

Untersuchungen des Plasma-Cortisols bei psychiatrischen Krankheitsgruppen

K. Diebold, P. Vecsei, R. Jackenkroll, D. Marquetand und A. Reindell

Psychiatrische Klinik der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. W. Janzarik)
Pharmakologisches Institut der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. F. Gross)

Investigations of the Plasma Cortisol in Psychiatric Diagnostic Groups

Summary. In 23 endogenous depressives, 24 schizophrenics, 15 manics, 23 depressed neurotics, 23 nondepressed neurotics, and 29 nonpsychiatric patients as controls, the plasma cortisol in the morning (7:30 a.m.) and the evening (7:30 p.m.) was measured with radioimmunoassay. Comparing the means of the groups, significant differences were found. In the morning the means of the nondepressed neurotics ($\bar{x} = 16.6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$), the endogenous depressives ($\bar{x} = 14.8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$), and the depressed neurotics ($\bar{x} = 14.4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) are greater than that of the controls ($\bar{x} = 10.0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$). In the evening the means of the nondepressed neurotics ($\bar{x} = 8.8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$), the manics ($\bar{x} = 6.4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$), and the endogenous depressives ($\bar{x} = 7.0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) are greater than that of the controls ($\bar{x} = 3.6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$); also, the mean of the nondepressed neurotics ($\bar{x} = 8.8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) is greater than those of the depressed neurotics ($\bar{x} = 4.9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) and the schizophrenics ($\bar{x} = 4.4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$).

The results are compared with the literature. The interpretation of the findings is problematic: probably unspecific factors of stress and specific factors of illness—at least in depressive illness of the endogenomorphic type—are relevant.

Key words: Plasma cortisol – 24-h pattern – Psychiatric diagnostic groups – Controls.

Zusammenfassung. Bei 23 endogen Depressiven, 24 Schizophrenen, 15 Manikern, 23 depressiven Neurotikern, 23 nichtdepressiven Neurotikern und 29 nichtpsychiatrischen Patienten als Kontrollen wurde mit der Radioimmunoassay-Methode der Plasma-Cortisol-Gehalt am Morgen (7.30 Uhr) und am Abend (19.30 Uhr) bestimmt. Der multiple Vergleich der Gruppenmittelwerte

Sonderdruckanforderungen an: Prof. Dr. K. Diebold, Psychiatrische Klinik der Universität Heidelberg, Voßstraße 4, D-6900 Heidelberg, Bundesrepublik Deutschland

ergab folgende signifikante Unterschiede: In den Morgenwerten liegen die nichtdepressiven Neurotiker ($\bar{x} = 16,6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$), endogen Depressiven ($\bar{x} = 14,8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) und depressiven Neurotiker ($\bar{x} = 14,4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) höher als die Kontrollen ($\bar{x} = 10,0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$). In den Abendwerten liegen die nichtdepressiven Neurotiker ($\bar{x} = 8,8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$), Maniker ($\bar{x} = 6,4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) und endogen Depressiven ($\bar{x} = 7,0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) höher als die Kontrollen ($\bar{x} = 3,6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$), die nichtdepressiven Neurotiker ($\bar{x} = 8,8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) außerdem höher als die depressiven Neurotiker ($\bar{x} = 4,9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) und Schizophrenen ($\bar{x} = 4,4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$).

Die Ergebnisse werden mit der Literatur verglichen. Die Interpretation der Befunde ist problematisch: Neben krankheitsunspezifischen Stressfaktoren scheinen auch — zumindest bei endogener Depression — krankheitsspezifische Faktoren eine Rolle zu spielen.

Schlüsselwörter: Plasma-Cortisol – Circadianrhythmus – Psychiatrische Krankheitsgruppen – Kontrollen.

