

Aus Dikemark Sykehus, Heil- und Pflegeanstalt der Stadt Oslo.

## Beiträge zur Somatologie der periodischen Katatonie.

### Mitteilung VIII.

Von

R. GJESSING.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. Mai 1953.)

### Wertung der Befunde II.

Die Schilddrüsen- und Nebennierenrindenfunktion.

Die Leberfunktion.

Rhythmus und Periodizität.

Vegetative Funktionsstörungen.

Das psychische Symptomenbild.

*Die Schilddrüsen- und Nebennierenrindenfunktion.*

*Endokrine Funktionseinstellung.*

Auf mehr allgemeine Fragen, z. B. über das endokrine Gleichgewicht bzw. die endokrine Formel, geschweige auf die vielseitige positive und negative gegenseitige Beeinflussung einzugehen, wäre sich mit der gesamten Endokrinologie auseinanderzusetzen.

Klinisch-symptomatisch im Vordergrund steht anscheinend die Funktion der Glandula Thyreoidea.

### Schilddrüse.

Die Klinik der Hypothyreose (bzw. d. Myxödems) sowie der Hyperthyreose (bzw. des Basedows) bietet uns nun zahlreiche Symptome, die wir bei unseren periodischen Katatonen nachgewiesen haben.

Palpatorisch läßt sich die Schilddrüsengröße bei unseren periodischen Katatonen A<sub>1</sub>—C<sub>2</sub> als weder strumös noch direkt atrophisch feststellen, phasische Vergrößerung bzw. Verkleinerung treten nur ausnahmsweise auf (A<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>). Aus der Symptomatologie der Hypofunktion (und zwar im Intervall) erwähnen wir: den erniedrigten O<sub>2</sub>-Verbrauch (—15 bis —30%), die verlangsamte Pulsfrequenz (50—44), die myxödemartige, elastische Verdickung der Haut (Gesicht, Hände und Unterarmdorsalfläche), die bei Druck keine Delle hinterläßt (A<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C<sub>1</sub> und C<sub>2</sub>), eine gewisse psychische Torpidität (B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, C<sub>1</sub> und C<sub>2</sub>). Erwähnt sei auch die von KJÄSTAD näher beschriebene isoelektrische T, im Elektrokardiogramm\*. Aus der Symptomatologie der Hyperfunktion (und zwar in der

\* KJÄSTAD: Nord. Med. **13**, 441 (1942).

Reaktionsphase) sei hervorgehoben: Die schon zum Teil in der Umschaltszeit auftretende erhöhte Pulsfrequenz, 90—130 ( $A_1$ ,  $C_1$ ,  $B_2$  und  $C_2$ ), die erhöhte Verbrennung,  $+10$  bis  $+28\%$  ( $A_1$ ,  $B_1$ ,  $B_2$  und  $C_2$ ), die feuchte Haut, Tremor manu ( $A_1$ ,  $B_2$ ,  $C_1$  und  $C_2$ ), Protrusio bulbi ( $A_1$  und  $C_2$ ).

Der Blutzucker-Nüchternwert zeigt bei der Hypofunktion erniedrigte, bei der Hyperfunktion erhöhte Werte (80 mg% bzw. 120). Mit der Klinik der Hypo- bzw. Hyperthyreoidie nicht übereinstimmend ist indessen unter anderem die Stickstoffausscheidung beim B- und besonders C-

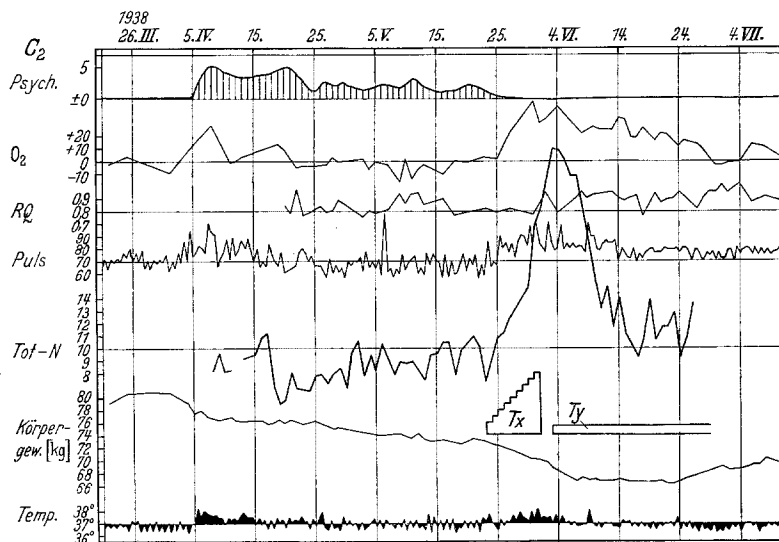


Abb. 1.  $C_2$ , Carl Li. Katatone Erregung (5. 4. — 25. 5. 1938, nach zweijähriger Symptomenfreiheit, Relaps wegen ungenügender Substitution mit Schilddrüsensubstanz). Weil dem C-Verlaufstypus angehörig (N-Überausscheidung im Intervall, R-Retention in der Erregungsphase) muß der Eingriff mit Thyroxin, um eine Erniedrigung des N-Depots im Organismus zu erzwingen, synchron mit der spontanen N-Überausscheidung, die im C-Verlauf erst nach entledigter Erregungsphase beginnt, einsetzen. Die Abbildung gibt oben die Erregungsphase an (schraffiert), RNU, RQ und Pulsfrequenz. Beachtenswert ist die, wegen phasisch zur rechten Zeit einsetzenden Thyroxingaben (Tx), schön ausgebildete und abgeschliffene Kurve der N-Überausscheidung.

Typus.  $C_1$  und  $C_2$  zeigen vermehrte Gesamt-N-Ausscheidung im anscheinend hypothyreoidischen Intervall, erniedrigte in der anscheinend hyperthyreoidischen Reaktionsphase.

Sehr übereinstimmend mit der Klinik der Hypo- bzw. Hyperfunktion ist wiederum der Erfolg einer Substitutions-Therapie. Für die Verifikation der Diagnose eines Myxödems ist die Behebung sämtlicher klinischen Symptome mittels Schilddrüsensubstanz ausschlaggebend. Der entsprechende, sehr eindrucksvolle Erfolg der Schilddrüsenhormoneingabe bei unseren periodischen Katatonen ( $A_1$ ,  $B_1$ ,  $C_1$  und  $C_2$ ) könnte somit für eine thyreogene Bedingtheit der periodischen Katatonie gebucht werden.

Im Laufe der Jahre haben wir nun eine Reihe von *Kontrollversuchen* angestellt, um uns über die Bedeutung der Schilddrüse an der Pathogenese sowie über die Schilddrüsenhormonsubstitution näher zu unterrichten.

1. Mit Thyroxin zur rechten Zeit (d. h. gleichzeitig mit dem Eintreten der negativen N-Bilanz) einverleibt: Behebung der Periodik innerhalb einer Periode, und mittels nachfolgender Schilddrüsensubstanzeingabe im Laufe von wenigen Wochen Behebung sämtlicher Funktionsstörungen, auch auf psychischen Gebiet ( $A_1$ ,  $B_1$ ,  $C_1$  und  $C_2$ ). Wir verweisen beispielsweise auf die Abb. 65 u. 16 in Mitt. IV und fügen (Abb. 1) noch  $C_2$  dazu.

2. Mit Thyroxin zur unrechten Zeit (beim Anfang der positiven N-Bilanz) und anschließend Schilddrüsengaben: Fortgesetzte Perioden, 3—4 oder noch mehr (vgl. Mitt. IV, Abb. 4), ehe diese erlöschen ( $A_1$ ,  $B_1$  und  $C_1$ ).

3. Nach monate- oder jahrelangem Ausgleich unter ständiger Schilddrüsensubstitution (und zur Kontrolle des  $O_2$ -Verbrauch mit Wahrung positiver Werte, meist 110—115%) führt ein plötzliches Aussetzen ( $A_1$ ) oder zu weitgetriebene Verminderung der Gaben ( $C_2$ ) zu neuem Ausbruch und weiterem periodischen Verlauf, genau wie vorher.

4. Für eine Beteiligung der Schilddrüse spricht ferner die gesicherte Beobachtung, daß sich bei allmählicher, unter klinischer Kontrolle ( $O_2$ , Rest-N, Gesamt-N im Harn) durchgeführter Verminderung der Schilddrüsengaben in geeigneten Fällen erreichen läßt, daß der Patient schließlich, ohne Schilddrüsenmedikation, eine normale Verbrennung aufrecht hält, und sich weiter symptomfrei hält.  $B_1$  (1934 bis jetzt),  $A_1$  bis zur perforativen Appendicitis (1930—35). Die eigene Schilddrüsenfunktion scheint in diesen Fällen wiederhergestellt.

5. Das thyreotrope Hormon zeigt ( $C_2$ ) denselben Erfolg wie das Thyroxin (unter anderem erhöhten RNU und erhöhte Gesamt-N-Ausscheidung) und zeigt somit, daß die Schilddrüse auf einen physiologischen Reiz zu erhöhter Funktion fähig ist.

6. Sehr wichtig ist die Beobachtung, daß namentlich bei Erkrankten jüngerer Alters ( $A_2$ ,  $B_2$ ), aber auch im höheren Alter ( $C_1$ ) bei monate- oder jahrelang durchgeführter Schonung, Ablasten des Eiweiß-Stoffwechsels (H-Kost, bzw. proteinarme, lactovegetabilische, vitaminreiche Kost), ohne Schilddrüsengaben, eine spontane Remission mit völliger ( $A_2$ ,  $B_2$ ) oder weitgehender Symptomenfreiheit ( $C_1$ ) eintritt, obwohl die Verbrennung ( $B_2$ , Mitt. V, Abb. 4), (der  $O_2$ -Verbrauch) nicht die Norm der BENE-DICT-HARRISCHEN Tabellen erreicht. Hier läßt sich erwägen, ob diese erniedrigte Verbrennung trotzdem die konstitutionell bedingte Norm des Patienten entspricht (was bei  $A_2$  (und  $B_2$ ?) wahrscheinlich sein dürfte), oder ob der Ausgleich nur ein Scheinbarer, das erreichte Gleichgewicht ein Metastabiles wäre. (Die zunehmend schwankende N-Ausscheidung des  $C_1$  im Herbst 1940 könnte darauf hindeuten.)

7. Schließlich dürften die jahreszeitlichen Schwankungen ( $A_2$ ,  $C_1$ ) am ehesten auf einer — von der Außentemperatur sowie vom U.V.-Licht bewirkten — über J-Spiegel im Blut erreichten — Beeinflussung der Schilddrüse beruhen.

Wir können hier auf die mannigfaltigen Wirkungen der Schilddrüsenentfernung bzw. der Schilddrüsenhormonzufuhr bei Säugetieren nicht näher eingehen. Es werden sämtliche vegetative Funktionen beeinflusst: Grundumsatz, Eiweißstoffwechsel, Kohlenhydrat, Fett, sowie der intermediäre Stoffwechsel, Kreislauf, Atmung, Wasser- und Salz-Haushalt, Sekretionen und Fermente, dazu noch das Zentralnervensystem und die Wärmeregulation. Wir müssen auf die einschlägige Literatur verweisen<sup>1</sup>.

In der chemischen Thermoregulation der Homeothermen nimmt nach THIBAUT<sup>2</sup> die Schilddrüse mit etwa 14% teil (die Entfernung der Nebennieren liefern einen weiteren Verlust von etwa 40%). KESSLER u. GELLHORN<sup>3</sup> fanden, daß die auch bei lokaler Kühlung des Organismus eintretende Temperaturerhöhung der Leber nach Denervierung der Schilddrüse weniger ausgesprochen ist, und noch weniger nach Entfernung der Drüse. Eine kompensatorische Beeinflussung des Vasomotorenzentrums und somit der physikalischen Wärmeregulation ist von MANSFELD<sup>4</sup> nachgewiesen. Die wenig präzise Temperaturregulierung unserer periodisch Katatonen, insbesondere des dys-s-Typs im hypothyreotischen Intervall, dürfte wohl zum Teil von der Schilddrüse bedingt sein. Wieweit die von MANSFELD<sup>4</sup> nachgewiesenen Hemmungskörper der Schilddrüse „das Thyroxinwidrige Prinzip der Schilddrüse“ Thermothyrin A (Kühlhormon, unabhängig von der Jahreszeit) und Thermothyrin B („Sommerhormon“, das nur in der warmen Jahreszeit nachweisbar ist), — beide verbrennungshemmende, der Wärmebildung gegenregulatorische Stoffe der Blutsera aus der Schilddrüse —, den mitunter stark erniedrigten  $O_2$ -Verbrauch und niedrige Körpertemperatur im Intervall unserer per. Katatonen (besonders  $A_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $C_1$ ) bedingen, läßt sich noch nicht entscheiden. Darauf hin gezielte Untersuchungen sind nötig. Auch die jahreszeitliche Beeinflussung ( $A_2$ ,  $C_1$ ) wäre damit einem Verständnis näher gerückt.

