

Aus Dikemark Sykehus, Heil- und Pflegeanstalt der Stadt Oslo, Asker Norwegen
(Direktor: H. FRØSHAUG und Oberarzt N.B. JOHANNESSEN)

Beiträge zur Somatologie der periodischen Katatonie

X. Mitteilung

Pathogenetische Erwägungen* **

Von

ROLV GJESSING†

(Eingegangen am 1. Juni 1959)

I. Einleitung

Die erste Aufgabe unserer Arbeit: die Vorführung von verifizierbaren Daten über Gegebenheiten normaler sowie krankhafter Funktionsverläufe dürfte mit der Ausbreitung des Tatsachenmaterials^{6a-e} und die zweite Aufgabe mit der Wertung der Befunde^{6f-h} im wesentlichen erledigt sein.

Damit sind wir vor die dritte und letzte — und weit schwierigere — Aufgabe gestellt: die („konstellativ“, „konditional“, „korrelativ“ bzw. sogenannten „kausal“-bedingten) Zusammenhänge der einzelnen Funktionen, d.h. letzten Endes die Pathogenese, so weit es das Material ermöglicht, aufzuspüren.

Die ganze Untersuchung gipfelt in der Stellungnahme zu folgenden Fragen: Wie verhalten sich die nachgewiesenen Funktionsstörungen zueinander? Welche von ihnen sind primäre, essentielle, dem Leiden spezifisch zugehörig, und welche sind sekundäre, abgeleitete bzw. akzidentielle? Entwickelt sich das Leiden von einer oder einigen bestimmten Grundstörungen aus, und von welchen? Unter welchen Bedingungen, und wie?

Wir sind darauf gefaßt, daß jede Deutung nur „ad hoc“ sein kann, nur ein Provisorium, das morgen schon entwertet wird, sofern neue Befunde oder eine bessere Deutung vorgebracht werden. Aber gerade die mit den Erwägungen der Pathogenese ermöglichten kritischen Einwände und eventuell verbesserte Problemstellung geben die Verpflichtung ab, auf eine Deutung einzugehen.

Bei Darstellung eines dreidimensionalen funktionellen Syncytiums, in dem die Zeit gleichsam die vierte Dimension repräsentiert, sind

* Allen Kollegen, die in Psychiatrischen Heil- und Pflegeanstalten einem Übermaß menschlichen Siechtums und Leidens gegenübergestellt sind, sei diese Untersuchung gewidmet.

** Nach dem Tode R. GJESSINGS herausgegeben und ergänzt von LEIV GJESSING (Asker) und R. JUNG (Freiburg).

Hypothesen leider nicht zu vermeiden. Die weitere Aufklärung verlangt einen Plan, eine heuristische Arbeitshypothese. Diese baut aber auf die Problemstellung.

Eine Besprechung der Pathogenese kann nun von verschiedenen Stellen aus vorgehen.

Vergegenwärtigen wir uns erstens die Befunde, in möglichster Kürze. Phasisch, spontan — von außen unbeeinflusst —, an derselben Stelle der Periode sich wiederholend, treten bei standardisiertem Stoffwechsel Funktionsänderungen bzw. Funktionsstörungen in einer Reihe von Funktionssystemen auf. Viele von diesen Änderungen sind bei der Phasengrenze — Intervall/Reaktionsphase — am besten ausgeprägt.

1. Auf vegetativem Gebiet tritt im *Intervall* (I) bzw. in der *Reaktionsphase* (R) besonders folgendes hervor:

Der Energieumsatz schwankt phasisch, meist aber innerhalb der normalen ($\pm 15\%$) Funktionsbreite. In (R) Erhöhung der Körpertemperatur.

Der *RQ* ist in (I) mitunter tiefer als 0,71.

Der Kreislauf ist suffizient, die meisten Probanden verhalten sich aber wie Untrainierte, d. h. sie bewältigen die erhöhten Anforderungen mittels Erhöhung der Schlagzahl.

Die zirkulierende Blutmenge schwankt. In (R) Entspeicherung, Erhöhung der Erythrocytenzahl und des Blutfarbstoffwertes.

Der Stoffumsatz schwankt phasisch auch bei standardisiertem Stoffwechsel und ungestörter Verdauung und Resorption.

Der Blutzucker ist nüchtern im (I) erniedrigt, mitunter bis etwa $80 \text{ mg}\cdot\%$, in (R) bis etwa $120 \text{ mg}\cdot\%$ erhöht.

Der Eiweißumsatz schwankt phasisch, und zwar mit der gleichen Periodenlänge wie der Energieumsatz, ohne zeitlich an diesen gebunden zu sein. Die N-Bilanz zeigt eine individuell verschieden ($15\text{--}35 \text{ g N}$) große Schwankung, die sich in der Ausscheidung im Harn fast ausschließlich als eine Schwankung des Harnstoffs kundgibt. Die Nicht-Harnstoff-N-Fraktion im Harn ist von Größe der N-Einfuhr nur wenig beeinflusst. Auf Eiweißminimum ($4\text{--}2 \text{ g N}$) gesetzt, stellt sich das N-Gleichgewicht erst nach $6\text{--}8$ Wochen ein. Die Periodenlänge wird dabei kaum verändert. Die Purinfraktion des Harns zeigt auffälliges Verhalten. Die Gesamt-Farbstoffausscheidung im Harn ist mitunter in beiden Phasen — aber besonders in (R) — krankhaft erhöht.

Der Rest-N im Blut zeigt eine phasisch schwankende, starke bis $\pm 20\%$ oder mehr erhöhte Spielbreite.

