

(Aus der Psychiatrischen Universitätsklinik zu Fukuoka, Japan  
[Vorstand: Prof. Dr. M. Shimoda].)

## **Studien über die Fermente im Gehirn bei Psychosen.**

### **I. Mitteilung.**

#### **Über Glykolyse und Glykogenolyse im Gehirn sowie im Blut bei verschiedenen Psychosen und Nichtpsychosen.**

Von

**Dr. Hirotohi Maruyama,**

Generalarzt.

(Eingegangen am 27. Juli 1940.)

### **I. Einleitung.**

Um Beziehungen zwischen Erkrankungen des Gehirns und seinem Fermentgehalt aufzufinden, bestimmte ich<sup>1</sup> seit Juli 1933 bei progressiver Paralyse, Katatonie, Manie, Epilepsie und bei Ermordeten, bei Säuglingen mit verschiedenen Erkrankungen (hier kurz Säuglingskranke genannt) und bei Gesunden gleichzeitig die Nadioxydase, Katalase, Glykolyse sowie Glykogenolyse im Gehirn und auch die Glykolyse und Glykogenolyse im Blut. Die Ergebnisse bei der Glykolyse und Glykogenolyse im Gehirn und Blut werden hier beschrieben, die über die Oxydase und Katalase im Gehirn in der nachfolgenden II. Mitteilung.

### **II. Glykolyse und Glykogenolyse im Gehirn sowie im Blut von verschiedenen Psychosen und Nichtpsychosen.**

*Versuchsmaterial:* Das Gehirn stammte von 13 Paralytikern, 16 Katatonikern, 14 Ermordeten, 4 Säuglingskranken, 2 Epileptikern und 1 Maniekranken, das Blut von 14 Paralytikern, je 13 Katatonikern und Gesunden sowie von 12 Maniekranken. Davon wurde die Bestimmung der Glykolyse und Glykogenolyse im Gehirn bei 9 Paralytikern, 6 Katatonikern, 5 Ermordeten, allen 4 Säuglingskranken und bei 1 Maniekranken nach der in meiner früheren Mitteilung<sup>1</sup> beschriebenen Methode ausgeführt, wonach 1,5 g Gehirnbrei bei Glykolyse mit 13,5 ccm einer 0,05% Zucker enthaltenden *Ringer*-Lösung, bei Glykogenolyse mit 8,5 ccm einer 0,1% Glykogen enthaltenden *Ringer*-Lösung zur Anwendung kamen (diese Prozedur wird kurz A-Prüfung genannt), und wobei der Zucker- oder Glykogengehalt in jeder dieser Mischung für die Endreaktion der betreffenden Fermentwirkung im Gehirn bei etwa 14stündigem Stehenlassen im Brutschrank jedenfalls meist mangelhaft ausfiel. Bei den übrigen Fällen wurde die Untersuchung auf Glykolyse mit 2 ccm eines Gemisches von 18 ccm einer mit Puffermischung versetzten, 0,1% (beim Blut 0,05%) Zucker enthaltenden *Ringer*-Lösung

( $p_H = 7,7$ ) mit 2 g Gehirnbrei (oder 2 ccm Blut), auf Glykogenolyse mit 1 ccm des Gemisches von 9 ccm einer mit Puffermischung versetzten, 0,1% Glykogen enthaltenden *Ringer*-Lösung ( $p_H = 7,7$ ) mit 1 g Gehirnbrei, wie oben erwähnt, angestellt (diese Prozedur wird kurz B-Prüfung genannt).