Die von HAFFNER, ANSELMINO, EICHLER und SANDERS, FREUD und KÖNIG<sup>5</sup> geäußerte Annahme, daß nach *Schilddrüsenzufuhr besonders die anaeroben Stoffwechselvorgänge gefördert werden*, ist in neuerer Zeit unter anderem von MANSFELD<sup>6</sup> bestätigt worden. Es scheint — jedenfalls in vitro — das Tyroxin nur dann zur Wirkung gelangt, wenn ihm die Gelegenheit geboten wird auf die anaerobe Phase des Stoffwechsels einzuwirken. Der Abbau von Eiweißstoffen steht hier im Vordergrund. Das zeigt sowohl die Steigerung der Autolyse durch Thyroxin, wie die ausnahmslose starke Erhöhung der Stickstoffabgabe nach Zufuhr von Schilddrüse oder Thyroxin. Der vermehrt ausgeschiedene N entfällt dabei fast ganz auf den Harnstoff, die Purinbasen und Ammoniakausscheidung ist nur wenig verändert<sup>7</sup> — ein Verhältnis genau wie unsere per. Kat. es zeigen.

<sup>1</sup> Schrifttum bis 1933 nur aus P. TRENDLENBURG: Die Hormone. I. II. Berlin: Springer. The thyroid. Annales of the N. Y. Academy of Science Vol. 50, Art. 5 (1949).

<sup>2</sup> THIBAUT, O.: Rev. Canad. Biol. S. 3 (1949).

<sup>3</sup> KESSLER, M., and E. GELLHORN: Amer. J. Physiol. **137**, 703 (1949).

<sup>4</sup> MANSFELD, G.: Die Hormone der Schilddrüse. Basel: Schwabe 1943.

<sup>5</sup> TRENDLENBURG, P.: II. S. 125.

<sup>6</sup> MANSFELD, G.: Die Hormone der Schilddrüse. Basel: Schwabe 1943.

<sup>7</sup> TRENDLENBURG, P.: II. S. 127.

Sowohl Schilddrüsensubstanz wie Thyroxin bewirken auch a) eine in erster Linie extrarenal bedingte *Steigerung der Diurese*<sup>1</sup>. Diese geht mit einer starken b) Hydrämie einher, während die quergestreiften Muskeln wasserärmer werden. Wahrscheinlich wird durch das Schilddrüsenhormon die Wasser- und Salz-Durchlässigkeit der Capillarendothelien vermehrt. Demnächst zeigen bei gesunden Menschen und bei Myxödematösen die Bestimmungen des Wassergehaltes des Blutes, des Serumeiweißgehaltes, der Bluthämoglobinwerte vor und nach der Schilddrüsen- bzw. Thyroxin-Zufuhr, sowie des Einflusses einer Wassereinnahme auf die Blutkonzentration vor und nach Einwirkung von Schilddrüsenhormonen, daß c) das vermehrt abgegebene Wasser durch den gesteigerten Abbau von Gewebs-eiweiß frei geworden ist<sup>2</sup>. Das unter a—c erwähnte finden wir auch bei unseren periodischen Katatonen. Gleichfalls auch die von HELLER<sup>3</sup> nachgewiesene erhöhte extrarenale Wasserabgabe, und zwar besonders in der ersten Hälfte der Reaktionsphase beim spontanen Verlauf (Körpergewichtsverlust bei gleichzeitiger unveränderter Wassereinfuhr und trotz stark eingeengter Diurese bei A<sub>1</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> und C<sub>1</sub>).

Von besonderem Interesse ist schließlich der Einfluß der Schilddrüse auf Fermente. Schilddrüsenzufuhr wirkt Katalase-vermehrend, Diastase wird vermehrt abgegeben, der Gehalt des Serums und des Harns an proteolytischen Fermenten steigt an, wohl als Folge des vermehrten Eiweißabbaus. Es steigt aber nicht die eiweißspaltende Wirksamkeit des Serums (WEIL, LANDSBERG<sup>4</sup>), da gleichzeitig auch die antitryptische Wirksamkeit des Serums erhöht wird (v. BERGMANN<sup>4</sup>). Sehr beachtenswert sind auch die Befunde von EDELBACHER und SCHÜLER. Nach parenteraler Einverleibung von Arginin steigt der Arginingehalt der Muskeln und der Nieren innerhalb der nächsten Stunden, in der Leber nimmt er dagegen ab. Injektion von Thyroxin, vor der Argininzufuhr, unterdrückt den Anstieg des Arginasegehaltes im Muskel.

In diesem Zusammenhang möchten wir noch die Frage kurz erwähnen, wie weit irgend eine der Schilddrüsenhormone außer der mehr allgemeinen Aktivitätsbeeinflussung der Proteolyse, eventuell Lipolyse, im Organismus unserer periodisch Katatonen, auch als spezifischer Effektor (Aktivator, Inhibitor bzw. als Co-Ferment) betätigt ist, z. B. an irgend einer Stelle des enzymatischen Auf- oder Abbaus, die spezifisch bei diesen Kranken abnormal auf Intensitätsschwankungen (besonders auf Erniedrigung) der Schilddrüsenstoffkonzentration im Blut reagiert.

Die mehr allgemeine Aktivitäts-Beeinflussung der Proteolyse, und wie oben erwähnt besonders deren anaeroben Phasen, reicht für die Erklärung der an und für sich unspezifischen phasisch schwankenden N-Bilanz wohl aus. Für die Beeinflussung der vegetativen Zentren, eventuell corticalen Gebiete und psychischen Funktionsstörungen dagegen nicht. (Wie es aus der medizinischen Klinik bekannt ist, bewirkt auch weit mehr erniedrigte Schilddrüsenfunktion — als wir es bei periodisch Katatonen finden — weder bei psychisch wenig oder mehr Auffälligen, noch bei Myxödem-leidenden eine Excitation oder einen Stupor, wie es unsere Periodischen aufzeigen.) *Es sind dies eben spezifische Funktionsstörungen der periodisch Katatonen.*

<sup>1</sup> FENWICK, MURRAY, ORD u. WHITE, NAPIER, MENDEL, VERMEBREA, HIEDEBRANDT u. FUJIMAKI, HAFNE, EPSTEIN (nach TRENDLENBURG II. S. 150/51).

<sup>2</sup> DIEBALLA u. ILLYES, EPPINGER (nach TRENDLENBURG).

<sup>3</sup> HELLER, H.: *Erg. inn. Med.* **36**, 711 (1929).

<sup>4</sup> TRENDLENBURG, P.: II. S. 157.

Einerseits der *Ausgleich* mittels Schilddrüsenhormons (spezifisch mit diesem, dagegen nicht mit z. B. Dinitrophenol), andererseits das latente Persistieren dieser spezifischen Funktionsschwäche, auch nach jahrelangem wohl gelungenen Ausgleich, und das Wiederauftreten der Funktionsstörung, genau wie bevor nach vorzeitigem Aussetzen der Schilddrüsen-eingabe, deutet wohl am ehesten auf *einer ererbten*, erst nach Pubertät, eventuell wegen Funktionsschwäche der Schilddrüse, sich manifestierenden, *spezifischen Schwäche oder Hemmung einer enzymatischen Reaktion*. Allem Anschein nach häufen sich funktionshemmend normale oder bilden sich neurotrope Metaboliten, eine Fehlleistung die mittels erhöhter Schilddrüsen-substanzkonzentration wieder ausgeglichen wird.

Von besonderer Bedeutung sind in dieser Beziehung die Befunde von COHEN, TISSIERES, TIPTON und NIXON sowie DRABKIN. COHEN<sup>1</sup> fand, daß Gehirne von experimentell hyperthyreodischen Tieren einen erhöhten Gehalt sowohl an Oxydasen und besonders Dehydrasen aufweisen. Nach TISSIERES<sup>2</sup> sinkt der Cytochrom C-Gehalt der Rattenmuskulatur sowohl nach Adrenalectomie wie Thyreoidektomie und nach Eingabe von Antithyreoideapräparaten. TIPTON und NIXON<sup>3</sup> fanden, daß sowohl Cytochromoxydase wie Bernsteinsäureoxydase durch Thyreoidektomie bzw. antithyreordale Präparate reduziert wird.

Im Tierversuch (Ratte) erwies sich nach DRABKIN<sup>4</sup> der *Gehalt aller Gewebe an Cytochrom C vom funktionellen Zustand der Schilddrüse abhängig*. Thyreoidektomie erniedrigte in gesamten Körper den Cytochrom-C-Gehalt mit 43%, Thiourazil entsprechend der Zufuhr. Experimentell Thyroxinhyperthyreotische Tiere zeigten sowohl erhöhte *Cytochrom C*-Werte wie auch *Ribonucleinsäurewerte*. Die Cytochrom C-Werte erreichten +35% der normalen Kontrollen und waren 137% höher als die Werte hypothyreotischer Tiere. DRABKIN ist geneigt anzunehmen, daß Thyroxin oder Thyreoglobulin den O<sub>2</sub>-Verbrauch mittels Kontrolle des Cytochrom C-Gehaltes des Organismus reguliert<sup>5</sup>. Erwähnt sei auch sein Nachweis, daß möglicherweise auch die Nebennieren in der Kontrolle des Cytochrom C-Gehaltes teilnehmen<sup>6</sup>.

Falls diese Befunde auch in dem menschlichen Organismus gültig sind, käme somit das Schilddrüsenhormon via Cytochrom C in die Lage, als „limiting factor“ der für die Gehirnfunktion so äußerst entscheidenden Sauerstoffversorgung auftreten zu können. Im Ruhe-

<sup>1</sup> Cohen: Hyperthyreodism and Brain oxydations Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 1446 (1935).

<sup>2</sup> Arch. internat. Physiol. **54**, 305 (1946).

<sup>3</sup> Endocrinology **39**, 300 (1946).

<sup>4</sup> DRABKIN, D.: J. of Biol. Chem. **182**, 335 (1950).

<sup>5</sup> DRABKIN, D.: J. of Biol. Chem. **182**, 335, (1950).

<sup>6</sup> DRABKIN, D.: J. of Biol. Chem. **182**, 351 (1950).

Nüchtern-Zustande ist nach FOLCH<sup>1</sup> die O<sub>2</sub>-Aufnahme des Gehirns etwa  $\frac{1}{4}$  des gesamten O<sub>2</sub>-Verbrauchs, und zwar *verschiedentlich groß in den verschiedenen Gebieten* (DIXON<sup>2</sup>). Eine Senkung des Schilddrüsenhormonspiegels und Verminderung des Cytochrom C in bestimmten Gebieten würden entsprechende Funktionsstörungen bedingen können. Von Bedeutung ist auch DRABKINS Nachweis, daß *die Konzentration der für die Funktion der Neurone so wichtigen Ribonucleinsäure mittels Schilddrüsenhormon erhöht wird*.

Dagegen ist es uns nicht gelungen, in der uns zur Verfügung stehenden Literatur einschlägige Untersuchungen im menschlichen Material, geschweige im Zentralnervensystem der periodisch Katatonen, zu finden, über eine Aktivitätsbeeinflussung von Fermenten mittels Schilddrüsen-substanzen. Die neuzeitlichen Lobotomien werden dies mit der Zeit vielleicht möglich machen.

Eine Fähigkeit der Schilddrüse sei noch erwähnt, nämlich der Transmethylierung, — einerseits Methylierung der Nicotinsäure<sup>3</sup>, der Guadininessigsäure<sup>4</sup> bzw. Demethylierung der Methylcyanide und gleichzeitige Conversion der Cyanide in Thiocyanat<sup>5</sup>. Schließlich sei noch der Einfluß der Schilddrüse auf den Gehalt des Gehirns an anorganischen Salzen, besonders des Phosphors, erwähnt<sup>6</sup>.

Schließlich kommen wir zur Frage: Liegt das Origo des Versagens oder der veränderten Hormonproduktion in der Schilddrüse selbst oder in einer der übergeordneten Instanzen? (Hypophysenvorderlappen, Diencephalon?)

Die geringere Wirkung des parenteral einverleibten thyreotropen Hormons ist in der N-Retentionsphase des C<sub>2</sub> (März—April 1936) und die ausgiebige in der negativen N-Bilanzphase (Mitt. IV, Abb. 15, S. 582) deutet nicht auf einen hypophysären Ursprung der Unterfunktion, eher auf eine extra-hypophysär zentrale Steuerung der Schilddrüsenleistung. Bezüglich einer extrahypophysären zentralen Steuerung sei hier auf die Arbeit von SUNDER-PLOSSMANN<sup>7</sup> hingewiesen, wo besonders die *engen Beziehungen zwischen vegetativem Nervensystem und Schilddrüsenleistung* von Interesse sind.