Einleitung

Cortisol ist neben Corticosteron das von der Nebennierenrinde mengenmäßig am meisten produzierte Hormon aus der Gruppe der Corticosteroide (10–30 mg tgl. beim gesunden Erwachsenen). Die Bildung des Cortisols erfolgt unter dem Einfluß des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) der Hypophyse. Der Cortisolgehalt des Plasmas unterliegt, in Abhängigkeit von den Wach- und Schlafphasen, einem 24-Std-Rhythmus mit einem Maximum morgens um 8 Uhr und einem Minimum nachts um 2 Uhr. In der Zeit zwischen 8 Uhr morgens und 2 Uhr nachts fällt der Cortisolgehalt des Plasmas (im Mittelwertsprofil) ziemlich kontinuierlich ab, in der Zeit zwischen 2 Uhr nachts und 8 Uhr morgens steigt er (im Mittelwertsprofil) ziemlich kontinuierlich wieder an. Die Produktion des Plasma-Cortisols ist bei Cushingscher Krankheit pathologisch erhöht, bei Addisonscher Krankheit umgekehrt pathologisch erniedrigt.

Ältere Untersuchungen über die Gesamtgruppe der Corticosteroide bei psychiatrischen Krankheiten, insbesondere bei Schizophrenie, hatten keine konsistenten Ergebnisse (M. Bleuler, 1954, 1964). Neuere US-amerikanische Untersuchungen (Sachar, 1975; Carroll, 1976) mit verfeinerter Methodik jedoch machen eine erhöhte Produktion von Plasma-Cortisol zumindest bei endogener Depression wahrscheinlich. In der deutschsprachigen Literatur haben diese Untersuchungen bisher nur wenig Beachtung gefunden (vgl. Matussek). Angesichts der Unsicherheiten der nicht-operationalisierten psychiatrischen Diagnostik, vor allem bei internationalem Vergleich, erschien uns eine Prüfung der Frage der Reproduzierbarkeit der Befunde notwendig.

Fragestellung, Material, Methodik

Die Fragestellung der Untersuchung lautet: Lassen sich zwischen nichtpsychiatrischen Patienten bzw. Kontrollpersonen und/oder psychiatrischen Patientengruppen (mit endogener Depres-

sion, Manie, Schizophrenie, depressiver Neurose, nichtdepressiven Neurosen) signifikante Mittelwertsunterschiede des Plasma-Cortisols nachweisen?

Bei unausgelesenen Patienten — fortlaufenden Aufnahmen — mit den Diagnosen „endogene Depression“ (ICD-Nr. 296.0/296.2), „Manie“ (ICD-Nr. 296.1), „Schizophrenie“ (ICD-Nr. 295), „depressive Neurose“ (ICD-Nr. 300.4) und „nichtdepressive Neurose“ (ICD-Nr. 300.0—300.9, ausgenommen 300.4) wurde am Tage nach der Klinikaufnahme morgens um 7.30 Uhr und abends um 19.30 Uhr je 5 ccm Venenblut entnommen. Das unmittelbar nach der Blutentnahme durch Zentrifugieren gewonnene Plasma wurde bis zum Transport (spätestens am darauffolgenden Tag) in das Pharmakologische Institut der Universität Heidelberg im Eisschrank (+4°C) aufbewahrt. Im Steroid-Labor des Pharmakologischen Institutes wurde der Plasma-Cortisol-Gehalt mit der Radioimmunassay-Methode von Vecsei (1974) bestimmt.

Insgesamt wurden 108 Patienten der oben genannten Diagnosengruppen untersucht. Als Kontrollgruppe 1 ($n=29$) dienten stationär aufgenommene Patienten anderer Heidelberger Universitätskliniken, bei denen im Rahmen der Diagnostik u. a. Plasma-Cortisol mit gleicher Methodik bestimmt worden war, ohne daß sich ein Anhalt für das Vorliegen einer endokrinologischen Störung ergeben hatte. Als eine weitere Kontrollgruppe 2 ($n=12$) zogen wir Studenten eines pharmakologischen Kurses heran. Leider konnten die Untersuchungsbedingungen der Kontrollgruppe 2 denen der Patientengruppen und der Kontrollgruppe 1 nicht vollständig angeglichen werden. Bei den Studenten erfolgten die Blutentnahmen morgens gegen 9 Uhr und abends gegen 17 Uhr. Auch hatten die Studenten — im Unterschied zu den stationären Patienten — einen bewegungsaktiven Tageslauf. Die beiden Kontrollgruppen sind daher nur beschränkt vergleichbar.