Die Ergebnisse meiner Versuche über die Glykolyse im Gehirn und Blut bei progressiver Paralyse, Katatonie, Manie, Epilepsie, Ermordeten, Säuglingskranken und bei Gesunden wurden in Tabelle 1 in Durchschnittswerten zusammengefaßt. Es ist hier vor allem zu berücksichtigen, daß die Glykolyse im Gehirn, das einige Stunden nach dem Tode untersucht wird, in Übereinstimmung mit den Befunden vieler Autoren<sup>2-6</sup>, wie ich auch schon in meiner früheren Mitteilung<sup>1</sup> erwähnt habe, bei 2- bzw. 4stündigem Stehenlassen im Brutschrank eine Steigerung bis auf 121,8 bzw. 239,6 mg-% im Mittel erfährt, und daß sie beim etwa 12—50 Stunden p.m. untersuchten Gehirn dabei auf einen geringen Wert von 3,5 bzw. 86,0 mg-% im Mittel heruntergeht, daß sie aber bei etwa 14stündigem Aufenthalt jedenfalls noch hochgradig ist. Der nach der A-Prüfung bestimmte Glykolysegrad im Gehirn von Ermordeten zeigte (s. Tabelle 1), wegen des späten Zeitpunktes der Untersuchung (etwa 49 Stunden p. m.) nur langsame Änderungen; bei 2- bzw. 4stündigem Aufenthalt im Brutschrank wurde der geringe Wert von 3,5 bzw. 78,0 mg-% im Mittel erreicht; er blieb auch bei etwa 14stündigem Aufenthalt etwa gleich entsprechend dem relativ niedrigen Zuckergehalt der Versuchsmischung und stimmte mit dem Zuckergehalt eines Kontrollansatzes nahezu überein. Der relativ niedrige Wert von 459,4 mg-% im Mittel ist aber noch nicht als Endwert der glykolytischen Wirkung des Gehirns anzusehen. Bei progressiver Paralyse gab die Glykolyse auch in der langen Zeit von etwa 42 Stunden p. m. bei 2- bzw. 4stündigem Stehenlassen im Brutschrank noch einen niedrigeren Wert (11,2 bzw. 28,2 mg-% im Mittel) als bei Ermordeten, während er bei Katatonie mit 16,2 bzw. 59,0 mg-% im Mittel fast gleich groß wie bei Ermordeten ausfiel. Es ist vor allem bemerkenswert, daß die Glykolyse bei einem Fall von Manie (etwa 30 Stunden nach dem Tode anaerob untersucht) eine relativ hohe Geschwindigkeit zeigte und bei 2- bzw. 4stündigem Stehenlassen im Brutschrank die hohen Werte von 118,5 bzw. 247,4 mg-% erreicht wurden. Solche wurden bei anderen Fällen im Verlauf von etwa 30 Stunden nach dem Tode niemals erhalten; bei etwa 14stündigem Aufenthalt im Brutschrank blieb der Wert 292,7 mg-% niedriger als der Anfangsglucosegehalt. Bei Säuglingskranken zeigte die Glykolyse im etwa 27 Stunden p. m. anaerob untersuchten Gehirn bei 2- bzw. 4stündigem Stehenlassen im Brutschrank einen ebenso geringen Wert (18,2 bzw. 53,4 mg-% im Mittel) wie bei Ermordeten; auch bei etwa 14stündigem Aufenthalt wurde nur der relativ niedrige Wert von 289,2 mg-% im Mittel als Kontrollzuckergehalt erhalten.

Tabelle 1. Der durchschnittliche Betrag an Glykolyse im Gehirn, Blut und in der Spinalflüssigkeit bei verschiedenen Psychosen und Nicht-psychosen in mg-% Zuckerwert.

Versuchsmaterial	Prüfungs- methode	Zeitpunkt p. m. oder nach der Blutabnahme in Stunden	Anfangs- glucose- gehalt	Betrag an Glykolyse			Kon- trolle	
			Zeitdauer des Stehenlassens bei 37° C in Stunden					
			0	2	4	etwa 14		
Gehirn von								
Ermordeten . . .	A- Prüfung	49	567,1	3,5	78,0	459,4	498,7	
Paralytikern . . .		42	472,0	11,2	28,2	416,0	477,3	
Katatonikern . . .		48	483,5	16,2	59,0	425,7	505,5	
Maniekranken . . .		30	453,0	118,5	247,4	292,7	519,2	
Säuglingen . . .		27	454,1	18,2	53,4	289,2	478,1	
Ermordeten . . .								
Paralytikern . . .	B- Prüfung	73	955,6	5,8	88,3	797,9	867,8	
Katatonikern . . .		39	976,8	28,0	38,8	835,4	907,3	
Epileptikern . . .		56	956,0	2,0	13,9	754,4	901,0	
		67	984,3	0	13,0	674,9	936,4	
Blut von								
Gesunden . . . . .	B- Prüfung	2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	737,3	21,4	48,5	249,8	583,6	
Paralytikern . . .		3	772,2	34,4	70,1	276,5	606,6	
Katatonikern . . .		2	761,7	25,4	59,7	254,4	559,4	
Maniekranken . . .		3	788,8	31,8	76,6	272,5	570,3	
Paralytiker- und Katatoni- kerspinalflüssigkeit . . .		3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	325,0	2,9	0,7	5,8	280,4	