### Die Nebennierenrinden(NNR)-Funktion bei der periodischen Katatonie.

Die fast überstürzte Entwicklung der NNR-Forschung der letzten Dekade hat eine Fülle von teils übereinstimmenden, teils widersprechen-

<sup>1</sup> FOLCH: Psychiatr. Research Harvard University Monogr. 9.

<sup>2</sup> DIXON u. MEYER: Bioch. J. **30**, 1577 (1936).

<sup>3</sup> CALVO, I. M., BOCHME u. a.: Chem. Abstr. **44**, 4119 (1950).

<sup>4</sup> STUBER, B., A. RUSSMAN u. E. A. PROEBSTING: Biochem. Z. **114**, 221 (1923).

<sup>5</sup> BAUMANN, SPRINSON and METZGER: J. of Biol. Chem. **100**, 774 (1934).

<sup>6</sup> J. ment. Sci. **85**, 394 (1939).

<sup>7</sup> SUNDER-PLOSSMANN, P.: Basedow-Studien. Berlin: Springer 1941.

den Befunden zu Tage gefördert<sup>1</sup>. Hier können nur einige wenige berücksichtigt werden.

Die prinzipiellen Befunde sind in Tierexperimenten (meist Ratten) gemacht. Erstens der Nachweis, daß eine funktionelle Belastung des Organismus, „Stress“ irgendeiner Art, die eine ausgesprochene oder gar eine „Alarm“-Reaktion hervorruft, von dem Hypophysenvorderlappen aus eine erhöhte Ausscheidung von Adrenocorticotropen-Hormon (ACTH) bewirkt (SELYE, SAYER, PINCUS).

Dies ACTH wirkt sich in der Nebennierenrinde aus. Eine statistische Wertung im größeren Tiermaterial zeigt, daß die NNR hypertrophiert und es tritt ein morphologisch-histochemisch nachweisbarer Schwund auf, unter anderem von Cholesterol und Ascorbinsäure wegen Einsonderung dieser in den Organismus. Das Ausmaß dieser Veränderungen entspricht bei funktionstüchtiger Rinde, statistisch verwertet, in auffallend spezifischer Weise<sup>2</sup>, auch meist dem Grad des angewandten Stress.

Daß diese Veränderungen vom ACTH bedingt sind, zeigt die Hypophysektomie, wonach Stress keine Veränderung in der Nebennierenrinde hervorruft.

Das erwähnte funktionelle Verhalten, wobei „Stress“ eine erhöhte ACTH-Ausscheidung bewirkt, die der Intensität des Stress entspricht, und damit in der NNR eine sowohl morphologische wie auch meßbare physiologisch chemische Veränderung hervorruft, erlaubt nun unter Umständen diagnostische Schlußfolgerungen auf die Güte der NNR-Funktion. So läßt sich entweder bei standardisiertem Stress, oder Einverleibung von bestimmter Menge ACTH in größerem statistisch verwertbarem tierexperimentellen Material die Ausscheidung von Corticosterone, von Natrium und Harnsäure im Harn, Lymphocytenzahl im Blute messend verfolgen, und es lassen sich gewisse Schlußfolgerungen über die NNR-Funktion ziehen. Der Umstand, daß beim Mensch die normale Variationsbreite dieser Reaktion der NNR ungemein groß ist, nötigt zur prozentischen Charakteristik und erlaubt keinen interindividuellen Vergleich der absoluten Werte. Wie von BROWNE u. Mitarb. erwähnt<sup>3</sup>, kann sich die NNR reaktionslos verhalten wegen Schädigung entweder auf hypothalamischer, hypophysärer oder NNRinden-Stufe.

<sup>1</sup> The Adrenal Cortex, *Annales of the New York Academy of Science* Vol. 50, Art. 6 (1946). — Laurention Conf. IV 1949. Academic Press Inc. Publ. N. Y. — Proceeding of the first clinical ACTH Conf. Blakinstone & Co., Toronto (Ont.) 1949. — Merck, Montreal, Armour, Chicago. — CONN, J. W., u. S. S. FAJANS: *Ann. Rev. Physiol.* 14, 453 (1952). — ABDERHALDEN, R.: *Die Hormone*. S. 115. Berlin: Springer 1952.

<sup>2</sup> SELYE, H., and HELEN STONE: *On the Experimental Morphology of the Adrenal Cortex*. Springfield: Thomas 1950.

<sup>3</sup> Proceedings of the first Clinic. ACTH Conf. S. 119.



Die Menge des Hormons das ausgeschieden wird, ist auch vom Funktionszustand des Organismus beeinflußt.

Von klinisch-psychiatrischer Seite her ist eine solche Funktionsanalyse von PINCUS u. Mitarb.<sup>1</sup> vorgenommen.

Bestimmt wurden von PINCUS<sup>2</sup>: Harnvolum, Creatinin, 17-Ketosteroide, „neutr.reducingLipids“, Harnsäure, HarnK, HarnNa, Lymphocytenzahl, Blutzucker, Anorg.  $P_2O_4$  und Aminosäuren. Einen statistisch gesicherten Unterschied zwischen Ausgangswert und Reaktionswert auf den diagnostischen Eingriff erwiesen auffallenderweise nur: Harnvolum, 17-Ketosteroide, die neutralen reduzierende lipide, sowie die Na-Ausscheidung.

Von klinischer Seite her sei noch erwähnt, daß die Reaktion der Nebennierenrinde auf ACTH bei Hypothyreoidie vermindert ist (REISS, RIGGSTHORN, FORSHAM<sup>3</sup>), nach HOAGLAND u. PINCUS ist besonders die Ausscheidung von 17-Ketosteroide, neutrale reduzierend lipide, Harnsäure und Natrium erniedrigt. KNOWLTON und ABBIE fanden in zwei Fällen von Myxödem nur eine sehr fragliche Reaktion<sup>4</sup>.

Die funktionelle Potenz der Schilddrüse scheint somit in der Reaktion einzugehen. Die Reaktion Schizophrener auf Aufmerksamkeits-Reize ist nach PINCUS u. HOAGLAND<sup>5</sup> eine sehr geringe oder gar negative, dagegen ist die Reaktion auf einverleibte NNR-Steroide etwa dieselbe als der normalen Kontrollen. LINGJÆRDE<sup>6</sup>, der 60 Normale und 100 Geistesranke (überwiegend Schizophrene) auf die Ausscheidung von 17-Ketosteroide untersuchte, fand in der schizophrenen Gruppe große Streuung, aber meistens normale Werte. Die höchsten wurden in akuten Phasen gefunden, die niedrigsten bei dementen und parkinsonoid-Katatonen.

Nach SELYE, dessen grundlegende Arbeiten<sup>7</sup> die NNR-Forschung weitgehend förderte, ist die Reaktion der Hypophyse bzw. der NNR auf „Stress“, eine wichtige Partialleistung des Organismus auf jeder Art einer Belastung, und von Bedeutung für die Adaption zu dieser. Die erste Phase des „General Adaption Syndroms“ (G.A.S.) von SELYE ist die Alarm-Reaktion (Emergency-Reaction, Cannons) mit ihrer a) augenblicklich eintretenden Shockphase (negative Vorschwankung: Senkung der

<sup>1</sup> PINCUS, G.: Recent progress in Hormon Research I. 123 (1947). — FREEMAN, W., G. PINCUS and E. D. GLOVER: Endocrinology 35, 215 (1944). — PINCUS, G. and F. ELMADJAN: J. Clin. Endocrinology 6, 285 (1946).

<sup>2</sup> PINCUS, G., H. HOAGLAND, H. FREEMAN and F. ELMADJAN: Laurentian Conf. IV. 1949.

<sup>3</sup> Proceedings of the first Clinic. ACTH Conf., Blakistone, Toronto, 1949, S. 193.

<sup>4</sup> Proceedings of the first Clinic. ATCH Conf., Blakistone, Toronto 1949, S. 205.

<sup>5</sup> Proceedings of the first Clinic. ATCH Conf., Blakistone, Toronto 1949, S. 544.

<sup>6</sup> Tidsskr. for Den norske laegeforening 69, 181 (1949).

<sup>7</sup> SELYE, H.: The general adaption syndrom and the disease of adaption. J. Clin. Endocrinology 6, 117 (1946).

Temperatur, des  $O_2$ -Verbrauchs, der Alkalireserve, der Diuresis, Auftreten von Acidose, Leukopenie, Adrenalin ausschüttung, Erhöhung des Blutzuckers). Danach folgt b) die Counter-Shockphase (Defence-Reaktion) mit Umkehr der Shock-Reaktion. Dauert der Stress weiter, tritt die c) Adaptationsphase ein mit erhöhter Resistenz, morphologischer Verbreiterung der NNR sowie mit erhöhtem  $O_2$ -Verbrauch, erhöhte Blutzucker- und Alkaliereservewerte, und unter Umständen mit spezifischer „Resistenz gegen spezifische Schäden“. Ist der Reiz zu groß um bewältigt zu werden, tritt d) Exhaustion und Tod ein.

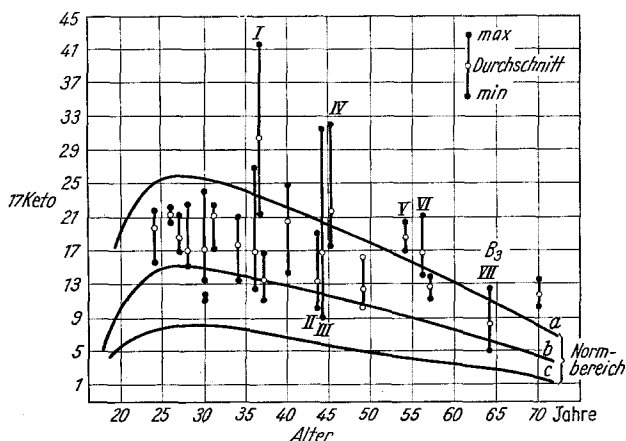


Abb. 2. Die 17-Ketosteroidausscheidung. Mg./24 St. (Methodik ZIMMERMANN-CALLOW.) An jedem Strich ist der max., arithmet. Mittel- und min.-Wert des betreffenden Patienten vermerkt. Anzahl 24 Std. Werte in Klammern. Zum Vergleich mit VII (26) =  $B_3$  periodische Katatonie: I (23) Manie; II (10) Hypomanie; III (7) derselbe manisch erregt; IV (6) Period. Katatonie; Stupor. V (6) Hypomanie, VI (6) Prozeßpsychose. Die restlichen 14 Katatonien je 6 Bestimmungen.

In diesem allgemein gültigen G.A.S.-Syndrom läßt sich nahezu ein jedes von äußerem oder innerem Reiz bedingtes Leiden einfügen, wie es SELYE in seiner großzügigen Monographie<sup>1</sup> veranschaulicht hat.

Beim Eingang in die Reaktionsphase finden wir in unserem gesamten Material vom ss-Typ, so auch bei  $A_1$ — $C_3$ , Leukopenie und Einengung des Harnvolumens. Die erniedrigte Diuresis — bis zur relativen Wassersperre, dürfte doch vornehmlich vom Hypophysenhinterlappen bedingt sein. Die Ausscheidung von Kreatinin ist nur bei  $C_1$ , die von Harnsäure bei  $B_3$ , ausnahmsweise bei  $C_1$  erhöht. Die Na-Ausscheidung zeigt — nach Cl-Ausscheidung bewertet — bei  $A_1$ ,  $B_1$ ,  $C_2$  eine erhöht präkritische und bei Eintritt in die Reaktionsphase eine entsprechend erniedrigte Ausscheidung.

Von unseren  $A_1$ — $C_2$ -Probanden ist seit 1948 nur noch  $B_3$  in unserer Hut und nur bei ihm — dessen Testes völlig atrophisch waren — ließ sich die

<sup>1</sup> SELYE, H.: Stress. Acta Endocrinology Inc. 1950.

17-Keto-Ausscheidung nach ZIMMERMANN noch feststellen. Seine Werte beziehen sich somit nur auf die Nebennierenrinde. Wie es die Abb. 2 zeigt, scheidet er seinem Alter gemäß aus.

In unserem Problemenkreis der periodischen Katatonie scheint die Vorschwankung mit der vegetativen Labilität und der Anfang der Reaktionsphase sich prinzipiell in einer meist gemilderten Shock- und Countershockphase einzufügen. Der letzte Teil der Reaktionsphase und auch erste des Intervalls wäre der Adaptationsphase anzugliedern.