Die Elektrolyte zeigen im Blut und im Harn phasische Verschiebung.

Das Säure-Basen-Gleichgewicht zeigt im (I) kompensierte Alkalose, in (R) kompensierte Acidose. Die NaCl-Ausscheidung ist stets größer im (I) als in (R).

Diuresehemmung tritt im Anfangsteil der Reaktionsphase auf, und zwar von der Menge des gleichzeitig ausgeschiedenen N scheinbar unbeeinflusst.

Es finden sich keine Zeichen einer morphologischen Nierenschädigung.

Endokrine Funktionen: Ein phasisches Schwanken der Schilddrüsenfunktion, das augenscheinlich nicht von der Schilddrüse selbst und wohl auch nicht primär von der Hypophyse bedingt ist, steht fest. Die darauf gerichteten Substitutionsversuche, sowie die Erfolge der Ausgleichung mittels Schilddrüsenhormon räumen der Schilddrüsenfunktion einen Platz als Glied im *circulus vitiosus* der periodischen Katatonie ein.

Bei der funktionellen Korrelation der Inkretorgane muß mit Beteiligung der übrigen Inkretfunktionen gerechnet werden, bei Frauen unter Umständen auch der Sexualdrüsen.

Die vegetative Funktionseinstellung ist im (I) überwiegend cholinergisch, in (R) adrenergisch, was sich auch sehr eindrucksvoll in Mydriasis, Salivation, Blässe, Harnverhalten usw. kundgibt.

Der Schlaf ist in (R) gestört, was bei der überwiegend adrenergischen Einstellung verständlich ist, das Wachsein in (R) wegen Ermüdung. Im (I) vice versa.

2. Auf animalemb Gebiet, an das auch die psychische Phase gebunden ist:

Das EKG zeigt im Stupor ein isoelektrisches T₁.

Die Rigidität der Muskulatur, „der Ruhe-Tonus“, ist in (R) erhöht wie sonst bei extrapyramidalen Erkrankungen.

Der kalorische Nystagmus wird in (R) sowohl im Stupor wie auch in der Erregung gehemmt¹⁰.

Psychomotorische Erregung bzw. Stupor treten spontan ohne jede äußere Beeinflussung phasisch auf. Das psychopathologische Bild scheint nicht an einen bestimmten Körperbau gebunden, aber von der konstitutionellen Mischerbigkeit des Patienten geprägt.

Die Reaktionszeit auf optische bzw. akustische Reize ist in (R) wahrscheinlich wegen Konzentrationsschwäche stark verlängert.

Da die Funktionen des Organismus so umfassend, differenziert und ausgiebig miteinander korreliert sind, läßt sich im voraus annehmen, daß unter den oben aufgezählten Funktionsänderungen viele besonders eng korreliert und auf einen gemeinsamen Determinator zurückzuführen sind. So diejenigen, die eine gemeinsame Periodik haben: der Energieumsatz, die davon bedingten Kreislaufanforderungen, die zirkulierende Blutmenge, wohl auch der Blutzuckergehalt, die Schilddrüsenfunktion, die Diuresehemmung, die vegetative Funktionseinstellung, wo der Determinator wohl am ehesten ein zentral nervöser sein dürfte. Die Säure-Basen- und Harnstoff-Ausscheidung, der Rest-N sowie der Purinstoffwechsel zeigen mit dem Gesamt-Eiweißstoffwechsel eine gemeinsame Periodik, was im voraus zu erwarten war, dazu aber auch eine Beeinflussung von seiten des Energieumsatzes. Eine Interferenz beider Kreise steht fest.

Mit den Symptomen an und für sich ist nun wenig Einsicht gewonnen, sind sie ja nur Indikatoren oder Signale der dahinterliegenden Funktionsstörungen.

Einige, z.B. Pulsfrequenz und Blutdruck, sind Partialerscheinungen derjenigen Kreislauffunktion des Minutenvolumens, das uns eigentlich interessiert, und erlauben an und für sich überhaupt keine bestimmte Deutung¹². Dazu kommen noch die großen konstitutionellen Differenzen des Minutenvolumens, z.B. bei gesunden Vagotonen und Sympathicotonen in der Ruhe (SCHMIDT¹⁵, WEZLER u. BÖGER¹⁶).

Andere sind komplexe Werte. Beispielsweise ist der O₂-Verbrauch eine recht summarische Größe. Als Maß der Gesamt-Verbrennung wäre der

O₂-Verbrauch von Wert, falls er ein Maß der uns interessierenden zusatzleistungsfreien, sogenannten „basalen“ Verbrennung wäre. Er ist aber mit großen Schwächen beladen. So ist erstens z. B. der zusatzleistungsfreie Zustand kaum erreichbar; die morgens früh vorgenommene Bestimmung des RNU ist nicht repräsentativ für den Tag, und nach WARBURG wechseln sich anaerobe und aerobe Prozesse in noch nicht meßbar übersehbarer Weise auch im Gewebestoffwechsel ab.

Dazu kommen noch die Fehlerbreite jeder einzelnen quantitativen Bestimmung (siehe unter Methodik) und die immerhin beschränkte Dauer und der damit auch mehr oder weniger beschränkte Wert jedes wenn auch monatelangen Versuchs.