Zur statistischen Datenanalyse: Die Meßwerte des morgendlichen und abendlichen Plasma-Cortisol-Gehalts wurden Varianzanalysen (Modell 1) unterzogen. Die multiplen Gruppenmittelwertsvergleiche erfolgten mit dem Test von Student-Newman-Keuls (vgl. Sachs, 1974). In einem ersten Rechengang wurden die Patientengruppen und die Kontrollgruppe 1, in einem zweiten Rechengang wurden die Patientengruppen und beide Kontrollgruppen zusammengefaßt. Um Normalverteilung und Varianzhomogenität der Stichproben zu gewährleisten, wurden zunächst alle Rohwerte in T-Werte transformiert (vgl. Lienert, 1973).

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Untersuchung sind aus den Abbildungen 1 und 2 ersichtlich. Die nicht eingeklammerten Mittelwertsvergleiche und T-Werte beziehen sich auf den ersten Rechengang, die eingeklammerten Mittelwertsvergleiche und T-Werte auf den zweiten Rechengang.

Der multiple Gruppenvergleich der Morgenwerte ergibt in beiden Rechengängen gegenüber der Kontrollgruppe 1 ($\bar{x}=10,0$)¹ signifikant höhere Mittelwerte der nichtdepressiven Neurotiker ($\bar{x}=16,6$), der endogen Depressiven ($\bar{x}=14,8$) und der depressiven Neurotiker ($\bar{x}=14,4$). In Rechengang 2 erweist sich außerdem der Mittelwert der Kontrollgruppe 2 gegenüber dem Mittelwert der Kontrollgruppe 1 als signifikant höher (s. Ab. 1).

Unterschiedliche Ergebnisse erzielen die beiden Rechengänge bei den Abendwerten. Nach Rechengang 1 liegt der Mittelwert der nichtdepressiven Neurotiker

¹ Für ein anderes, mit gleicher Methodik untersuchtes Kontrollkollektiv ($n=19$) errechnete Vecsei (1974) einen Morgenmittelwert (8 Uhr) des Plasma-Cortisols von $10,7 \pm 4,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Ruder et al. (1972) geben für normale Kontrollen einen Morgenmittelwert von $12,8 \pm 4,1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, Abraham et al. (1977) für gesunde Frauen in der Prämenopause bzw. Postmenopause Morgenmittelwerte von $9,0 \pm 2,5$ bzw. $12,8 \pm 3,6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ an. Da diese Plasma-Cortisol-Werte mit anderer Methodik bestimmt wurden, sind sie nicht direkt vergleichbar.

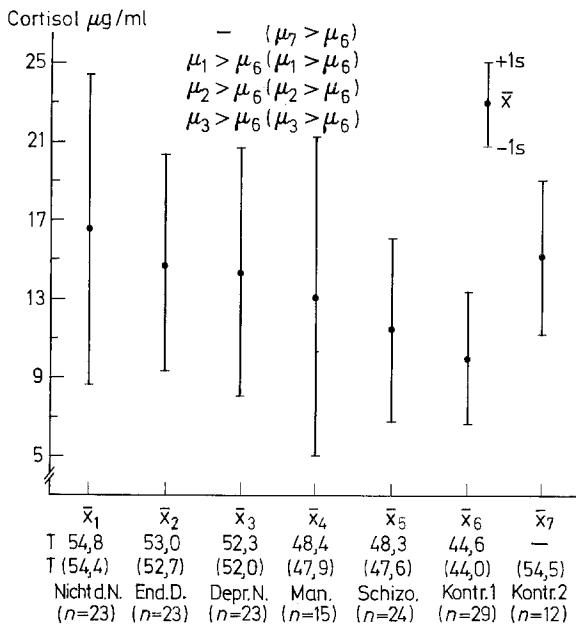


Abb. 1. Plasma-Cortisol-Morgenwerte (7.30 Uhr). Multiple Mittelwertsvergleiche ($\alpha = 0,05$)