*Anmerkungen.* 1. Außer den in dieser Tabelle beschriebenen Bestimmungen wurde noch nach der A-Prüfungsmethode das Gehirn eines Falles von Dementia senilis 40 Stunden nach dem Tode anaerob untersucht; ferner ergab eine Reihe von Versuchen sowohl für Glykolyse als auch für Glykogenolyse fast die gleichen Werte wie sie bei progressiver Paralyse erhalten worden waren. 2. Die sog. Säuglingskranken waren 2 Fälle von akuter Pneumonie sowie 1 Fall von Meningitis tuberculosa und 1 Erwürgter. 3. Einfachheitshalber wurde der Zeitpunkt nach dem Tode oder nach der Blutabnahme nach unten abgerundet, d. h. weniger als 30 Min. wurden weggelassen. Diese Angaben gelten auch für die folgenden Tabellen.

Im etwa 73 Stunden p. m. nach der B-Prüfung anaerob untersuchten Gehirn ergibt die Glykolyse bei Ermordeten bei 2- bzw. 4stündigem Aufenthalt im Brutschrank den gleich geringen Wert von 5,8 bzw. 88,3 mg-% im Mittel wie bei den oben angeführten Analysen Ermordeter; bei etwa 14stündigem Aufenthalt wird der hohe Wert von 797,9 mg-% im Mittel erreicht. Bei Katatonie wies die Glykolyse im etwa 56 Stunden p. m. anaerob untersuchten Gehirn bei 2- bzw. 4stündigem Stehenlassen im Brutschrank einen geringeren Wert mit 2,0 bzw. 13,9 mg-% im Mittel als bei Ermordeten auf, während bei etwa 14stündigem Aufenthalt der Endwert etwa ebenso hoch (754,4 mg-% im Mittel) lag wie bei Ermordeten. Auch bei progressiver Paralyse und Epilepsie, von der allerdings nur 2 Fälle untersucht wurden, erhielt man fast dieselben

Glykolysewerte wie bei Katatonie. Es ergibt sich also, daß im Gehirn bei Manie auch noch lange nach dem Tode die Glykolyse im Vergleich zu Ermordeten auffallend beschleunigt ist und daß sie im Gegensatz dazu bei Katatonie und progressiver Paralyse etwas gehemmt wird. Sie verlief hier nur langsamer, denn läßt man solche Hirne lange genug im Brutschrank stehen, so ergeben sowohl Katatonie- als auch Paralyse- kranke meist denselben hohen Endwert wie Ermordete.

Das Blut Gesunder zeigt etwa  $2\frac{1}{2}$  Stunden p. m. anaerob untersucht den geringen Glykolysewert von 21,4 bzw. 48,5 mg-% im Mittel bei 2- bzw. 4stündigem Stehenlassen im Brutschrank; sie findet also sehr langsam statt und bleibt auch bei etwa 14stündigem Aufenthalt auf dem niedrigen, im Verhältnis zum Gehirn 3mal kleineren Wert von 249,8 mg-% im Mittel stehen. Bei progressiver Paralyse, Katatonie und Manie lag die Blutglykolyse innerhalb normaler Grenzen. Die Glykolyse des Blutes wird also durch die genannten Gehirnerkrankungen gar nicht beeinflusst.