Grenzwerte (einer nicht zu eng gezogenen normalen Funktionsbreite) besagen schließlich nur bei regelmäßigem Auftreten an bestimmter Stelle in der Periode und nur unter bestimmten Bedingungen etwas Positives. Sowohl Habitus, Konstitution, wie Alter sind für die individuelle Funktionsbreite von Bedeutung. Aber auch Werte (Symptome) außerhalb dieser Grenzen sagen unter Umständen an und für sich nichts über krankhafte Veränderung der zugrunde liegenden Funktion. Erhöhte Pulsfrequenz bzw. Blutzuckerwerte im Stupor, der erniedrigte O₂-Verbrauch im Intervall zeigen an und für sich keine Funktionsstörung im Herzen, Leber, Inselapparat oder Schilddrüse an, oft eher eine gute funktionelle Anpassung an den augenblicklichen Bedarf.

Von ausschlaggebender Bedeutung wäre die Feststellung der Reihenfolge im Auftreten der Symptome, und weil unter Umständen zeitlich verschoben, noch mehr die diesen aneinander gegliederten Symptomen zugrunde liegenden Funktionsstörungen. Die Periodizität — die „Wiederkehr von Ähnlichem in ähnlichen Fristen“ (KLAGES) — deutet im voraus auf einen kettenreaktionsartigen Aufbau, wie wir ihn auch nachweisen konnten, unter Bildung eines Kreises, eventuell eines „circulus vitiosus“ mit 2 Phasen, die eine überwiegend ergotrop, die andere überwiegend trophotrop. Voraussetzung für das Gelingen, die einzelnen Glieder der Kette aufzudecken, ist aber die Erkennung und klare Scheidung zwischen Glieder der Hauptkette bzw. -Ketten und Glieder einer Verzweigung bzw. die Scheidung zwischen essentieller, primärer Funktionsänderung und sekundärer, korrelierter, symptomatischer.

Ein Aufbau der Pathogenese, ausschließlich induktiv von einzelnen Wahrnehmungen aus, mittels schrittweiser Verfolgung der einzelnen nacheinander folgenden Glieder muß bei unserem immerhin fragmentarischen Tatsachenmaterial auf ein Mißlingen gefaßt sein. Eine Deduktion des Besonderen, des Einzelfalls, aus der allgemeinen Pathologie wird eher etwas leisten können, und im selben Ausmaße, wie eine ganzheitliche, intuitiv vergleichende Auffassung möglich ist, wird es dieser deduktiven

Rekonstruktion der Pathogenese obliegen, die induktiv gewonnenen Teilstücke im pathogenetischen Bau an Ort und Stelle einzufügen.

II.

Bei einer mehr ganzheitlichen Betrachtung der katatonen Periode heben sich von selbst hervor:

1. Die regelmäßige Periodik der beiden Phasen: Intervall und Reaktionsphase.

2. Die meist plötzlich eintretende, vegetative Umschaltung mit Funktionsänderung auf sämtlichen vegetativen Gebieten und noch mehr auf cerebralem, unter anderem auf psychischem Gebiete.

3. Die N-Bilanz- und Rest-N-Schwankungen, und zwar mit derselben Periodenlänge wie die vegetative, zu dieser aber zeitlich mehr oder weniger disloziert.

4. Die scheinbar spezifische Wirkung der Schilddrüsenhormone und deren Ausgleich sämtlicher Funktionsstörungen auf somatischem und psychischem Gebiete.

Sehen wir diese Gegebenheiten näher an.

Intervall und Reaktionsphase

Ist das überwiegend cholinergisch eingestellte Intervall oder ist vornehmlich die adrenergische Reaktionsphase das eigentlich Krankhafte? Für beide Möglichkeiten läßt sich augenscheinlich manches vorbringen. Daß die Reaktionsphase als die am meisten psychisch abwegige erscheint, ist offensichtlich. Im Stupor — *A-Verlaufstyp* —, wo die pos. N-Bilanz im Intervall immer höhere Werte erreicht, bis schließlich die maximale Größe des N-Depots gleichsam eine Umschaltung und N-Ausscheidung erzwingt, läßt sich die Reaktionsphase schon als die einen Ausgleich herbeiführende, reparative, erkennen. Der Umstand, daß bei fortgesetzter N-Ausfuhr mittels zugeführten Schilddrüsenhormons und Senkung des N-Spiegels im Organismus eine echte Kompensation erreicht wird, könnte als weiterer Beleg für diese Auffassung angenommen werden: Die extreme Größe des N-Depots ist das Krankhafte, die Entleerung ist die Reparation. Im A-Verlauf, im Stupor, trifft nun diese somatisch-kompensatorische Phase mit der psychisch am meisten auffallenden zeitlich überein, was an und für sich nicht unverständlich erscheint; im *C-Verlauf* dagegen verlaufen die krankhaft erscheinende N-Retention, die erniedrigte N-Ausscheidung und die psychisch — auch wegen der motorischen Erregung — sehr auffallende Reaktionsphase gleichzeitig, was vom oben erwähnten Gesichtspunkt aus nicht so leicht einzusehen ist.

Beim näheren Zusehen zeigen indessen *beide Phasen funktionelle Abwegigkeiten*, sowohl auf somatischem wie psychischem Gebiete, und

zwar bei jeder (A-B-C-) Verlaufsart. Es sind die beiden Phasen auf psychischem und vegetativem Gebiete wie auch bezüglich der N-Bilanz eigentlich *Extremlagen pendelartig schwankender Funktionen*. Es treten die vegetativen und N-Bilanz Extremlagen zur selben bzw. zur entgegengesetzten Seite teils gleichzeitig ein (im A- sowie C-Verlauf), teils ungleichzeitig (im B-Verlauf). Die Periodenlänge ist jedoch stets gleich groß in beiden Gebieten — einerseits im psychischen und vegetativen, andererseits im Eiweißstoffwechsel. Die gleiche Periodenlänge deutet auf eine funktionelle Korrelation hin.