### Die Leberfunktion im periodischen Geschehen.

Von den vielfachen bisher bekannten Sonderfunktionen der Leber dürften einige — angesichts dessen, was uns über die periodische Katatonie schon bekannt ist — von vornehmlichem Interesse sein. Erstens der Reichtum der Leberzellen an Fermente des KH-, des Fett- und des Eiweißstoffwechsels. Der Fermentapparat für die Eiweißspaltung ist höchst aktiv. Die Leber ist das Organ oder die „Stätte des völligen Abbaus der Eiweißkörper bzw. der Aminosäuren“. Die Harnstoffsynthese aus den nach Desamidierung freigesetzten  $\text{NH}_3$  ist eine „ausschließliche Angelegenheit der Leber“ (LEHNARTZ<sup>1</sup>). Der Abbau der Polynucleotide, Mononucleotide und Nucleoside sowie die Regulierung des Eiweißgehaltes des Plasmas erfolgt auch größtenteils in der Leber.

Erwähnt sei weiter die Fähigkeit der Leber Methyl- bzw. Acetylgruppen abzuspalten oder einzuführen, die Glucoronbildung aus Glucose zur Entgiftung vieler Stoffe, die Erhaltung des Blutzuckerspiegels, die Gallenbildung.

Hiermit sind wir in Medias Res der periodischen Katatonie, wo Mehrabbau des Eiweißes oder jedenfalls der Polypeptide in der negativen N-Bilanzphase, und zwar unter fast ausschließlicher Bildung von Harnstoff, uns schon Probleme gestellt haben. In entsprechender Weise bedeutungsvoll ist der (vielleicht abwegige) Abbau von Nuclein, die Entgiftung des CN-Radikals, die Methylierung oder Acetylierung in Gegenwart von Schilddrüsenhormon, die periodische Schwankung des Blutzuckerspiegels und die phasisch vermehrte Harnfarbstoffausscheidung.

Die Frage wieweit irgend eine dieser Leberfunktionen ein Glied im *circulus vitiosus* der periodischen Katatonie tätig ist, läßt sich indessen leider weder durch Entfernung der Leber, noch heute durch Substitution der einzelnen Partialfunktion beantworten. Die Frage wieweit irgend eine Leberfunktion beeinträchtigt ist, ist durch die übergroße Reserve, anscheinend jeder Leberfunktion, erschwert. Obwohl die Funktionsdiagnostik der Leber weitgehend ausgebaut ist, sind wir bis heute noch auf klinische Gesamt-Wertung hingewiesen. Die experimentellen Belastungsproben mit körperfremden Stoffen sind noch *sub judice*, mit körper-

<sup>1</sup> LEHNARTZ, E.: Chemische Physiologie. Berlin: Springer 1938.

eigenen Stoffen lassen sich nur extreme Grade der Insuffizienz nachweisen. Erst wenn einmal ein „spezifischer Metabolit“ der periodischen Katatonie gefunden werden sollte, wird eine Belastungsprobe mit diesem sich vielleicht als aufschlußreich erweisen. Die mittels Leberpunktion gewonnenen morphologischen und histochemischen Aufklärungen leisten, in der humanen Pathologie, bei allgemeiner Beeinträchtigung der gesamten Leber, wahrscheinlich mehr als die physiologische Chemie noch dazu imstande ist. Bei noch symptomloser Portacirrhose wird sie als die beste empfohlen (RICKET, et al.<sup>1</sup>). Mit Recht oder Unrecht haben wir indessen bei unseren Probanden davon Abstand genommen.

Auf den Abbaumechanismus des Blutfarbstoffes (Hämochromogen-Verdohämochromogen), — Biliverdin, Bilirubin, Mesobilirubin, Urobilinogen, Urobilin oder der Bildung des Urochroms A und B (vgl. Mitt. VII, S. 284) können wir hier nicht eingehen.

Über die Leberfunktion bei periodischen Katatonen liegt in der uns zugänglichen Literatur keine Arbeit vor. Bei „Schizophrenen“ deuten nach LINGJAERDE<sup>2</sup> die Ergebnisse von 5 verschiedenen Untersuchungsreihen, mit 5 verschiedenen voneinander unabhängigen Proben (untersucht wurde unter anderem Urobilin- und Gallensäureausscheidung im Harn, Bilirubinkonzentration im Serum, Bromsulfalein im Blut) mit voller (statistischer) Übereinstimmung auf ein Leberleiden, bei dem die Leberfunktionsstörung hauptsächlich in der „aktiven Phase“ der Erkrankung, bei gleichzeitigem amentiellem Syndrom, Unterernährung und Gewichtsverlust vorkommen, während die Verhältnisse in der inaktiven Phase statistisch wie bei normalen Lebergesunden sind. Unterernährung (besonders Kohlenhydratmangel) scheint eine wesentliche Rolle in der Pathogenese dieser Leberfunktionsstörung zu spielen. Einen periodischen katatonen Verlauf zeigt sein Fall 17 bei dem nach 13jähriger Krankheitsdauer eine sehr gute Remission eintrat. (Die Urobilinausscheidung ist in diesem Falle leider nur 14 Tage verfolgt.) Der Verf. äußert sich vorsichtig, meint sich aber in seiner Zusammenfassung zu behaupten berechtigt, daß „viele darauf hindeuten, daß die Leberschädigung wirklich eine gewisse Rolle in der Pathologie der Schizophrenien spielt, insofern als eine Leberschädigung recht oft dazu beitragen zu können scheint, eine Verschlimmerung im psychischen Zustand hervorzurufen“. Hierin können wir ihm gewiß beipflichten. Wir haben in unseren Reihenuntersuchungen die Farbstoff- und Urobilinausscheidung bei periodischen Katatonen monatelang verfolgt und verweisen auf das Mitt. VII, S. 284 erwähnte.

Die Bilirubinwerte im Plasma sowie die Koproporphyrinausscheidung und Harnfarbstoffwerte in febrilen und subfebrilen Schizophrenen Schüben ist von K. F. SCHEID<sup>3</sup> untersucht. Die Bilirubinwerte im Plasma zeigten gesetzmäßige, aber absolut genommen nicht sehr große Schwankungen, 0,8—1,2 mg%. Dagegen erreichte die tägliche Koproporphyrinausscheidung (während der febrilen Einlagen) regelmäßig eine weit über das Normale hinausgehende Höhe (120—140  $\gamma$ , normal 30  $\gamma$ ). Auch die Harnfarbstoffausscheidung (FM-Wert) war erheblich vermehrt.

<sup>1</sup> RICKET, KIRSNER and PALMER: J. Labor. a. Clin. Med. **35**, 403 (1950).

<sup>2</sup> LINGJAERDE, O.: Leberuntersuchungen bei Geisteskranken. Kopenhagen: Levin & Munksgaard 1934.

<sup>3</sup> SCHEID, K. F.: Febrile Episoden bei schizophrenen Psychosen. Leipzig: Thieme 1937.

Hieraus ergibt sich nach SCHEID mit Sicherheit, daß während der subfebrilen Schübe in stark erhöhtem Maße Urochrome ausgeschieden werden.

Unser diesbezügliches Material über die Urobilinausscheidung des  $A_1$  und die Harnfarbstoffausscheidung des  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $C_1$  und  $C_2$  zeigen (wie oben erwähnt) übereinstimmend eine phasisch erhöhte, weit über das Maß der Normalen hinausgehende 24 Std-Farbstoffausscheidung (FM), und zwar fast in allen Fällen gleichzeitig mit der erniedrigten Diurese, d. h. in der reaktiven Phase, während die Werte außerhalb dieser durchgehend normale sind.

Wie weit die Ansicht SCHEIDS, daß die vermehrte Harnfarbstoffausscheidung auf einem vermehrten Blutabbau beruht, auch in Fällen der periodischen Katatonie wo jede Infektion entfernt und geheilt ist, gültig ist, scheint uns sehr fraglich. Einen Blutfarbenindexsturz haben wir trotz darauf gezielten Untersuchungen nicht nachweisen können. Wahrscheinlicher scheinen uns die hohen FM-Werte einerseits die Folge der excessiven Diureseneinschränkung, andererseits vielleicht auch einer Beeinträchtigung der diesbezüglichen Leberfunktion. Daten darüber, wieweit diese — endogen toxische? — Schädigung sich in der Leber allgemeiner auswirkt, und welche Funktionen einbezogen werden, stehen noch aus. Eine intakte Leber (ohne vorhergegangene Schädigungen) und eine konstitutionsbedingt funktionelle Güte der Leber läßt sich aber schon heute als wahrscheinlich sehr bedeutungsvoll für den Verlauf der periodischen Katatonie bemessen.

Auch die Prüfung der Hippursäuresynthese nach QUICK (1932) ist als Prüfung nicht des, sondern eines Entgiftungsvermögens der Leber bei Geisteskranken benutzt worden (QUASTEL<sup>1</sup>, GREVILLE<sup>2</sup>, GEORGI<sup>3</sup>) entweder mit Na-Benzoesäure allein, oder in Fällen von verminderter Hippursäureausscheidung, mit gleichzeitiger Zufuhr von Glykokoll (oder Glucolsäure, OLSSON<sup>4</sup>). Bessert oder normalisiert dies den Ausfall der Probe, deutet es auf erniedrigtes Glykokollbildungsvermögen, und besagt wenig über Entgiftungsvermögen. Im Material GEORGIS von akuten Schüben wurden Durchschnittswerte von 2,1 g (als Benzoesäure berechnet) (max. 3,0, min. 0,6) gefunden, während normale Kontrollen durchschnittlich 3,9 g (min. 3,4, max. 4,5 g) in 4 Std ausschieden. Dagegen zeigten hoffnungslos Verblödete auffallenderweise normale Werte, was darauf deuten könnte, daß die durchgemachte Leberstörung nicht spezifischer Natur sein kann.

Der Versuch, die Größe der Leber, die katatone Periode hindurch, mittels Röntgen-Aufnahmen messend zu verfolgen, erwies sich (bei  $B_3$ ,  $C_1$

<sup>1</sup> QUASTEL, J. H.: *Lancet* 1938, 301.

<sup>2</sup> GREVILLE, G. D.: *Proceedings of the Royal Soc. o. Med.* 38, 671 (1945).

<sup>3</sup> GEORGI, F.: *Schweiz. med. Wschr.* 1948, 114. — PIAGET, R. M.: *Confinia Neurologica*, Vol. X., Fasc. 1/2 1950.

<sup>4</sup> OLSSON, W.: *Nord. Med.* 21, 297 (1944).

und C<sub>2</sub>, in allen 28 Aufnahmen) mit einer Projektion allein (anstatt gleichzeitig sagittal und transversal), wegen der Möglichkeit einer transversal-axialen Rotation (auch bei Inhalten der Respiration), leider als nicht eindeutig verwertbar. Eine phasische Volumenänderung im Verlaufe der Periode dürfte aber wahrscheinlich sein.

Schließlich meldet sich die Frage, wie weit die unseren Probanden dargereichte Kost für die Funktionen der Leber eine geeignete ist. Seit WEICHSELBAUM<sup>1</sup> in Ratten, bei einer Kost arm an gewissen Schwefel enthaltenden Aminosäuren, Hämorrhagien in der Leber nachwies, ist die Frage über den Einfluß der Kost und besonders der künstlichen Kostformen tierexperimentell weiter bearbeitet worden. LILLIE, DAFT u. SEBRELL<sup>2</sup> fanden eine Cirrhose der Leber bei Ratten, bei erniedrigter Proteineinnahme und besonders erniedrigtem Gehalt an schwefelhaltigen Aminosäuren. Eine fett- und proteinarme Diät mit Beigabe von Cystin und Äthylalkohol verursachte immer eine Cirrhose, Zulage von Casein, Cholin bzw. Methionin verhinderten dies stets. Eine cholinarme und proteinarme Kost entwickelte bei Ratten eine spezielle Cirrhose (Fettinfiltration und hyaline Körnchen in den Leberzellen, aber keine Nekrose oder Hämorrhagie, LILLIE u. Mitarb.<sup>3</sup>). Eingehende und umfassende experimentelle Untersuchungen (von 1941 an) an Tieren von EABLE, VICTOR, KENDALL, SMYTHE, MILLE, ROSS, WHIPPLE u. a.<sup>4</sup> brachten viel (zum Teil widersprechende) Beobachtungen. Von Interesse ist: Eine adequate Eiweißversorgung schien indessen der wichtigste Schutz gegen Schädigung der Leber zu sein. Ein Teil der Diskrepanzen scheint nach GLYNN, HIMSWORTH, NEUBERGER und LINDAN<sup>5</sup> vom verschiedenen Gehalt des Fettes an Tocopherol (der das Auftreten von Nekrosen verhindert) sowie dem Gehalt des Organismus an Tocopherol bei Anfang des Versuchs herzurühren. Der wichtigste Faktor zur Verhinderung der Fettleber beim Mensch scheint das Cholin zu sein. Lit. bei PETERS<sup>6</sup>.