Das Material für die Glykolyse- und Glykogenolyseversuche in der blutfreien Spinalflüssigkeit stammte von 4 Paralytikern und 2 Katatonikern. Zur Methodik siehe meine frühere Mitteilung<sup>1</sup>. Bei progressiver Paralyse und Katatonie findet in der etwa  $3\frac{1}{2}$  Stunden nach der Abnahme anaerob untersuchten Spinalflüssigkeit bei 2-, 4- bzw. etwa 14stündigem Aufenthalt im Brutschrank keine Glykolyse statt. Die erhaltenen Werte von 2,9, 0,7 bzw. 5,8 mg-% im Mittel stehen dem Nullwert ganz nahe.

Die Glykogenolyse im Gehirn und Blut bei progressiver Paralyse, Katatonie, Manie, Epilepsie, Ermordeten, Säuglingskranken und bei Gesunden ist in Tabelle 2 in Durchschnittszahlen zusammengestellt. Glykogen wird im etwa 49 Stunden p. m. nach der A-Prüfung anaerob untersuchten Gehirn bei Ermordeten relativ rasch aufgespalten; bei 2- bzw. 4stündigem Stehenlassen im Brutschrank erhielt ich in Übereinstimmung mit meinen früheren Befunden<sup>1</sup> und im Gegensatz zu denen vieler anderen Autoren<sup>6-8</sup> eine Steigerung bis auf 83,4 bzw. 133,6 mg-% im Mittel, bei etwa 14stündigem Stehenlassen aber blieben sie entsprechend dem niedrigen Glykogengehalt der Versuchsmischung (378,6 mg-% im Mittel) auf dem niedrigen Wert von 207,5 mg-% im Mittel stehen und erreichten also auch dann noch nicht den Endwert. Unter den gleichen Umständen gab sie bei Säuglingskranken fast denselben Wert wie bei Ermordeten. Bei Manie ist die Glykogenolyse lebhaft, aber von kurzer Dauer. Im etwa 30 Stunden p. m. untersuchten Gehirn wurden die bei 2- bzw. 4stündigem Stehenlassen im Brutschrank auffallend hohen Werte von 255,6 bzw. 343,8 mg-% gefunden. Im Gegensatz dazu ist sie bei Katatonie recht gering; es wurden 47,6 bzw. 96,2 mg-% im Mittel gefunden. Auch bei progressiver Paralyse zeigte sie eine geringere Abnahme (70,8 bzw. 118,0 mg-% im Mittel) als bei Ermordeten.

Tabelle 2. Der durchschnittliche Wert an Glykogenolyse im Gehirn, Blut und in der Spinalflüssigkeit von verschiedenen Psychosen und Nichtpsychosen in mg-% Zuckerwert.

Versuchsmaterial	Prüfungs- methode	Zeitpunkt p. m. oder nach der Blut- abnahme in Stunden	Anfangs- glykogen- gehalt	Wert an Glykogenolyse			Kont- rolle
				Dauer des Stehenlassens bei 37° C in Stunden			
			0	2	4	etwa 14	
Hirn von							
Ermordeten . . .	A- Prüfung	49	378,6	83,4	133,6	207,5	426,2
Paralytikern . . .		42	446,2	70,8	118,0	278,1	349,5
Katatonikern . . .		48	424,7	47,6	96,2	281,2	469,7
Maniekranken . . .		30	478,5	255,6	343,8	357,7	515,7
Säuglingskranken .		27	505,7	85,3	153,5	373,5	432,7
Ermordeten . . .	B- Prüfung	73	869,9	195,6	296,4	572,9	812,7
Paralytikern . . .		39	836,2	107,0	205,6	512,0	839,5
Katatonikern . . .		56	878,6	106,1	227,3	501,7	788,8
Epileptikern . . .		67	885,1	225,3	317,2	547,1	972,1
Gesundenblut . . .	B- Prüfung	2½	875,0	237,3	391,2	491,5	761,8
Paralytikerblut . .		3	832,1	235,9	363,6	454,9	745,8
Katatonikerblut . .		2	828,1	238,8	371,4	461,3	742,1
Maniekrankenblut .		3	884,5	368,5	478,8	518,0	779,6
Paralytiker- und Katatoniker- spinalflüssigkeit . . . . .		3½	209,6	20,1	29,9	56,0	194,2