($\bar{x} = 8,8$) signifikant höher als die Mittelwerte der depressiven Neurotiker ($\bar{x} = 4,9$), der Schizophrenen ($\bar{x} = 4,4$) und der Kontrollgruppe 1 ($\bar{x} = 3,6$). Weiterhin liegen die Mittelwerte der Maniker ($\bar{x} = 6,4$) und der endogen Depressiven ($\bar{x} = 7,0$) signifikant höher als der Mittelwert der Kontrollgruppe 1 ($\bar{x} = 3,6$). Nach Rechengang 2 dagegen übertrifft lediglich der Mittelwert der nichtdepressiven Neurotiker ($\bar{x} = 8,8$) signifikant die Mittelwerte der Schizophrenen ($\bar{x} = 4,4$) und der Kontrollgruppe 1 ($\bar{x} = 3,6$). Die Unterschiede der beiden Rechengänge bei den Abendwerten resultieren aus einer Vergrößerung der Fehlervarianz in Rechengang 2 (bei Hereinnahme der Kontrollgruppe 2).

Diskussion

Unsere Ergebnisse — wegen abweichender Untersuchungsbedingungen der Kontrollgruppe 2 beschränken wir uns auf die multiplen Mittelwertsvergleiche der Patientengruppen und der Kontrollgruppe 1 (Rechengang 1) — stimmen mit den Literaturangaben nur teilweise überein. So sind im eigenen Untersuchungsgut die Mittelwertsdifferenzen sowohl der Morgen- als auch der Abendwerte des Plasma-Cortisols von endogen Depressiven und Kontrollen signifikant. Sachar (1975) dagegen fand bei multiplen Bestimmungen des Plasma-Cortisols in einstündigen Abständen über eine 24-Std-Periode zwischen endogen Depressiven und Kontrollen signifikante Mittelwertsdifferenzen nur für die Meßzeitpunkte 12 bis 24 bis 4 Uhr. (Im eigenen Untersuchungsgut erfolgte die morgendliche Blut-

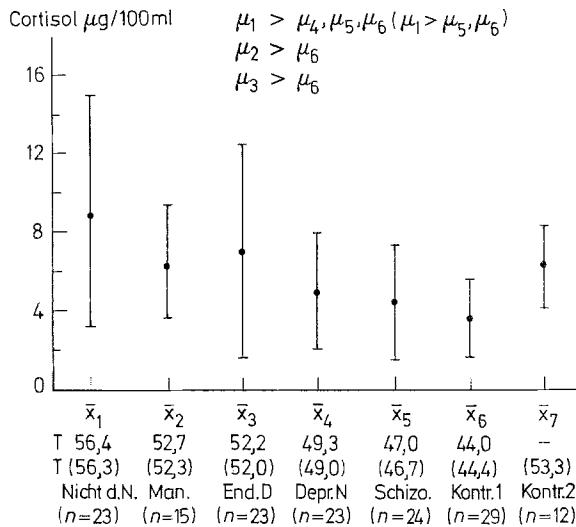


Abb. 2. Plasma-Cortisol-Abendwerte (19.30 Uhr). Multiple Mittelwertsvergleiche ($\alpha = 0,05$)

entnahme um 7.30 Uhr.) Nach Beobachtungen des Autors treten die Gruppenunterschiede der circadianen Cortisolproduktion in den Abend- und Nachtstunden besonders deutlich hervor.

Sachar (1972) stellte weiterhin erhöhte Plasma-Cortisol-Werte nur bei ängstlich erregten, nicht jedoch bei euphorischen Manikern fest. Im eigenen Untersuchungsgut zeigen die Maniker gegenüber den Kontrollen einen signifikant höheren Abendwert. Dagegen unterscheiden sich die Morgenwerte der Maniker und Kontrollen nicht signifikant. Dieser Befund weist auf Gruppenunterschiede der circadianen Cortisolproduktion hin.