Untersuchungen darüber, wie weit diese Ergebnisse sich auch auf den Mensch übertragen lassen, stehen noch aus.

FISCHER, GEORGI u. Mitarb.<sup>7</sup> haben indessen auf Grund ihrer Befunde einer Leberschädigung in den akuten Phasen eine lipotrope Medikation (täglich Methionin 2 g, Cholinchlorid 1,5 g, Inosit 1,0 g und Beozym 6 Tabl., Glucose 50 g) vorgeschlagen und angewandt. Diese „Leberstütz-

<sup>1</sup> QUART: J. exper. Physiol. **23**, 363 (1935).

<sup>2</sup> U. S. Publ. Health Repts. **56**, 1255 (1941).

<sup>3</sup> U. S. Publ. Health Repts. **57**, 502 (1942).

<sup>4</sup> Lit.: Ann. Rev. Physiol. Vol. V., 321 (1943).

<sup>5</sup> Nature **163**, 30 (1949).

<sup>6</sup> PETERS u. VAN SLYKE: Interpretations. Vol. I., 423 (1946).

<sup>7</sup> FISCHER, R., u. F. GEORGI u. Mitarb.: Leberstütztherapie bei Schizophrenie. Schweiz. med. Wschr. **1950**, 129.

therapie“ hat sich klinisch und mit dem QUICKschen Hippursäuretest als Kontrolle, vorteilhaft erwiesen.

Unsere H-Kost, die zwar fettreich ist, die aber mit hochwertigem Eiweiß (Milch und Eier) ein vollwertiges Angebot von sämtlichen Aminosäuren gewährleistet, und dazu noch Zulage von Vitaminen und Spurenmetalle enthält, hat sich auch bei jahrelangem Gebrauch als vorteilhaft erwiesen.

Dagegen könnten schon Bedenken gegen unsere sehr proteinarme (4,26—2,06 g N) KH- und fettreiche und calorienreiche K-Kost (wenn auch mit reichlicher Vitamin A-D- sowie B- und C-Zulage), die der B<sub>3</sub> in 194 Tagen, der C<sub>1</sub> in 296 Tagen einnahm, erhoben werden. Die Gewichtsabnahme des B<sub>3</sub> betrug 4 kg, die des C<sub>1</sub> 7 kg. Die stark erhöhte Harnfarbstoffausscheidung sowie möglicherweise ein Nucleinabbau der beim Abschluß der Eiweißeinschränkung des C<sub>1</sub> (28. 11. 1943—17. 1. 1944) Grenzwerte (Harnsäure/Gesamt-N) des Normalen erreichte (vgl. Mitt. VII), könnte schon darauf hindeuten. Beide periodisierten indessen von der Eiweißeinschränkung scheinbar unbeeinflusst weiter, benahmen sich, sowohl in der Reaktionsphase wie im Intervall, genau wie vor der Eiweißeinschränkung. Das Körpergewicht stieg mit der H-Kost bei beiden im Laufe von 2 Monaten auf das Anfangsgewicht, und in 2 Jahren langsam auf etwa 85 kg.

Im Tierversuch haben CHENY FU WANG, HEJSTED, LAPI und Mitarb.<sup>1</sup> eine entsprechende Akkumulation von Fett und Glykogen in der Leber gefunden, die nur teilweise von Cholin vorgebeugt wurde. Cytologisch fanden sie auch Verlust von basophilem Material und mehr durchsichtiges Cytoplasma. Diese Veränderungen nahmen etwa 1 Monat stetig zu, bei fortgesetzter proteinarmer Ernährung erreichte die Leber ihr vormaliges (dem Körpergewicht entsprechendes) Gewicht, die Fett- und Glykogenanschoppung erwies sich rückgängig und das cytologische Bild normal. Die Bromsulfabinprobe zeigte keine Funktionsstörung.

Es liefern die Befunde bei Ratten keinen Beweis für entsprechendes Verhalten beim Mensch, zeigen aber die auch beim Mensch bekannte enorme Regenerationsfähigkeit der Leberzellen.

### Rhythmus und Periodizität.

#### *Tages-Rhythmus der Verbrennung (Körpertemperatur).*

In unserem, zehntausende Tp.-Monatskurven umfassenden Material von Präcoxkranken bzw. „Schizophrenen“ tritt diese Arrhythmie bzw. Dysrhythmie der Puls-Tp.- und Schlafkurven in der aktiven Phase der Krankheit sehr deutlich hervor und ist auch nach Ausräumung und Überwindung jeder Infektion nachweisbar<sup>2</sup>. Eine sich bessernde Rhythmik mit normaler Amplitude im Normalbereich der Tp. zeigt meist früh-

<sup>1</sup> Progressive changes in Liver composition function and livercytology during protein depletion in the rat. J. Labor. a. clin. Med. **34**, 953 (1949).

<sup>2</sup> Die geschädigte Temperaturregulierung im schizophrenen Material ist neulich von C. W. BUCK u. a. besprochen. Arch. neurol. Psychiatr. **1950**, 828.

zeitig die Besserung an, bei erreichter psychischer Symptomenfreiheit ist sie mitunter aber noch nicht immer tadellos.

Unsere periodisch Katatonen zeigen nun ein ähnliches Verhalten. Es lassen sich die Phasen häufig aus der Tp.-Kurve ablesen (Abb. 3). Im Intervall, im unteren Normalbereich, finden wir eine meist verkleinerte Amplitude, in der Reaktionsphase eine bis  $38^{\circ}$  erhöhte Temperatur (auch im Stuporverlauf und ohne jede Infektion), häufig auch mit vergrößerter Amplitude<sup>1</sup>. Die Rhythmik ist im Intervall leidlich oder direkt arhythmisch, in der Reaktionsphase ist sie meist etwas besser als im Intervall. Nach Ausgleich der Funktionsstörungen erscheinen schließlich völlig normale Kurven (Mitt. II, Abb. 32).

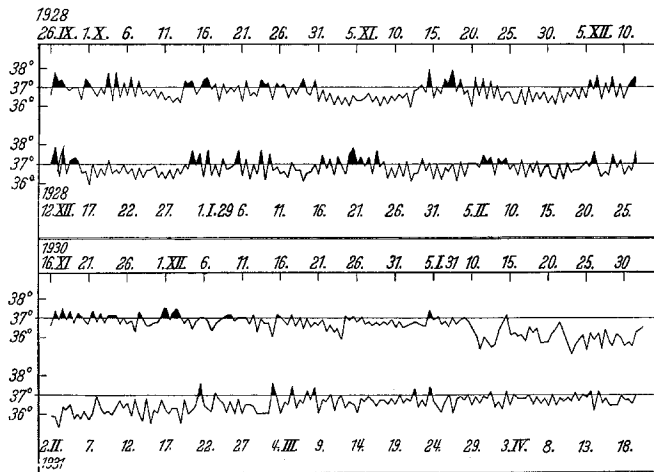


Abb. 3. Temperaturverlauf in 6 Monaten: oben des Nr. 1454, s.d.-Reaktionstyp, der 1926 nach 4 jähriger Krankheit noch eine Periodik zeigt; unten des Nr. 1693, a.a.-Reaktionstyp. Der Temperatur-Verlauf ist überwiegend a-rhythmisch häufig invers, kapriziös-sprunghaft, mitunter etwas erhöht, häufiger krankhaft erniedrigt.

Ein regelmäßig rhythmischer Verlauf der Tages-Temperaturkurve (Rectalmessung morgens und nachmittags) und mit gleich großer Amplitude ist, wie unsere mittels des Siemens-Reiniger-Veifaschen Thermographen kontinuierlich aufgezeichneten 24 Std Rectal-Tp.-Kurven es zeigen, von einer von Tag zu Tag, genau in derselben Weise sich wiederholenden Regulierung des Stoffwechsels, der Verbrennung sowie der Wärmeabgabe bedingt. Nur so wird bei der Rectalmessung zur gleichen Stunde (7 und 17 Uhr) die entsprechende gleiche Stelle (im 24 Std.-Kurvenverlauf) angetroffen und gemessen.

Uns ist die Tp.-Kurve (Rectalmessung 7 und 17 Uhr) im Laufe der Jahre fast unentbehrlich geworden. Eine Tp.- (und dazu noch Puls- und

<sup>1</sup> In BRUCE, L.: Studies in clinical psychiatry. London: Macmillan 1906, findet sich eine Tp.-Kurve (Abb. 4), die sich völlig mit der unsrigen deckt.



Gewichts-) Kurve wird bei jedem Eingelieferten angelegt und jedenfalls einige Monate fortgesetzt. Bei Kranken, die der sogenannten funktionellen Gruppe zugehörig sind (endogene, konst.-reakt. Psychosen), läßt sich damit die Reaktion während des Ausräumens der Infektion, der verschiedenen Funktionsproben, interkurrenten Krankheiten sehr instruktiv verfolgen. Bedeutungsvoll ist, daß nach Befreiung von jeder Entzündung auch die endogene Funktionsstörung sich im Tp.-Verlauf, meist schon im voraus, bestimmen läßt. Eine Verschlimmerung äußert sich meist mit zunehmender Dys- oder Arrhythmie, bzw. mitunter auch in versem Verlauf. Chronisch progrediente Prozesse zeigen eine von Jahr zu Jahr zunehmende Senkung der Tp.-Lage. Besserungen äußern sich mit dem immer häufigeren Auftreten von Tagen mit rhythmischem Verlauf in normaler Lage.

Was die Temperaturkurve uns bietet ist eben eine Aufzeichnung von der Präzision der zentralen vegetativen Gesamtregulierung.

### *Der Schlaf.*

Ein Teilgebiet des 24 Std.-Rhythmus ist der Schlaf.

Auch hier können wir nicht auf die recht umfangreiche Literatur über die körperlichen und seelischen Korrelate des Schlafes oder gar auf die vielen Schlaftheorien näher eingehen. Wir müssen uns damit bescheiden, einige Seiten, die für unsere Fragestellung von Bedeutung sind, herauszugreifen. Bezüglich der Literatur sei auf die Arbeiten von TRÖMMER<sup>1</sup>, HESS<sup>2</sup>, RENNER<sup>3</sup>, SARASON<sup>4</sup> und MÜLLER<sup>5</sup> hingewiesen.

Im normalen 24 Std.-Rhythmus, den wir schon oben besprochen haben, gehören die Werte meist von etwa 22—7 Uhr dem Schlaf. Nun, wo fast jede körperliche Funktion ihren eigenen — wenn auch den anderen Rhythmen angepaßte — 24 Std.-Rhythmus hat, besagt dies, daß im Zeitraume auch der Schlafzeit fast jede Funktion bezüglich ihrer Intensität ihrer eigenen Rhythmuskurve zufolge sich ständig fließend ändert. Die Konstellation der Funktionsintensitäten ist somit eine völlig andere beim Ende als beim Beginn des Schlafes. [Puls, Blutdruck, Resp., O<sub>2</sub>-Aufnahme, CO<sub>2</sub>-Abgabe, Temperatur, Leukocytenzahl, Leberglykogen, (FORSGRÉN), Blutzucker, weitere Leitungsfähigkeit der Haut, Polarisationswiderstand und anderes mehr. Literatur bei JORES.]

Welches auch die Ursachen all dieser Rhythmen sind, sie müssen zentral gesteuert sein (JORES). Und der Schlaf ist durch eine exquisite

<sup>1</sup> TRÖMMER, E.: Das Problem des Schlafes. Wiesbaden: Bergmann 1912.

<sup>2</sup> HESS, W. R.: Über die Wechselbeziehung zwischen psychischen und vegetativen Funktionen. Zürich: Füssli 1925.

<sup>3</sup> RENNER, A.: Schlafmitteltherapie. Berlin: Springer 1925.

<sup>4</sup> SARASON: Der Schlaf. München: Lehmann 1929.

<sup>5</sup> MÜLLER, L. R.: Über den Schlaf. München: Lehmann 1940.

Tonussteigerung des vegetativen und ganz besonders des parasympathischen Nervensystems gekennzeichnet, während dessen sich das animale System anscheinend erholt (J. BAUER<sup>1</sup>).

