Allgemeine Beschreibung der Untersuchungen	21
2.2	Apomorphintest	22
2.3	Clonidintest	22
2.4	Psychopathologie.....	22
2.5	Extrapyramidalmotorische Symptomatik	23
2.6	Methodik der Bestimmungen von Wachstumshormon, Prolaktin, Noradrenalin, Adrenalin und Blutzucker.....	23
2.7	Statistische Auswertung	24

3	Einfluß von Apomorphin auf die Wachstumshormon- (STH-) und Prolaktin- (PRL-) Sekretion bei gesunden Probanden und schizophrenen Patienten	25
3.1	STH-Sekretion nach verschiedenen Dosen von Apomorphin.....	25
3.1.1	Probanden.....	27
3.1.2	Schizophrene Patienten mit produktiv psychotischer Symptomatik	29
3.2	PRL-Sekretion nach verschiedenen Dosen von Apomorphin.....	31
3.2.1	Probanden.....	31
3.2.2	Schizophrene Patienten mit produktiv psychotischer Symptomatik	31
3.3	Vergleich der STH- und PRL-Sekretion nach Apomorphin zwischen Probanden und schizophrenen Patienten	33
3.4	Reproduzierbarkeit der STH-Sekretion nach Apomorphin.....	40
3.4.1	Probanden.....	40
3.4.2	Schizophrene Patienten mit produktiv psychotischer Symptomatik	41
3.5	Reproduzierbarkeit der PRL-Sekretion nach Apomorphin.....	43
3.5.1	Probanden.....	43
3.5.2	Schizophrene Patienten mit produktiv psychotischer Symptomatik	43
3.6	STH-Sekretion nach Apomorphin bei verschiedenen diagnostischen Untergruppen schizophrener Patienten	45
3.7	Beziehung der STH-Sekretion nach Apomorphin bei schizophrenen Patienten zur Dauer der Erkrankung	46
3.8	Untersuchung der STH- und PRL-Sekretion im Hinblick auf die Prädiktion des Therapieerfolges mit Neuroleptika	49
3.9	Zusammenfassung.....	52
3.10	Diskussion	53
3.10.1	Zusammenhang zwischen psychopathologischen und neuroendokrinen Befunden.....	53
3.11	Herzfrequenz, Blutdruck, Noradrenalin- und Adrenalinsekretion im Plasma bei Probanden und schizophrenen Patienten mit produktiv psychotischer Symptomatik	61
3.11.1	Diskussion	62
3.12	STH- und PRL-Sekretion nach Apomorphin unter Langzeitneuroleptie und in der Absetzperiode	63
3.12.1	Diskussion	67
4	Einfluß von Clonidin auf die Wachstumshormon- (STH-) Sekretion bei gesunden Probanden und schizophrenen Patienten.....	69
4.1	STH-Sekretion bei Probanden, akut und chronisch schizophrenen Patienten.....	71
4.2	Diskussion	73
4.2.1	Zusammenhang zwischen psychopathologischen und neuroendokrinen Befunden	75

4.3	STH-Sekretion nach Clonidin unter Langzeitneurolepsie und in der Absetzperiode	75
4.3.1	Diskussion	79
5	Zusammenfassung	81
6	Literatur	85
7	Sachverzeichnis	95

Abkürzungen

A	Adrenalin
AMP	Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie
AUC	Area under the curve
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CPE	Chlorpromazineinheiten
DA	Dopamin
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GOD	Glukose-Oxydase
HF	Herzfrequenz
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
ICD	International Code of Diseases (WHO)
KG	Körpergewicht
L-Dopa	L-Dihydroxyphenylethylamin
NA	Noradrenalin
NL	Neuroleptika
Pb	Probanden
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PRL	Prolaktin
RDC	Research Diagnostic Criteria
RR	Blutdruck (nach Riva Rocci)
SD	Spätdyskinesien
STH	Somatotropes Hormon
STH-RH	Somatotropes Hormon-Releasing Hormone