Was die Neurosen angeht, so enthält die Literatur Angaben über erhöhte Plasma-Cortisol-Werte bei depressiven Neurotikern bzw. neurotisch Depressiven (Perez-Reyes, 1972) oder „Neurotikern“ (Mason, 1975). Im eigenen Untersuchungsgut liegen die Morgenwerte der nichtdepressiven und der depressiven Neurotiker sowie der Abendwert der nichtdepressiven Neurotiker gegenüber den entsprechenden Werten der Kontrollen signifikant höher. Interessanterweise übertrifft der Abendwert der nichtdepressiven Neurotiker auch den Abendwert der depressiven Neurotiker (und den der Schizophrenen) signifikant. Zieht man die Lokationsunterschiede zur operationalen Gruppentrennung heran, so ergibt sich folgendes: Bei einem cutting point der Dichotomierung von $4,1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ Plasma-Cortisol werden 67% der nichtdepressiven und depressiven Neurotiker sowie 66% der nichtdepressiven Neurotiker und Schizophrenen aufgrund höherer bzw. gleich hoher oder niedrigerer Plasma-Cortisol-Werte richtig klassifiziert. Das Spontanverhalten des Plasma-Cortisols scheint demnach zur biologischen Differenzierung psychiatrischer Krankheitsgruppen nur beschränkt — allenfalls als zusätzlicher Parameter — geeignet.

Insgesamt bestätigt sich jedoch die allgemeine Annahme der Autoren, daß bei psychiatrischen Patienten gegenüber Kontrollen eine Tendenz zur Plasma-Corti-

sol-Erhöhung besteht. Im eigenen Untersuchungsgut trifft dies allerdings auf die Schizophrenen nicht zu, deren Plasma-Cortisol-Werte von denen der Kontrollen nicht signifikant abweichen.

Die Interpretation der Befunde ist problematisch. Ursprünglich machten Sachar et al. (1963) und Sachar (1967) ein krankheitsunspezifisches „emotional arousal“ für die Erhöhung des Plasma-Cortisol-Spiegels bei akuten endogenen (schizophrenen und depressiven) Psychosen verantwortlich. Diese Interpretation stützte sich auf die Beobachtung, daß Schizophrene und endogene Depressive insbesondere in Krankheitsstadien mit starker psychotischer Angst und Erregung erhöhte Plasma-Cortisol-Werte aufwiesen. Die Gültigkeit dieser „Stresshypothese“ mußte jedoch Sachar (1975) später selbst, zumindest hinsichtlich der endogenen Depression, einschränken. Weitere Untersuchungen ergaben nämlich, daß auch nicht ängstliche und nicht erregte endogen Depressive erhöhte Plasma-Cortisol-Werte hatten, und daß außerdem bei diesen Patienten die gesteigerte Cortisolproduktion im Schlaf unvermindert anhielt. (Der Entzug von REM- und NREM-Schlaf hatte keinen Einfluß auf die Cortisolproduktion.) Nach Auffassung des Autors sprechen die Befunde für einen Defekt eines vorwiegend adrenergen Hemmmechanismus limbischer Strukturen, der über eine vermehrte Freisetzung des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH) des Hypothalamus mit nachfolgender Ausschüttung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) der Hypophyse schließlich in der Nebennierenrinde zu einer gesteigerten Produktion von Cortisol führt. Carroll u. Mendels (1976) bringen den fehlenden oder — je nach Krankheitsstadium unterschiedlich stark — abgeschwächten Hemmeffekt von Dexamethasongaben auf die Cortisolproduktion bei endogener Depression ebenfalls mit einem funktionellen Defekt des limbischen Systems in Zusammenhang.