Es besteht nach W. R. HESS<sup>2</sup> nicht nur ein Antagonismus zwischen dem Funktionsziel des animalen Nervensystems (mit Regulationsvorgängen in bezug auf die äußeren Lebensbedingungen des Individuums) und dem des vegetativen (Regelung der Vorgänge im inneren Lebensraum der Zellen), wo der Ausgleich zwischen den gegensätzlichen Momenten im quantitativen Moment, im Ausmaße der Spannung und Gegenspannung liegt. Auch die zwei Teilsysteme des vegetativen Systems verhalten sich in entsprechender Weise. Das eine, der Sympathicus, z. B. auf das Herz bezogen, vertritt die Außenfaktoren mit einer Begünstigung der animalen Bedürfnisse, der Parasympathicus, die Innenfaktoren mit Begünstigung der Innenbedürfnisse der Zellen der einzelnen Organe oder Funktionssysteme. Eine überwiegend parasympathische Einstellung der Funktion bewirkt somit eine Förderung der Bedürfnisse des Organs, aber mit einer gleichzeitigen Leistungsverminderung nach außen (HESS).

Kennzeichnend für den Schlaf ist nun, daß während diesem das vegetative Nervensystem einen Einfluß auf das animale Nervensystem ausübt, im Sinne einer Herabsetzung und Dämpfung der Leistungsbereitschaft nach außen. Die Gleichgewichtslage zwischen parasympathischem und sympathischem Einfluß wird zugunsten des ersten verschoben, wodurch sowohl ein animales Funktionsminimum, sowie eine Entlastung im Funktionsmilieu der Zellen erreicht wird. Das Gegenstück dessen finden wir bei Affekten, wo die Gleichgewichtslage zugunsten des Sympathicus verschoben ist<sup>2</sup> und dabei ein animales Funktionsmaximum erreicht wird. Die Zwischenlagen, zwischen Minimum und Maximum der Leistungsbereitschaft, lassen sich als Resultante erregbarkeitsdämpfender und erregbarkeitssteigernder Einflüsse betrachten. Nicht nur die Einstellung des Grades der Leistungsbereitschaft, sondern auch ihre Richtung ist indessen von vegetativen Einflüssen abhängig (HESS).

HESS weist darauf hin, daß die Regulierung der animalen Leistungsbereitschaft durch das vegetative Nervensystem auch für die Pathogenese psychischer Störungen von Bedeutung ist.

Von Bedeutung ist schließlich die Herabsetzung der Reflexerregbarkeit im Schlafe. Im Schlafe erlischt z. B. der Patellarreflex, während er nach Vorschaltung eines Weckreizes in normaler Stärke in Erscheinung kommt. Nach HESS ist dies nicht vom Bewußtwerden sensibler Reize bedingt.

Über die Bedeutung des Schlafzustandes scheint die Auffassung endgültig durchgedrungen zu sein, daß es sich nicht um eine Funktions-

<sup>1</sup> Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin: Springer 1924.

<sup>2</sup> Adrenergische („fight or flight“-Reaction Cannons).

insuffizienz, nicht um ein Defizitphänomen, sondern um eine positive — gleichsam vom Organismus gewollte — Einstellung handelt. Das Merkmal dieser Einstellung ist Ablehnung in der Reizaufnahme, Verweigerung der Ausführung animaler Leistungen überhaupt. Der Zweck dieser negativistischen Einstellung ist der Schutz gegen Erschöpfung (Hess).

Wenden wir uns nun an unser eigenes Material. Wie es beispielsweise aus der Abb. 4 hervorgeht, ist erstens die Schlafdauer von der psychi-

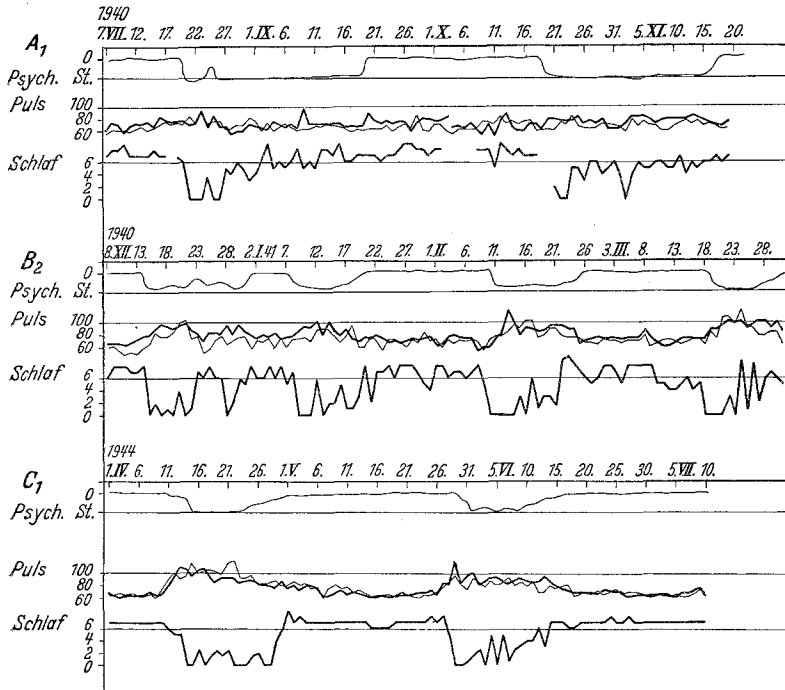


Abb. 4. Einschränkung der Schlafdauer in den Reaktionsphasen des A<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> und C<sub>1</sub>.  
Dünner Pulsstrich Morgen, dicker Abend.

sehen vegetativen Phase abhängig. Während des Intervalls ist sie eine durchschnittliche oder erhöhte, in der Reaktionsphase ist sie auf ein Minimum oder auf 0 eingeschränkt. Dafür treten in diesen Fällen im Laufe des Tages oder der Nacht kompensatorisch ? immer mehr zahlreich meist kurze Minuten dauernde Schlafstündlein auf.

Bezüglich der Schlafentiefe sind wir auf unser Aktogramm hingewiesen. (Mitt. VI, Abb. 3, sowie Mitt. I, Abb. 2 und 7—11.) Große Tiefe äußert sich meist in Bewegungsarmut. Bewegungsmangel dagegen tritt häufig im Stupor auf, mit Hypertonie vergesellschaftet. Reichliche Motorik schließt jedenfalls einen tiefen Schlaf aus. Wie es die Abb. 7—11 (5. I.) zeigen, ist vorsichtig bewertet, die Schlafentiefe im Intervall meist eine

übergroße, in der Reaktionsphase häufig eine ganz oberflächliche [Abb. 7—11 (8. 1.)]. Diese Auffassung stimmt mit dem unmittelbar wahrnehmbaren völlig überein. Der Nachtschlaf des  $A_1$  in der Reaktionsphase, im Bette halb aufgerichtet sitzend, ist ein sehr oberflächlicher, das Schlafbedürfnis nach Beendigung dieser Phase ist ein diktatorisches; er ( $A_1$ ) schläft auch während der Unterhaltung mehrmals ein. Der Stupor ist somit nur äußerlich ein schlafähnlicher Zustand. Für  $A_2$  gilt das gleiche.

Wenig tief und erholend ist auch der Schlaf des  $B_1$ — $B_3$ , wo die Bewegungsmenge tagsüber einen gewissen Grad von Schlafbedürfnis aufarbeitet, die sich nachts aber nur schwerlich auszuwirken vermag.  $C_1$  und  $C_2$  sind mitunter tagelang oder Nacht für Nacht nur zu einigen Minuten Schlaf befähigt.

Der Tagesverlauf im Intervall ist deshalb bei sämtlichen ( $A_1$ — $C_2$ ) meist von Müdigkeit bzw. Schläfrigkeit und erniedrigtem Konzentrationsvermögen mehr oder weniger getrübt. In der Reaktionsphase ist das in noch höherem Grade der Fall (Abb. 4).

Die Ausführungen von HESS bringen uns nun einem Verständnis der beobachteten Schlafstörung näher. Im selben Ausmaße wie dem Schlaf die überwiegend parasymphathische, cholinergische Funktionseinstellung eigen ist, wird er sich im überwiegend cholinergisch eingestellten Intervall auch geltend machen können und müssen. Indessen ist im Intervall auch tagsüber die Gleichgewichtslage zur cholinergischen Seite verschoben, eine gewisse Müdigkeit ist verständlich. Andererseits ist in der Reaktionsphase das Gleichgewicht zwischen cholinergischem und adrenergischem Einfluß zugunsten des letzteren verschoben. Daß der Schlaf sich mit dieser Einstellung nicht gut verträgt oder überhaupt zustande kommt liegt auf der Hand. Das Wachsein tagsüber sollte sich zwar mit der überwiegend adrenergischen Einstellung vertragen, wird aber vom nur dürftigen oder mangelnden Schlaf in der Nacht stark beeinträchtigt.

So finden wir, daß der Schlaf wohl im Intervall ein ausgiebiger sein kann, in der Reaktionsphase aber nicht. Auf der anderen Seite ist das Wachsein im Intervall von der überwiegend cholinergischen Funktionseinstellung getrübt, und in der Reaktionsphase vom Schlafmangel der Nacht.

#### Die vegetative Funktionseinstellung.

Auch ohne jede Apparatur, nur mit dem unbewaffneten Auge, lassen sich im Verlaufe der katatonen Periode eine Reihe Funktionsstörungen vegetativer Art nachweisen.

Am eindringlichsten treten diese bei katatonen Stuporösen zutage. Die Mydriasis, der Speichelfluß, die Blässe des Gesichts, die frequente Herzaktion, die Stuhlverhaltung, Harnverhaltung, die feuchten und kühlen

Hände und Extremitäten — auch bei erhöhter Körpertemperatur —, alles könnte auf eine krankhaft veränderte vegetative Funktionseinstellung hindeuten, — eher als auf eine primäre Funktionsänderung der Schilddrüse.

Aber auch unsere kataton Erregten zeigen prinzipiell dasselbe klinische Bild, wenn auch die motorische Erregung, mehr oder weniger interferierend, manches zu verschleiern imstande ist.

Die Prägnanz des klinischen Bildes verdanken wir vor allem der jähen Umschaltung der vegetativen Funktionseinstellung beim Beginn der Reaktionsphase. Meist vollzieht sie sich in wenigen Stunden, am häufigsten über Nacht. Morgens früh ist der vorhin vielleicht hypomane Proband völlig verändert, im akinetischen Stupor, oder der morose apathische in reizbar psychomotorischer Erregung. Bei einigen Probanden kündigt sich — wenig auffallend und meist nur bei aufmerksamer Verfolgung bemerkbar — die Reaktionsphase mitunter schon einige Stunden oder einen bzw. einige Tage im voraus an (bei  $A_2$  z. B.: erniedrigte Diurese, unverschämte Äußerungen,  $B_1$ : durchaus unmusikalisches Pfeifen,  $A_1$ ,  $B_2$ ,  $C_2$ : am Vortage der Reaktionsphase excessive Diurese.  $B_2$ ,  $C_1$ : Steigen der Pulsfrequenz), und jedesmal in meist derselben Weise.

Die Ausprägung der einzelnen Manifestationen vegetativer Funktionsverschiebungen ist nicht die gleiche bei allen Probanden, und die Reihenfolge in welcher sie auftreten kann wechseln.

Die Umschaltung von überwiegend cholinergischer Funktionseinstellung des Intervalls auf eine überwiegend adrenergische der Reaktionsphase vollzieht sich in den ersten Stunden oder Tagen, meist asynchron, mit wiederholtem Pendeln zwischen extremen Einstellungen in den verschiedenen Funktionsgebieten. Die Umschaltzeit ist bei den katatonen Stuporösen am kürzesten, beansprucht nur wenige Stunden; bei kataton psychomotorisch Erregten dauert sie meist einen oder einige Tage.

Sehr lehrreich ist die genaue kontinuierliche Beobachtung des Patienten in den Fällen, wo die Umschaltzeit nur einige wenige Stunden beansprucht. Am Bette sitzend lassen sich Pupillen, Salivation, Puls, Gesichtsfarbe, Blutdruck, Muskeltonus, Feuchtigkeit und Temperatur der Extremitäten ohne viel Eingreifen leicht verfolgen und aufzeichnen. Man kann sich dem unmittelbaren Eindruck nicht erwehren, daß gleichsam mit unsichtbarer Hand auf den Tasten der Klaviatur vegetativer Kerngebiete gespielt wird. Eingangs, als Präludium, werden nur vereinzelte Töne oder einfache Zweiklänge sanft angeschlagen, gelegentlich werden aus dem gleichsam cholinergischen Baß-Bereich noch einige Akkorde mit ergriffen. Dann geht die Komposition immer mehr ins adrenergische und atonale, tastend, gespreizt oder mit Wucht, gleichzeitig oder alternierend in beiden vegetativen Reaktionsgebieten, bis schließlich die meist tonale, individuelle Melodie der reaktiven Phase — sich ausgebildet hat.