Die vegetative Umschaltung

Die vegetative Einstellung der Phasen und besonders die vegetative Umschaltung, die sich bei Erregung im Laufe von Stunden oder einigen Tagen, bei Stupor meist urplötzlich oder im Laufe von wenigen Stunden vollzieht, beherrscht das Symptomenbild der periodischen Katatonie. Das klinische, somatische und psychische Bild wird schlagartig verändert. Das gleichzeitige und jedenfalls gleichgerichtete Eintreten der Funktionsänderungen oder -störungen in sämtlichen Funktionsgebieten deutet am ehesten auf eine zentrale Genese, etwa auf eine Reizung vegetativer Zentralgebiete. Bei allmählicher Umschaltung im Verlaufe von wenigen Tagen scheint der Reiz sich erst allmählich zu verschärfen und wellenförmig, eventuell mit Vorschwankungen, auszubreiten. Einbezogen werden nach und nach in wechselnder Reihenfolge die Innervation der glatten Muskulatur des Auges, die Muskulatur der Blase, die Wärmeregulation, die Vasomotilität, die Schweiß-, Tränen-, Speichel- und Talgsekretion, der Wasserhaushalt, der Kohlenhydratstoffwechsel — alles Funktionen, die nach MÜLLER überwiegend von hypothalamischen und diencephalen Kerngebieten aus gesteuert sind. — Dazu kommt noch die Pulsfrequenz und die Muskelspannung. Corticale Funktionen bleiben dabei nicht unbeeinträchtigt. Die psychomotorische Erregung, das erniedrigte Konzentrationsvermögen, die Hemmung jeder Zentrifugalität im Stupor tritt gleichzeitig mit der vegetativen Umschaltung ein und scheint dieser korreliert. Wie und wo ist noch unbekannt. Die Funktionseinstellung der diencephalen Kerngebiete im Boden bzw. caudal im III. Ventrikel scheint nach ECONOMO auch den Schlaf — der auch beeinträchtigt ist — und das Wachsein zu steuern.

Das spontane, von der Außenwelt nur wenig oder nicht beeinflusste Eintreten der Reaktionsphase deutet auf eine intramulare, endogene Reizbildung. Der regelmäßige — bei Standardisierung des Stoffwechsels bis auf ± 1 Tag voraussagbare — Eintritt der Reaktionsphase, deutet am ehesten auf eine substantielle Stapelung irgendeiner Art, und zwar mit Reizbildung bei erreichter maximaler Füllung. Ein physiologisches Analogon wäre etwa (mehr substantiell) die Menstruation oder (mehr

dynamisch, wenn auch auf substantieller Grundlage) die rhythmische Entladung, die Herzaktion*.

In entsprechender Weise wie das Corpus luteum als Schrittmacher der Menstruation aufgefaßt werden kann, ließe sich hier nach einem entsprechenden Stapelplatz und Schrittmacher der katatonen Periode fahnden.

Der von uns zunächst vermutete Stapelplatz und Schrittmacher war die Leber, deren Kapazität auch für die gesamte retinierte Menge 15–30 g N (100–200 g Eiweiß) wohl genügend groß sein könnte. Die fast unveränderte Periodenlänge bei Eiweißminimum, wo innerhalb der Periode eventuell maximal nur etwa 2–3 g N angesetzt wird, zeigt indessen, daß die Leber bei diesem Füllungsgrad jedenfalls nicht der Schrittmacher ist.

Als zweites kam die *Hypophyse* in Frage. Sie ist von einer Kapsel umschlossen und dürfte eine genau begrenzte Kapazität haben. Eine diminutive stoffliche Stapelung würde — bei Annahme einer stetig fortlaufenden Retention — wohl in gleichen Zeiträumen zu annähernd derselben Grenzspannung führen, die sodann einen Abbau erzwingen müßte. Gar manches der endokrinen Periodizität ließe sich in einer solchen Erklärung vielleicht unterbringen. Daß aber die Menstruation regelmäßig von der in anderer Periodenlänge verlaufenden Katatonie unbeeinflußt noch eintreten und verlaufen kann, ist weniger verständlich. Auch die psychische Funktionsstörung würde in der Störung der Hypophysenfunktion, per se, einem Verständnis nicht näher gerückt.

Die klinische Diagnostik der spezifischen Hypophysenfunktionen ist noch im Fluß. Die spezifische dynamische Wirkung der Eiweißstoffe, dessen Verminderung von namhaften Autoren für eine Hypofunktion der Hypophyse verwertet wird (KESTNER; CUSHING; LIEBESNY⁹), ist bei unseren periodisch Katatonen nicht gestört und — wie erwähnt — die Menstruation nicht in allen Fällen. Andererseits könnte der Umstand, daß parenterales thyreotropes Hormon sich bei C₂ besonders in der negativen N-Bilanzphase und weniger in der positiven wirksam erwies, schon auf eine periodisch verminderte Bildung oder Abgabe von seiten der Hypophyse deuten. Ein periodisch verminderter Reiz zur Hypophyse von seiten der vegetativen Zentren im Hypothalamus würde sich indessen in derselben Weise auswirken können.

Die Bedeutung der Hypophysenfunktion (bzw. der ACTH-Ausscheidung) für die Reaktion der Nebennierenrinde auf Belastung (wie z.B. die Reaktionsphase es ist) oder Schädigung des Organismus ist oben erwähnt.