Weiterhin wurden bei endogener Depression folgende neuroendokrinologischen Befunde erhoben: Gegenüber Kontrollen und depressiven Neurotikern bzw. neurotisch Depressiven geringerer Anstieg der Cortisolproduktion in Insulin-induzierter Hypoglykämie (Perez-Reyes, 1972), gegenüber Schizophrenen höhere Ausscheidung freien Cortisols im 24-Std-Urin und gegenüber Schizophrenen höhere Cortisolkonzentration im Liquor cerebrospinalis (Carroll, 1976). Diese Befunde bedürfen jedoch weiterer Überprüfung an anderem Krankengut.

Übrigens korrelierten in der letztgenannten Untersuchung von Carroll die Werte des freien Cortisols im 24-Std-Urin der endogen Depressiven positiv mit den Scores einer Teilskala der Hamilton-Schätzskala für Depression. Im eigenen Krankengut fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den Plasma-Cortisol-Werten und den Scores der Selbstbeurteilungs-Skalen (Bf-Skala, PD-Skala) von von Zerssen (1976).

Literatur

- Abraham, G. E., Manlimos, F. S., Garza, R.: Radioimmunassay of steroids. In: Abraham, G. E. (Ed.): *Handbook of Radioimmunassay*, pp. 591—656. New York-Basel: Marcel Dekker, Inc. 1977
- Bleuler, E.: Endokrinologische Psychiatrie. Stuttgart: Thieme 1954

- Bleuler, E.: Endokrinologische Psychiatrie. In: Psychiatrie der Gegenwart. Band I/1 B, Grundlagenforschung zur Psychiatrie. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1964
- Carroll, J. B.: Limbic system-adrenal cortex regulation in depression and schizophrenia. *Psychosom. Med.* **38**, 106—121 (1976)
- Carroll, J. B., Curtis, G., Mendels, J.: Neuroendocrine regulation in depression. *Arch. Gen. Psychiat.* **33**, 1039—1044 (1976)
- Lienert, G. A.: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. Meisenheim a. Glan: A. Hain 1973
- Mason, J. W.: Psychologic stress and endocrine function. In: Sachar, E. J. (Ed.): Topics in psychoendocrinology, pp. 1—18. New York-San Francisco-London: Grune & Stratton 1975
- Matussek, N.: Neuroendokrinologie der Depression. In: Das ärztliche Gespräch. Tropon (im Erscheinen)
- Perez-Reyes, M.: Differences in the capacity of the sympathetic and endocrine systems of depressed patients to react to a physiological stress. In: Williams, T., Katz, M., Shield jr., J. (Ed.): Recent advances in the psychobiology of the depressive illnesses, pp. 131—135. Washington D. C.: Government Printing Office (1972)
- Ruder, H. J., Guy, R. L., Lipsett, M. B.: A radioimmunoassay for cortisol in plasma and urine. *J. Clin. Endocrinol.* **35**, 219—224 (1972)
- Sachar, E. J.: Corticosteroids in depressive illness. II. A longitudinal psychoendocrine study. *Arch. Gen. Psychiat.* **17**, 554—567 (1967)
- Sachar, E. J.: Cortisol production in mania. *Arch. Gen. Psychiat.* **26**, 137—139 (1972)
- Sachar, E. J.: Neuroendocrine abnormalities in depressive illness. In: Sachar, E. J. (Ed.): Topics in psychoendocrinology, pp. 135—156. New York-San Francisco-London: Grune & Stratton 1975
- Sachar, E. J., Mason, J. W., Kolmer, H. S., Artiss, K. L.: Psychoendocrine aspects of acute schizophrenic reactions. *Psychosom. Med.* **25**, 510—537 (1963)
- Sachs, L.: Angewandte Statistik. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1974
- Vecsei, P.: Glucocorticoids: Cortisol, Corticosterone, and Compound S. In: Jaffe, B. M., Behrman, H. R. (Ed.): Methods of hormone radioimmunoassay, pp. 393—415. New York-London: Academic Press 1974
- Zerssen, D., von: Die Befindlichkeits-Skala. Die Paranoid-Depressivitäts-Skala. Weinheim: Beltz Test GmbH 1976

Eingegangen am 24. Oktober 1977