Tabelle 1. *Vegetative Funktionsstörung (Schema nach L. R. Müller: Die Lebensnerven, Springer 1924).*

Intervall Festgest. bei Probanden:	Parasympathisches System Kranial-autonomes System	Einwirkung auf das Organ — Hemmung + Anregung	Sympathisches System Halsympathicus	Reaktive Phase Festgestellt bei Probanden:
C <sub>1</sub> —C <sub>2</sub>	Anregung (Kontraktion über den Okulomotorius)	+ Iris Muskulatur —	Hemmung (Erschlaffung des Sphinkters) Erschlaffung	A <sub>1</sub> , B <sub>1</sub> , C <sub>2</sub>
C <sub>1</sub> , B <sub>2</sub>	Erschlaffung? (Enophthalmus)	+ m. Ciliaris —	Anregung (Exophthalmus)	A <sub>1</sub> , C <sub>2</sub>
A <sub>1</sub> , B <sub>2</sub>	Anregung über die Chorda tympani	— Mittelhirnscher Orbital- + muskel	Hemmung? (Symp.)	A <sub>1</sub>
B <sub>1</sub>	Hemmung	+ Speicheldrüsen —	Anregung	A <sub>1</sub> —C <sub>2</sub>
	Vasodilatation (Erröten)	Schweißdrüsen des Gesichtes +	Vasokonstriktion	A <sub>1</sub> —C <sub>2</sub>
A <sub>1</sub> —C <sub>2</sub>	Vagus Hemmung (Verlangsamung)	Gefäße des Gesichtes +	Brustsympathicus	A <sub>1</sub> —C <sub>2</sub>
	Vagus Anregung der Peristaltik	— Herzfähigkeit +	Anregung (Beschleunigung)	A <sub>1</sub>
A <sub>2</sub> —C <sub>2</sub>	Anregung Anregung der Harnsekretion	Magen (Muskulatur + und Drüsen) —	Splanchnicus superior	A <sub>1</sub> —C <sub>2</sub> A <sub>2</sub> , A <sub>3</sub> , B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , C <sub>1</sub> , C <sub>2</sub>
	Sakral-autonomes System Nervus pelvici	+ Jejunum — + Niere —	Hemmung Hemmung der Harnsekretion (Vasokonstriktion)	
	Anregung der Kontraktion und Peristaltik	+ Colon desc. S. Rom Rect.	Splanchnicus inferior	A <sub>1</sub> —C <sub>2</sub>

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Nervus pelvicius			Plexus hypogastricus	
A <sub>1</sub> —C <sub>2</sub>	Anregung des Detrusor Erschlaffung des Sphinkter, Vasodilatation des Penis (Errektion)	+ — vesica urinar + — Membr. viril +	Hemmung des Detrusor Erregung des Sphinkter Vasokonstriktion	A <sub>1</sub> , C <sub>1</sub>
	Über die hinteren Wurzeln des Brust- und Lumbalmarks		Über die vorderen Wurzeln des Brust- und Lumbalmarks	
A <sub>2</sub> , B <sub>2</sub>	Vasodilatation Hemmung	Gefäße des Rumpfes + und der Extremitäten Schweißdrüsen der Extremitäten	Vasokonstriktion Erregung	A <sub>1</sub> —C <sub>2</sub> A <sub>1</sub> , A <sub>2</sub> , B <sub>1</sub> , C <sub>1</sub>

Eine Reizung vegetativer Kerngebiete? Man muß sich weiter fragen von wo aus? welcher Art? etwa ein humoraler?

Die adrenergische Einstellung erreicht, sowohl bei Stuporösen wie bei katatonen Erregten, ihre höchste Ausbildung im ersten Drittel der Reaktionsphase. Bei katatonen Stuporösen, wie auch bei katatonen Erregten, ermäßigt sich sodann die extreme Funktionseinstellung nach und nach, verschieden schnell in den einzelnen funktionellen Gebieten. (Bei A<sub>1</sub> tritt als erstes Zeichen der überstandenen Krisis das spontane Harnlassen wieder auf. Dann folgt Aufhören der Anisokorie, des excessiven Schwitzens, der Salivation.) Bei Stuporösen ist die Reaktionsphase gegen das nachfolgende Intervall scharf abgesetzt, bei Erregten vollzieht sich der Abschluß mehr allmählich. Bei Stuporösen zieht die Reaktionsphase wie ein vegetatives Gewitter stürmisch durch den armen Probanden, bei kataton Erregten mehr wie eine abgeschwächte Kaltfront, dafür ist aber die psychomotorische Ausladung entsprechend verschärft. Eine Zusammenstellung der erwähnten vegetativen Störungen und deren Ausprägung bei den einzelnen Probanden gibt die Tab. 1, die nach L. R. MÜLLER<sup>1</sup> aufgestellt ist.

Eine quantitative Bestimmung der Funktionsabweichungen läßt sich leider nur in begrenztem Ausmaße durchführen. (Pulsfrequenz und Pupillengröße schon, Speichelmenge dagegen schwierig, gar viel wird schon verschluckt. Speicheltypus: sympathisch,

<sup>1</sup> Die Lebensnerven, S. 71. Berlin: Springer 1944.

sehr viscos, läßt sich mittels Messung des horizontal ausgezogenen Speichelfadens annähernd feststellen.)

Wie es aus der Tabelle hervorgeht, sind die adrenergischen Funktionsabweichungen der Reaktionsphase ausgesprochener und besser nachweisbar als die des cholinergischen Intervalls. Hervorgehoben sei noch, daß ein gleichzeitiges Auftreten von adrenergischen und cholinergischen Funktionsabweichungen in den verschiedenen funktionellen Gebieten in der vegetativen Umschaltzeit häufig vorkommt. Nach eingetretener

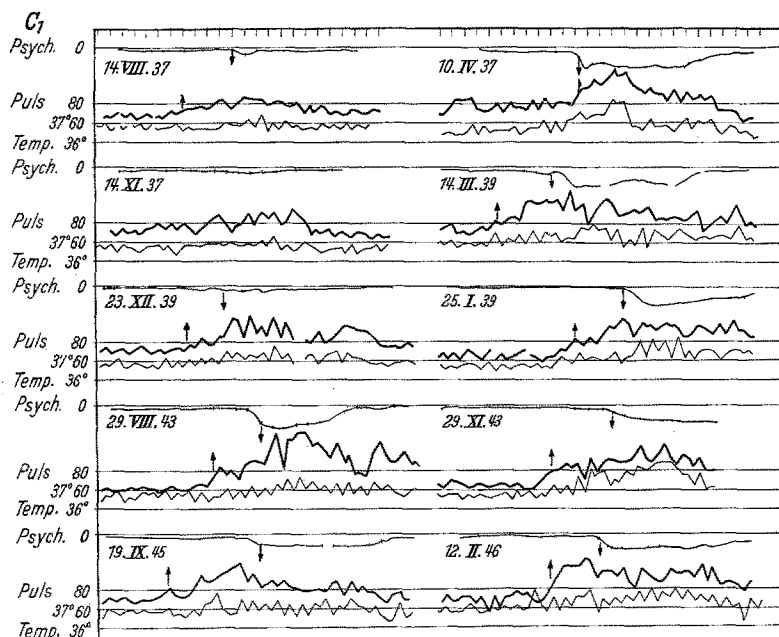


Abb. 5. Die ersten Andeutungen der beginnenden Reaktionsphase beispielsweise des  $C_1$ . Die Abbildung zeigt wie Pulsfrequenz und Körpertemperatur meist (Ausnahme  $C_1$ , 10. 4. 1937) schon tagelang im voraus, bevor die Reaktionsphase eintritt, diese ankündigt. ↓ erster Tag der Reaktionsphase, ↑ erste Kündigung der Puls- bzw. Temperaturerhöhung.

Stabilisierung in der Reaktionsphase, bzw. im Intervall, haben wir es bei unseren dem ss-Reaktionstypus zugehörigen periodischen Katatonen nicht verzeichnen können. Die von L. R. MÜLLER vermutete Hemmung des Speichelflusses in adrenergischer Funktionslage muß dahin stehen. Ebenso wie weit die Speichelmenge z. B. von  $A_1$  in der Reaktionsphase (etwa 4—600 cm<sup>3</sup> dickfließender überaus zäher Speichel im Laufe des Tages) als Speichelfluß bezeichnet werden kann oder nicht. Dieser zähe Speichel tritt — mirabile dictu — nur im Stupor ein.

Nun sind die vegetativen Symptome, die phasisch schwanken, unter anderem: Die Innervation der glatten Muskulatur des Auges, die Kontraktion der Blase, die Wärmeregulation, die Vasomotilität und die



Schweiß-, Tränen-, Speichel- und Talgsekretion, der Wasserhaushalt, der Kohlenhydratstoffwechsel, der Schlaf wahrscheinlich überwiegend vom Funktionszustand der Kerngebiete bedingt.

Ob der Reiz, der die vegetative Umschaltung verursacht, eine Erregung oder einen Stupor schafft, dürfte aber vornehmlich von dem Zustande der Erfolgsorgane und die Intensität des Reizes bedingt sein. Es sind diese reziproke Größen.

Bedeutungsvoll für die Wertung dieser vegetativen Symptome ist nun die psychische Umschaltung, die sich an die adrenergische Funktionsverschiebung anschließt. Einzelne Symptome (z. B. die Pulsfrequenzerhöhung) können sich schon einige bis 7—8 Tage im voraus allmählich geltend machen und die nahende Katastrophe ankündigen, ohne daß psychische Veränderungen oder eine Vergrößerung der Motorik, die sich seismographisch verfolgen läßt, nachweisbar sind (Abb. 5).

Bei einem gewissen Grenzwert der Pulsfrequenzerhöhung oder des eintretenden Gewichtsverlustes, der Erhöhung des  $O_2$ -Verbrauchs oder beim Auftreten excessiver Diurese, stellt sich dann der Stupor oder die motorische Erregung schließlich ein. Und vice versa, nachdem die cholinergischen Impulse einen gewissen Grenzwert erreicht haben, dauert es noch wenigstens Stunden oder meist gar Tage, bevor das Aufwachen vom Stupor oder das völlige Erlöschen der psychomotorischen Erregung eintritt.

Die mit der humoralen Konstitution gegebene neurohumorale Regulationsfähigkeit ist wahrscheinlich für den Spannungsgrad und auch den zeitlichen Spannungsablauf verantwortlich. Bei endokrinen Leiden findet nach JORES das konstitutionelle Moment seinen Ausdruck in der Stabilität bzw. Labilität der Regulationen. Das ist auch bei unseren periodischen Katatonen zutreffend.

Die Gesamt-Regulierung der Verbrennung und somit der Körpertemperatur zeigt sich nach der Temperaturkurve bemessen häufig auch im ss-Verlaufstyp als dürftig und unstet, bessert sich doch entschieden während monatelangem Stoffwechselleben.

Die phasisch wechselnde vegetative Einstellung trübt im cholinergischen Intervall das Wachsein, in der adrenergischen Reaktionsphase den Schlaf, und wegen Schlafmangel auch das Wachsein.

Die übrigen, von der vegetativen Gesamteinstellung bedingten, mehr extreme — (vasculäre, sekretorische und muskuläre) Funktions-Anregungen bzw. -Hemmungen lassen sich bei unseren ss-Probanden in individuell etwas verschiedener Reihenfolge, Auswahl und Ausprägung feststellen. Es deutet die vegetative Umschaltung beim Eingang in die Reaktionsphase auf eine zentrale Genese, eine Reizung der vegetativen Zentralstellen im Hypothalamus.

### Das psychische Symptomenbild.

Eine zusammenfassende Charakteristik der psychischen Funktionsstörungen muß Intervall und Reaktionsphase sowohl in Erregung wie Stuporverläufe berücksichtigen.

#### 1. Erregungsverlauf.

a) Im Intervall ist die Psychomotorik meist ausgesprochen erniedrigt. Wie es die Aktogramme (des  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $C_1$  und  $C_2$ ) veranschaulichen, ist dies besonders die letzte Zeit vor Beginn der Erregungsphase hervortretend. Die Stimmung schwankt zwischen apathischer Leere und gereizter Verdrießlichkeit. Der Gedankenablauf ist verlangsamt, das Denken einförmig, schwerfällig. ( $B_1$  liegt zur Wand gedreht, angekleidet im Bett, antwortet nur ungern und einsilbig, wenn auch durchaus inhaltlich adequat.  $B_2$  redet nur flüsternd, tonlos,  $B_3$  ist auffallend wortkarg, leer, sitzt für sich. Die Schwerfälligkeit des  $C_1$  läßt sich im Schachspiel schon einige Tage vor Ausbruch der Erregungsphase feststellen und fast meßbar verfolgen.  $C_2$  fixiert eine Stelle der Seite des Buches, das er unversehens umgedreht vor sich hält, krampfhaft, als gelte es sich festzuhalten, und beantwortet kaum eine Frage.)

b) Die Reaktionsphase zeigt das Gegensätzliche. Die triebmäßige psychomotorische Erregung, die Hyperkinesie ( $B_1$ — $C_2$ ), läßt sich im Aktogramm ablesen. Die Stimmung ist gehoben, jedoch mehr reizbar, selbstbewußt, als heiter. Bei der sich steigernden psychomotorischen Erregung kommen noch Ärger und Zornausbrüche — mit Lärmerzeugung vergesellschaftet — Tätlichkeiten und Zerstörungswut dazu ( $B_1$ — $C_2$ ). Dabei ist, wohl auch wegen Schlafmangel mitbedingt, der Vorstellungsverlauf wegen erniedrigtem Konzentrationsvermögen ungeordnet, Zielvorstellungen fallen aus, das Reden wird unsinnig bis zur Inkohärenz (besonders  $C_1$ ,  $C_2$ ); auch Neologismen treten auf ( $B_3$ ).