Schließlich dürfte das ZNS oder einzelne Teile, unter anderem zentrale vegetative Kerngebiete, in Frage kommen.

* Vgl. VAN DER POHLS Relaxationsschwankung.

Hier sind vor allem die mit der Methodik von CASPERSSON und HYDÉN⁷ vorgenommenen ultraspektroskopischen Untersuchungen über den Eiweißstoffwechsel der Nervenzelle von Interesse⁶. Die Methode gestattet innerhalb der einzelnen Nervenzelle mittels Messung der Licht-Absorption die chemische Struktur des Proteins festzustellen und den Eiweißstoffwechsel der Nervenzelle während Wachstum und Funktion zu verfolgen. Nach CASPERSSON u. Mitarb. (1936—1942) erwiesen sich sowohl für die Bildung von Zellprotein wie für die Zellteilung die Nucleinsäuren von essentieller Bedeutung. Die hauptsächlichlichen Bildungsstellen des Zellproteins sind einerseits die Nucleotiden des Kerns (die mitotische Zellteilung wird unter Bildung von Ribodesosenucleinsäure erledigt), andererseits die Kernmembran, die das Cytoplasma bildet (unter anderem das Ribosenucleotid). In der Telephase läßt sich im Kern zwischen Euchromatin und Heterochromatin unterscheiden, letzteres bildet einfaches hexonbasenreiches Eiweiß.

Sowohl das Heterochromatin wie der Nucleolus sind somit reich an Hexonbasen, das Cytoplasma an Nucleinsäuren.

Die Untersuchungen HYDÉNS⁷ zeigen, daß der Proteingehalt der Nervenzelle während intensiver Funktion (z.B. in Zellen des Nucl. anterolateralis nach erschöpfender motorischer Anstrengung) verschwindet. Der nucleolare Proteinbildungsapparat wird schließlich unfähig, den Proteinverlust gut zu machen. Kurze sensorische (elektrische) Reizung der spinalen Ganglien verursacht eine intensive produktive Aktivität im Kernmembranapparat, der das Cytoplasma produziert. Bei länger währender Reizung schwinden sowohl die Proteine und Nucleotide schließlich völlig, so daß die Kernmembran keinen neuen Aufbau vollziehen kann.

Eiweißstoffwechsel und Funktion der Nervenzelle zeigen sich somit einander eng verbunden, und die Nucleinsäuren und Hexonbasen spielen eine bedeutende Rolle im Stoffwechsel der Nervenzelle.

Daß andererseits eine Störung der Biochemie der Nervenzelle (Sauerstoffmangel sowie O₂-Verwertungsstörung, erniedrigtes Glucoseangebot, ungenügende Vitaminversorgung, besonders der B-Vitamine, enzymatische Schäden und anderes mehr) ihr Funktionsvermögen entsprechend beeinträchtigt, ist wohlbekannt.

Zwei Feststellungen, die für unsere pathogenetische Erwägungen von Interesse sind, seien hier erwähnt:

1. Den ersten Eingriff in die Struktur des Polynucleids, die Depolymerisation, ohne welche kein Abbau stattfinden kann, bewirken die Nucleasen (RNase, DRNase). Durch eine Einflußnahme auf die erste Reaktion einer längeren Reaktionskette kann der Umfang aller nachfolgenden Umsetzungen gesteuert werden. — Daher greift auch die

hormonale Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels (Insulin, Hypophysenhormone, Nebennierenhormone) an der Hexokinase-reaktion als der ersten Reaktion im Zuckerstoffwechsel an. In ähnlicher Weise wird auch der Umsatz der Nucleotide, insbesondere der der Desoxyribonucleotide, über die Nucleasen gesteuert“ (LANG^{7a}).

Eine periodische Hemmung des normalen enzymatischen Abbaus der Nucleinsäuren, eine Anschoppung und ein dadurch bedingter Reiz, der durch Zwischenglieder den enzymatischen Abbau wieder bewerkstelligt, würde sowohl die vegetativen wie cerebralen Funktionsstörungen und auch die Periodizität weitgehend erklären*. Für eine solche periodische enzymatische Hemmung der vegetativen Zentren, unter anderem im Hypothalamus, fehlen aber noch die experimentellen Unterlagen.

2. Von großem Interesse ist der Nachweis DRABKINS³, daß der Gehalt der Zelle an Ribonuclease unter anderem von der Cytochrom C-Konzentration der Zelle abhängig ist, und dieser wiederum von der Konzentration des Schilddrüsenhormons.

Eine weitere hypothetische Möglichkeit sei hier noch kurz erwähnt. Sie betrifft die Frage, wieweit die von SCHARREER nachgewiesenen und von Nachuntersuchungen bestätigten neurosekretorischen Zellen, unter anderem im Nucleus supraopticus und N. paraventricularis an der Bildung der zentralen periodischen Reizes (auch zur Schilddrüse hin) beteiligt sein könnten. „Diese phylogenetisch wie ihrer Zellstruktur nach zusammengehörigen Kerne sind besonders reich vascularisiert, die Nervenzellen stehen mit den Capillaren in engster Beziehung, — der Stoffaustausch zwischen Kern und Plasma ist offenbar sehr lebhaft. Vor allen Dingen aber produzieren die Zellen Kolloid. Zuerst treten im Cytoplasma zwischen den Nisslschen Schollen fuchsinophile Granula auf. Sie konfluieren zu kleinen Tropfen, die in Vacuolen abgeschieden, schließlich aus den Zellen ausgestoßen und von den Capillaren aufgenommen werden, daneben auch in den Liquor übertreten¹³“. Dieselben inkretorischen Vorgänge wie im menschlichen Hypothalamus, mit Kolloidbildung und genau den gleichen Abläufen hat GAUPP⁵ im menschlichen Sympathicus (Hals, Brust und Bauchganglion) nachgewiesen. Nach BARGMANN¹, der die für den Nachweis sehr geeignete Gomorische Chromhämatoxylin-flochsinfärbung anwandte, ließen sich die Körner sowohl in Nucleus paraventricularis und supraopticus, wie in den markhaltigen Nerven, die von den genannten Nuclei zum Hypophysenhinterlappen ziehen, sowie auch in diesem letzteren nachweisen.