Die Glykogenolyse im etwa 73 Stunden p. m. nach der B-Prüfung anaerob untersuchten Gehirn stieg bei Ermordeten mit einer relativ hohen Geschwindigkeit bei 2- bzw. 4stündigem Stehenlassen im Brutschrank bedeutend bis auf 195,6 bzw. 296,4 mg-% im Mittel und erreichte bei etwa 14stündigem Aufenthalt den hohen Wert von 572,9 mg-% im Mittel; er stellt den Endwert dar. Es ist vor allem darauf hinzuweisen, daß unter den gleichen Umständen die Glykogenolyse im Gehirn bei progressiver Paralyse und Katatonie auf 106,1 bzw. 227,3 mg-% im Mittel bei 2—4stündigem Stehenlassen im Brutschrank abnahm, während sie bei Epilepsie ebenso stark zunahm, bis auf 225,3 bzw. 317,2 mg-% im Mittel, wie bei Ermordeten und bei etwa 14stündigem Aufenthalt fast den gleichen Endwert von 501,7—547,1 mg-% im Mittel erreichte. Daraus ergibt sich, daß die Glykogenolyse im Gehirn bei Manie beschleunigt, bei progressiver Paralyse sowie Katatonie etwas gehemmt ist und bei Epilepsie fast in gleicher Weise wie bei Ermordeten ausfällt, daß sie aber bei längerem Aufenthalt im Brutschrank immer fast den gleichen hohen Endwert erreicht.

Im Blut Gesunder, etwa 2½ Stunden nach der Abnahme anaerob untersucht, verschwindet Glykogen im Gegensatz zu Glucose sehr rasch, bei 2- bzw. 4stündigem Aufenthalt im Brutschrank wird ein höherer

Zuckerwert (237,3 bzw. 391,2 mg-% im Mittel) als bei Gehirn festgestellt, bei etwa 14stündigem Aufenthalt aber ist der Endwert etwas niedriger (491,5 mg-% im Mittel) als bei Gehirn. Es ist vor allem bemerkenswert, daß bei Manie unter den gleichen Umständen das Glykogen des Blutes ebenso rasch abnimmt wie das Gehirn Maniekranker und bei 2- bzw. 4stündigem Aufenthalt im Brutschrank der auffallend hohe Wert von 368,5 bzw. 478,8 mg-% im Mittel erreicht wird, während bei progressiver Paralyse und Katatonie kein Unterschied gegenüber dem Blut Gesunder besteht (235,9 bzw. 371,4 mg-% im Mittel) und auch bei etwa 14stündigem Stehenlassen die Werte meist innerhalb normaler Grenzen (454,9—518,0 mg-% im Mittel) liegen. Daraus geht hervor, daß die Blutglykogenolyse bei Manie beschleunigt ist, während sie bei progressiver Paralyse und Katatonie normal bleibt. Die Endwerte liegen im Blut etwas niedriger als im Gehirn.

Bei progressiver Paralyse und Katatonie wurden in der etwa  $3\frac{1}{2}$  Stunden nach der Abnahme anaerob untersuchten Spinalflüssigkeit bei 2-, 4- bzw. etwa 14stündigem Stehenbleiben im Brutschrank die sehr niedrigen Werte 20,1, 29,9 bzw. 56,0 mg-% im Mittel gefunden. In der Spinalflüssigkeit ist also die Glykogenolyse sehr gering.

Aus meinen Untersuchungen erhellt schließlich, daß Glykolyse und Glykogenolyse, d. h. Kohlenhydratumsatz im Gehirn bei Katatonie und progressiver Paralyse etwas gehemmt, bei Manie auffallend beschleunigt sind. Es ist klar, daß die Störung des Kohlenhydratumsatzes zu einer Funktionsstörung des Gehirns führt. Es ist hier vor allem darauf hinzuweisen, daß der Kohlenhydratstoffwechsel im Gehirn des dauernd unheilbaren Katatonikers und des schwer heilbaren progressiven Paralytikers etwas gehemmt ist, während er bei Manie, deren Hauptsymptom heitere Stimmung und Beschleunigung der Ideenassoziation und der Psychomotilität ist, beschleunigt ist.