#### 2. Stuporverlauf.

a) Im Intervall macht sich psychomotorisch eine allmählich sich steigernde, nicht direkt auffallende, aber im Aktogramm nachweisbare zunehmende Hyperkinesie geltend, die sich kurz bevor Stuporeingang verschärft ( $A_1$ ,  $A_2$ ). Die Stimmung ist euphorisch-optimistisch ( $A_1$ ), in jedem neuen Intervall versichert er „dies war jedenfalls der letzte Schlafanfall“. Der  $A_2$  ist mehr ausgelassen, reizbar, hemmungslos als lustig oder heiter. Der Vorstellungslauf ist überschnell, lustbetont (im Verlauf des Intervall meist zunehmend), unkritisch und perspektivlos.

b) *Im Stupor.* Bei allmählichem Eintreten ( $A_2$  tagsüber in etwa 10 Std): zusehends und im Aktogramm auffallend, eine psychomotorische Hemmung und zugleich auch traurige Verstimmung, besonders anfänglich. Die stetig zunehmende Hemmung des Gedankenablaufes läßt sich fast

zahlenmäßig bis zur schließlichen Grenzsperrung und dem Eintreten des Vollstupors verfolgen. Bei  $A_1$  tritt die Stuporphase während des Schlafes in der Nacht, und zwar momentan ein. Die plötzlich im Akto-gramm nachweisbare verstärkte Herzaktion läßt den Zeitpunkt sehr genau bestimmen. Fröhmorgens: akinetisch rigid, reflektorischer Negativismus, aufgehobene Zentrifugalität, tief stuporös. Postkritisch, nach Erwachen lassen sich (bei  $A_1$ ) im Stupor erlebte oneroide Halluzination mit symbolischen Wahnideen, ängstlicher Gespanntheit, eventuell Katastrophengefühl feststellen. Andere ( $A_2$ ) können nur über Müdigkeit, Leere berichten.

Dies wäre das Unterschiedliche im Verhalten. Von gemeinsamen Zügen, sowohl im Intervall im Stuporverlauf wie im Intervall und Reaktionsphase des Erregungsverlaufes, sei erst das auch in der Erregungsphase auffallend gute zeitliche Orientierungsvermögen hervorgehoben. Bis in die blinde Tobsucht hinein, und trotz gleichzeitigem unsinnigen oder inkohärenten Reden, kann der Patient seine Aufmerksamkeit für einen Moment fangen lassen und meist prompt eine korrekte Antwort geben. Die Merkfähigkeit ist sonst der psychomotorischen Erregung entsprechend erniedrigt. Das Gedächtnis scheint völlig ungeschädigt. Bedeutungsvoll ist, daß Beziehungsgefühl oder -Wahn sowie das Gefühl einer veränderten Eigenaktivität — bei  $A_1$ — $C_1$  sich nicht nachweisen läßt. Inkohärenz tritt dagegen bei hochgradiger psychomotorischer Erregung zuweilen auf, — der Schlafmangel mag dazu beigetragen haben. Paranoide Wahnvorstellungen oder Reaktionsweise ist nur im ersten Krankheitsausbruch mit Halluzinose vergesellschaftet (bei  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $B_1$ ,  $B_2$  und  $C_1$ ) aufgetreten. Halluzinose von überwiegend oneroidem Gepräge tritt mitunter in der schlaflosen, hochgradigen Erregung bzw. im Stupor auf, sonst aber nicht. [Dies steht im Gegensatz zu den Befunden im dys- oder a-synchron-asyntonem Verlauf, wo Halluzinose (meist akustische), paranoide Wahnideen, Beziehungswahn, Autismus, Verlust der inneren Einheit der Persönlichkeit, sich gegen den aa-Pol verschärfend, immer stärker geltend machen.]

Die Armut an Gemüt, an von innen durchwärmter Heiterkeit bzw. inniger Trauer, sowie die erniedrigte oder aufgehobene Aktivität und Schaffungsfreude — trotz voller Orientierung und Besonnenheit —, weiter die Gedankenleere und Einförmigkeit, die Stereotypie, dies alles verleiht dem Krankheitsbild des Intervalles wie der Erregungsphase ein gewisses eintöniges und leeres „katatonisches“ Gepräge.

Beachtenswert ist schließlich die spontane oder erzielte Reversibilität des Leidens mit Wiederherstellung, — Wiedererwachen der präpsycho-tischen Persönlichkeit. Bei jungen Patienten  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $B_1$  und  $B_2$  erlebt man das — zum eigenen Erstaunen — bis zur völligen Symptombefreiheit ( $A_1$  z. B. auch nach 10 jährigem Kranksein). Ältere Jahrgänge zeigen doch

meist, aber nicht immer, eine gewisse Verkümmernng oder Einengung der Persönlichkeit ( $C_2$  nach 6 Jahren des Krankseins und noch mehr der  $C_1$  nach 18jährigem Aufenthalt in der Anstalt).

Im Symptomenbild machen Konstitutions- wie Umweltfaktoren (Elternheim, Ausbildung, Lebenslauf) sich in der Ausstattung des psychischen Symptomenbildes mit Beiwerk, wie in jeder Psychose, paratypisch geltend. Äußere Faktoren ( $A_1$ : perfor. appendicitis,  $A_2$ : Panaritium,  $B_2$ : Trauma Capitis) scheinen den Anstoß zur Auslösung der endogenen Bereitschaft gewesen zu sein. Nach Ausbruch — einmal in Gang gesetzt — und bis zum spontanen oder erzielten Ausgleich der Funktionsstörungen ist das psychische Symptomenbild wie auch der Verlauf der wechselnden Phasen auffallend standardisiert und gleichförmig.

Von einem mehr neurologischen Blickpunkt aus ließen sich die erwähnten essentiellen Funktionsstörungen etwa so zusammenfassen:

Die von äußerer Beeinflussung unabhängig eintretende, triebhafte Psychomotorik und Affektentladungen haben ein homonomes Gepräge, das auf eine hirnadequate Noxe deutet, und lassen sich als ein Hirnstammsyndrom auffassen.

Auch die völlige Reversibilität und die prinzipielle restitutio ad integrum, selbst nach jahrelanger Krankheit deutet darauf, daß die Reizungs- bzw. Lähmungserscheinungen von einer hirnadäquaten, körpereigenen Noxe bedingt sind, die zwar Funktionshemmungen oder -Störungen bewirken können, aber keine Zerstörung der Neurone verursachen.

Erst bei hochgradiger Excitation und Schlafmangel bzw. im Stupor tritt mit Trübung des Bewußtseins eine schwerere Beteiligung des Hirnmantels hinzu. (Die übergroßen Schwankungen der Motorik — Hyper- und Akinesie — deuten vielleicht auf ein gestörtes funktionelles Zusammenspiel zwischen Striatopallidum und Cortex?)

### Zusammenfassung.

1. *Die klinische Symptomatologie deutet auf ein phasisches Schwanken der Schilddrüsenfunktion zwischen Hypo- und Hyperthyreoidie. Die phasische Schwankungen der Verbrennung sind (nach den immerhin beanstandbaren RNU-Werten bemessen) keine excessive. Die Werte liegen meist innerhalb der Extremwerte der normalen Variationsbreite.*

2. *Ein Ausgleich sämtlicher Funktionsstörungen läßt sich mit Schilddrüsensubstanz (dagegen nicht etwa mit Dinitrophenol) erreichen. Die Wirkung der Schilddrüse ist allem Anschein nach spezifisch. Die Schilddrüseninsuffizienz scheint ein Glied im circulus vitiosus zu sein, dessen Behebung den circulus bricht.*

3. *Bei spontaner Remission ( $A_2$ ,  $B_2$ ,  $C_1$ ) werden erst die vegetativen und psychischen Schwankungen und Funktionsstörungen, mit anderen Worten*

das „Reizkomplex“ behoben, dann die Schwankungen der N-Ausscheidung, während die Normalisierung des RNU noch geraume Zeit, viele Monate, auf sich warten läßt. Dies letzterwähnte Verhalten deutet darauf, daß nicht der erniedrigte O<sub>2</sub>-Verbrauch an sich das deletäre Moment des Leidens repräsentiert. Vielmehr dürfte eher eine auf erniedrigte oder fehlerhafte Schilddrüsenfunktion beruhende Beeinflussung einer enzymatischen Reaktion, vorzugsweise in vegetativen Neuronen, in Frage kommen.

4. In unserem Material von periodisch Katatonen vom ss-Typ scheint die Teilphase der vegetativen Umschaltung und der Anfang der Reaktionsphase sich prinzipiell in einer gemilderten Shock- und Contrashockphase SELYES einzufügen, der darauffolgende Teil der Reaktionsphase und auch der erste Teil des Intervalls wäre als Adaptionsphase aufzufassen.

Eine Nebennierenrindeninsuffizienz scheint sich bei unserem Probanden des ss-Reaktionstyps nicht geltend zu machen.

5. *Funktionsstörung der Leber.* Die Urobilin- und Harnfarbstoffausscheidung unserer Probanden zeigen übereinstimmend phasisch erhöhte, weit über das Maß der normalen hinausgehende 24 Std-Werte (FM), die auf eine Beeinträchtigung der Leberfunktion deuten. Sie tritt in allen Fällen gleichzeitig mit der erniedrigten Diurese in der reaktiven Phase auf. Leicht ikterische Sklerae und mäßig erhöhte Werte von Gallenfarbstoff im Serum (MEULENGRACHT 16—18) stellen sich mitunter ein (B<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>). Außerhalb der Reaktionsphase sind die Werte durchgehend normale. Einen Blutfarbenindexsturz (vgl. SCHEID) haben wir trotz darauf gezielte Untersuchungen nicht nachweisen können. Die Frage, ob eine Beeinträchtigung der Leberfunktion in toto oder nur einer Teilfunktion vorliegt, und gegebenenfalls welcher, läßt sich ohne eingehende und darauf gezielte Untersuchungen nicht beantworten. Ein zusätzlicher Nährschaden mit unserer H-Kost, die sich auch bei jahrelangem Gebrauch als bekömmlich und gedeihlich erwiesen hat, dürfte ausgeschlossen sein, umso mehr als die hohen Farbstoffwerte nur in der Reaktionsphase auftreten. Dagegen lassen sich schon Bedenken erheben gegen einen monatelangen Gebrauch unserer kohlenhydrat- und fettreichen, aber sehr eiweißarmen „K“-Kost. (Armut an Methionin, Cholin, Lecithin? Übermaß an Guanidinessigsäure?)

6. Die Verfolgung der *Rhodanausscheidung* zeigt in der Reaktionsphase eine übermäßige Ausscheidung von SCN, relativ zum Gesamt-N. Nach Ausgleich der Funktionsstörungen mit Thyroxin und Schilddrüsensubstanz normalisiert sich die Rhodanausscheidung.

7. Arrhythmie bzw. *Dysrhythmie der Puls-, Temperatur- und Schlafkurven* unserer periodisch Katatonen deuten wohl am ehesten auf krankhaftes Versagen zentraler vegetativer Regulierung.

8. *Die vegetative Funktionseinstellung ist eine überwiegend cholinergische im Intervall und eine überwiegend adrenergische in der Reaktionsphase.* Im Stuporverlauf tritt die vegetative Umschaltung und der psychische Stupor meist urplötzlich ein, und zwar in allen vegetativen Registern, was auf einen Reiz vegetativer Kerngebiete deuten könnte. Im Erregungsverlauf beansprucht die psychische und vegetative Umschaltung meist einige Tage. Ob der Reiz eine Erregung oder einen Stupor schafft, dürfte unter anderem von der Intensität des Reizes und dem Zustand der Erfolgsorgane bedingt sein.

Dr. R. GJESSING, Lom (Norwegen).