Eine periodische Kolloidspeicherung, möglicherweise mit der Kolloidanhäufung der Schilddrüse irgendwie korreliert, aber vom Eiweißumsatz unabhängig und von individuell verschiedener Speicherdauer,

* Eine Hemmung des Aufbaus könnte sich möglicherweise auch periodisch auswirken. Der Reiz müßte gegebenenfalls bei völliger Entleerung entstehen.

würde bei Entleerung unter Umständen den Reiz bilden können und der Schrittmacher sein, der die Periodenlänge bestimmt, und zwar auch bei Eiweißminimum.

Wo und wie auch der periodische Reiz gebildet wird, an seinem Dasein läßt sich nicht vorbeikommen.

Die periodische N-Retention und N-Überausscheidung

Die nächstliegenden Fragen sind etwa:

a) *Wo sind die retinierten 15—30 g N untergebracht?* Nachgewiesenermaßen nicht im Blut; die Kurve des Gesamt-N im Blut sowie die Rest-N-Kurve sind nämlich der N-Bilanz-Kurve gegenläufig. Bei zunehmender N-Retention im Organismus nehmen Rest-N-Werte im Blut ab — und vice versa. Die verlangsamte N-Entleerung bzw. -Auffüllung im Eiweißminimumversuch, die profuse N-Ausscheidung nach Thyroxin (80—120 g N) und nachfolgende Einstellung auf ein Gleichgewicht deuten auf das Vorhandensein eines verhältnismäßig großen, nicht organisierten Eiweißdepots (Protein-Pool). Erst wenn dies aufgefüllt ist, dürfte die Auffüllung der periodisch sich entleerenden, kleineren Spitzenbelastungsdepots von 15—30 g N etwa in den parenchymatösen Organen und besonders der Leber stattfinden.

Die gewiß individuell verschiedene Größe des Speichervermögens des Bindegewebsraumes läßt sich nur durch Entleerung im Eiweißminimumversuch bestimmen, dürfte aber bei unseren periodisch Katatonen jedenfalls 200—300 g N ausmachen. STOKES gelang es, mittels Eiweißmast im Laufe von Monaten 380 g N unterzubringen, ein Teil davon wurde wohl indessen angesetzt. Das Spitzenbelastungsdepot in der Leber läßt sich maximal auf 35—40 g N veranschlagen. Die Auffüllung von N in der Leber (nachdem der Bindegewebsraum gefüllt ist?) ist anscheinend von der Periodenlänge (dem Schrittmacher) sowie der Größe der N-Einfuhr bestimmt.

b) *In welcher Form wird N retiniert?* Erstens gewiß nicht etwa als Aminosäure. Während der periodischen Retention werden S und P nicht im selben Verhältnis wie bei Eiweißansatz ausgeschieden. N wird deshalb auch wohl nicht als Organ-Eiweiß retiniert.

Die Harnbefunde bei relativen Eiweißminimum (etwa 2—4 g N-Einfuhr) zeigen, daß die Nicht-Harnstoff-Fraktion von der Eiweißeinschränkung (von 10—12 g N an und bis auf 4—2 g N) allem Anschein nach weder qualitativ noch quantitativ beeinflusst wird. Erniedrigt wird die Harnstoff-Fraktion.

Eine Hemmung des Abbaus von polypeptidartigen Vorstufen dürfte in Frage kommen.

Bei der zwar nicht völlig spezifischen Bestimmungsmethodik der Harnsäure von BRÖCHNER-MORTENSEN tritt mitunter ein massiver, gelatinöser Niederschlag auf, dessen Identifikation noch nicht abgeschlossen ist, der aber schon auf irgendeine Abwegigkeit des Purinstoffwechsels (Paraxanthin?) deuten könnte.

c) *Warum wird N, d.h. eigentlich der Harnstoff, vermindert bzw. vermehrt ausgeschieden?* Die einfachste Deutung wäre anzunehmen, daß die Überausscheidung von der motorischen Arbeit (bei katatonen Erregung) bzw. von der Rigidität (im Stupor) und zwar bei ungenügender calorischer Deckung bedingt sei. Gegen diese Auffassung spricht indessen folgendes: Die Reaktionsphase und die negative N-Bilanz können auch unabhängig voneinander auftreten (z. B. im C-Verlauf). Die N-Überausscheidung tritt auch bei Calorienzufuhr ein, die weit über der Kalorienabgabe liegt und zwar bei stetigem Gewichtsanstieg (B_3 , a.s.). Die motorische Mehrleistung in der Reaktionsphase wird wegen ihres Lärmeffektes meist überschätzt und erreicht bei weitem nicht Größen, die den Kohlenhydratgehalt erschöpfen und den Organismus ausschließlich auf Fett- und Eiweißverbrennung beschränken. Ketonkörper treten im Harn in klinisch nachweisbarer Menge auch nicht auf.