### III. Schlußfolgerungen.

1. Während die Glykolyse im Gehirn (etwa 73 Stunden nach dem Tode anaerob untersucht) bei Ermordeten langsam abläuft und den niederen Wert von 5,8 bzw. 88,3 mg-% im Mittel bei 2- bzw. 4stündigem Aufenthalt im Brutschrank zeigt, erreicht sie bei etwa 14stündigem Stehenbleiben im Brutschrank dennoch den hohen Wert von 797,9 mg-% im Mittel.

2. Bei Säuglingskranken (etwa 27 Stunden nach dem Tode anaerob untersucht) verläuft die Glykolyse ebenso langsam wie bei Ermordeten.

3. Während die Glykolyse im Gehirn bei Manie auch noch lange nach dem Tode im Vergleich mit Ermordeten auffallend beschleunigt ist, ist sie bei Katatonie und progressiver Paralyse umgekehrt etwas gehemmt; bei lang dauerndem Aufenthalt im Brutschrank werden aber

bei Katatonie und Paralyse meist dieselben hohen Endwerte wie bei Ermordeten erreicht.

4. Im Blut (etwa  $2\frac{1}{2}$  Stunden nach der Abnahme anaerob untersucht) verschwindet bei Gesunden der Zucker sehr langsam; bei langdauerndem Stehenlassen im Brutschrank ist der Endwert etwa  $\frac{1}{3}$  niedriger als im Gehirn (249,8 mg-% im Mittel).

5. Bei progressiver Paralyse, Katatonie und Manie bleibt die Blutglykolyse innerhalb normaler Grenzen; die Blutglykolyse wird also durch obengenannte Gehirnerkrankungen nicht beeinflusst.

6. In der Spinalflüssigkeit findet keine Glykolyse statt.

7. Bei Ermordeten verschwindet das Glykogen im Gehirn (etwa 73 Stunden p. m. anaerob untersucht) relativ rasch (mit 195,6 bzw. 296,4 mg-% im Mittel bei 2- bzw. 4stündigem Stehenlassen im Brutschrank), etwa 14stündigem Stehenbleiben im Brutschrank wird ein hoher Wert (von 572,9 mg-% im Mittel) erreicht.

8. Säuglingskranke und Epileptiker verhalten sich meist ähnlich.

9. Auch die Glykogenolyse ist im Gehirn bei Manie beschleunigt und bei progressiver Paralyse und Katatonie umgekehrt etwas gehemmt, die Endwerte aber bei allen drei Krankheiten ebenso hoch wie bei Ermordeten.

10. Glykogen schwindet im Blut Gesunder etwas rascher als im Gehirn, der Endwert liegt aber im Blut etwas niedriger als im Gehirn.

11. Im Blut schwindet Glykogen bei progressiver Paralyse und Katatonie innerhalb normaler Grenzen, bei Manie etwas rascher.

12. In der Spinalflüssigkeit wird bei progressiver Paralyse und Katatonie Glykogen nur wenig abgebaut.

(Das Manuskript wurde am 20. September 1937 abgeschlossen.)

### Literaturverzeichnis.

- <sup>1</sup> Maruyama: Arch. f. Psychiatr. **102**, 430 (1934); **103**, 294 (1935). — <sup>2</sup> Hirschberg u. Winterstein: Hoppe-Seylers Z. **100**, 185 (1917). — <sup>3</sup> Warburg, Posener u. Negelein: Biochem. Z. **152**, 309 (1924). — <sup>4</sup> Wohlgemut u. Nakamura: Biochem. Z. **175**, 233 (1926). — <sup>5</sup> Krontowski: Biochem. Z. **182**, 1 (1927). — <sup>6</sup> Loebel: Biochem. Z. **161**, 219 (1925). — <sup>7</sup> Takasaka: Biochem. Z. **184**, 390 (1927). — <sup>8</sup> Slowtozoff: Ber. 16. Zit. nach Takasakas Arbeit.