Weiter ließe sich nach einem hormonalbedingten, vergrößerten bzw. verminderten Eiweißabbau fahnden. Der „Protein-Spiegel“ des Organismus ist allem Anschein nach auch z. B. von der Konzentration des aktiven Schilddrüsenhormons im Blut abhängig². Bei Hyperthyreoidismus ist er erniedrigt, im Myxödem erhöht. Eine erhöhte Schilddrüsenfunktion wäre in der Reaktionsphase des A_1 bei gleichzeitiger, negativer N-Bilanz vielleicht auch wegen der fast ausschließlich den Harnstoff umfassenden N-Mehr-Ausscheidung wahrscheinlich. Bei C_2 tritt die negative N-Bilanz indessen im Intervall auf gleichzeitig mit zum Teil stark erniedrigtem O_2 -Verbrauch, erniedrigter Pulsfrequenz und erniedrigten Nüchternwerten des Blutzuckers. Für einen gesteigerten Abbau, aber gehemmte Ausscheidung — als Erklärung der verspätet erst im Intervall eintretenden negativen N-Bilanz im C-Verlauf — fehlen jegliche Unterlagen. Eher käme eine Hemmung des Schilddrüsenhormons in der Reaktionsphase in Frage. Eine gesicherte Erklärung steht noch aus.

Aufzeichnungen bei Eiweißeinschränkung (B_3 , C_1) zeigen: Die katatone Periode setzt sich mit annähernd unveränderter Dauer unbehindert fort, obwohl bei der stark eingeeengten Eiweißzufuhr (4–2 g N) im Laufe der Periode kein großes N-Depot sich bilden konnte. Das deutet darauf hin, daß der Reiz der vegetativen Umschaltung in diesem Falle nicht von einem Speicherungsvermögen und dadurch erzwungenen Eiweißabbau bedingt ist. Dazu kommt die gleichzeitige Beobachtung, daß C_1 bei Eiweißminimum vom C-Verlauf in den A-Verlauf übersiedelte und nach der Auffüllung (Erhöhung der Eiweißzufuhr von 2 auf 14 g N) diesen

Verlauf eine Zeitlang weiter behauptete*. Sehr wichtig scheint uns das Verhalten des B_3 : bei der Auffüllung nach Eiweißminimum traten vorübergehende Relapse von A zurück auf B oder gar C ein** (Abb. 5, Mitteilung V, S. 205, 1953).

Diese Beobachtungen zeigen somit eindeutig, daß der Reiz der vegetativen Umschaltung nicht vom großen Eiweißdepot bedingt ist.

Die scheinbar spezifische Wirkung der Schilddrüsenhormonabgabe und der Ausgleich sämtlicher somatischen und psychischen Funktionsstörungen

Zwei nunmehr vielfältig gesicherte Beobachtungen:

1. daß die periodischen Schwankungen unserer periodisch Katatonen des ss-Typs beendet werden können, wenn Thyroxin und Schilddrüsenhormon zur richtigen Zeit in geeigneten Gaben verabreicht wird, wobei die psychischen und somatischen Funktionsstörungen schließlich völlig ausgeglichen werden.

2. daß bei vorzeitiger Einschränkung oder vorzeitigem Absetzen der Schilddrüsenzufuhr katatone Perioden erneut auftreten, deuten darauf hin, daß die *Schilddrüsenfunktion* irgendwie als Glied des circulus vitiosus der katatonen Periode in die Pathogenese eingeht.

Die vielen Übereinstimmungen der Symptomatologie der katatonen Phasen mit denjenigen der Klinik der Hypo- bzw. Hyperthyreosen sind schon erwähnt. (S. 367.) Die Erniedrigung, z.B. der Verbrennung im Intervall bei unseren periodisch Katatonen ist dabei meist keine excessive; es können bei gesunden, normalen Menschen, ganz zu schweigen von Myxödemkranken, weit niedrigere O_2 -Werte auftreten, ohne daß eine Katatonie auftritt, oder weit mehr erhöhte Verbrennung ohne Stupor oder motorische Erregung katatonen Art. Das entsprechende läßt sich auch vielfach in der übrigen Symptomatologie nachweisen. Unsere periodischen Katatonen bieten, eben phasisch wechselnd, das Bild einer leichten Hypothyreoidie (eines „frustranen Myxödems“) bzw. einer leichten Hyperthyreoidie (eines „frustranen Basedows“) dar, und zwar als beiläufige Erscheinungen des zugrunde liegenden spezifischen Leidens.

Damit ist aber nicht entschieden, wie sich die Schilddrüse — als Glied des circulus vitiosus — spezifisch in der Pathogenese dieses zirkulären Leidens beteiligt.

* Die in der Vorarbeit [GJESSING, Arch. Psychiat. Nervenkr. Mitt. IV B 109, 593 (1939)] geäußerte Annahme, daß die Reizphase bei jedem einzelnen jedesmal an derselben Stelle der N-Bilanz-Kurve eintritt, läßt sich somit nicht aufrecht-erhalten.

** Eine Erklärung des gegensätzlichen Verhaltens: 1. des B_1 (mit H-Kost), wo die durchschnittliche tägliche N-Ausscheidung der Periode mit deren Dauer umgekehrt proportional ist, und: 2. B_3 bzw. C_1 (mit der K-Kost, $N = 4,3-2,1$ g), wo die extreme Eiweißeinschränkung keine Veränderung der Periodendauer verursacht — steht noch aus.

A priori lassen sich mehrere Möglichkeiten denken:

a) Eine — irgendwie entstandene — reine, unspezifische Hypofunktion der Schilddrüse, die eine — bei unseren von periodischer Katatonie leidenden Kranken — vorhandene, spezifische Schwäche oder Abnormalität intermediärer, enzymatischer Art zum Vorschein kommen läßt, die bei vollem Funktionsvermögen der Schilddrüse nur latent vorhanden ist. Eine Voraussetzung dieser Deutung wäre, daß das Schilddrüsenhormon normaliter an einer bestimmten Stelle, einer enzymatischen Kettenreaktion beteiligt ist und daß eine spezifische Schwäche dieser Reaktion (z.B. ein erhöhtes Bedürfnis an Schilddrüsenhormon) bei periodisch Katatonen sich geltend macht. Erst bei Hypofunktion würde sich sodann diese latente Schwäche manifestieren.

Bedeutungsvoll sind hier die Untersuchungen DRABKINS³ an Ratten. Entfernung der Schilddrüse wie auch Thiouracil, erniedrigten den Cytochrom-C-Gehalt der Gewebe, Thyroxin sowie Schilddrüsenhormon erhöhten ihn. Der Cytochrom C-Gehalt der Gewebe ist normaliter mit der Körperfläche proportional. Die Regulierung des Sauerstoff-Verbrauches steht unter der Kontrolle der Cytochrom C-Konzentration des Gewebes. Es benötigt somit das für die O₂-Aufnahme im Gewebe so unentbehrliche Cytochrom C das Schilddrüsenhormon, und die Sauerstoffhomeostasis scheint auf einem funktionellem Verhältnis zwischen dem Gehalt der Gewebe an Schilddrüsenhormon und Cytochrom C zu beruhen. Das Schilddrüsenhormon ist somit ein „limiting factor“ der Cytochrom C-Funktion.

Eigentümlicher Weise zeigt die Ribosenucleinsäure, die auch in den Mitochondrien der Zelle enthalten ist, dem Schilddrüsenhormon gegenüber ein entsprechendes Verhalten wie das Cytochrom C^{3a}.

Daß die Auswirkung der Hormone durch Enzyme der Gewebe vermittelt wird, ist von CORI schon für das Insulin nachgewiesen.

Zur unspezifischen Hypofunktion der Schilddrüse und der dadurch bedingten spezifischen Schwäche einer enzymatischen Reaktion sei noch folgendes erwähnt. Das vorhersagbare Gelingen des fortgesetzten Ausgleiches der Funktionsstörungen nur mittels Trockenschilddrüsenpulvers (einfache Substitutionstherapie) — weiter die erneute Manifestation des Leidens bei erneuter Hypothyreoidie, mit anderen Worten das fortgesetzte latente Bestehen der spezifischen Schwäche durch Jahrzehnte, auch nach gelungener Kompensation, ließe sich schon so auffassen. Es könnte dabei entweder die spezifische Schwäche individuell verschieden stark vertreten oder die reaktiven, spontanen Ausgleichsmaßnahmen des Organismus von (konstitutionsbedingter?) individuell verschiedener Güte sein.

Daß der spontane Ausgleich der Funktionsstörungen von einer Funktionsbesserung der Schilddrüse bedingt ist, wäre auch mit dieser Deutung

vereinbar. Beachtenswert bei dem spontanen Ausgleich ist nämlich die Reihenfolge, in welcher die Funktionsstörungen überwunden werden. Erst bleibt der Reiz aus, damit auch die psychische Alteration der Reaktionsphase, und die vegetativen Schwankungen schlichten sich. Danach gleichen sich die phasischen Schwankungen der N-Bilanz meist im Laufe von einigen Monaten immer mehr aus, schließlich hebt sich der RNU bis zur Norm. Es scheint somit die hypothetische Bildung der „Noxe“, die den Reiz verursacht, — eventuell die Reizbildung in den vegetativen Neuronen infolge Störung des Nucleinstoffwechsels? — zuerst überwunden zu werden. Erst nach geraumer Zeit werden die Schwankungen der Schilddrüse und damit diejenigen der N-Bilanz ausgeglichen, während die Normalisierung des RNU noch lange auf sich warten läßt. Die Überwindung des Reizes würde dem Ausgleich der spezifischen, intermediären, enzymatischen Hemmung, dagegen die schwankende N-Bilanz, sowie die Steigerung der Verbrennung einem Ausgleich der mehr unspezifischen Hypofunktion der Schilddrüse entsprechen.

b) Nach einer leichten unspezifischen auch ein spezifisches Versagen der Schilddrüse bzw. eine essentielle Dysthyreoidie. Bezüglich des Gehaltes der Schilddrüse bzw. des Blutes, einerseits an wirksamen Schilddrüsensubstanzen (z.B. Thyroxin, Thyreoglobulin, Dijodtyrosin und eventuell die regulatorischen Wirkstoffe MANSFELDS¹¹), andererseits an antihormonalen und antithyreotropen Schutzstoffen (unter anderem Tyrosin, Vitamin A, C, Nebennierenrindenhormon, Insulin) im gesunden oder erkrankten menschlichen Organismus sind wir noch dürftig unterrichtet. Es liegen eine Fülle von Untersuchungen vor. Die Befunde stimmen indessen noch wenig überein^{5,9}.

A priori und theoretisch läßt sich die Möglichkeit einer Veränderung der normalen Mengenverhältnisse und eine dementsprechende in noch nicht übersehbarer Weise veränderte Resultantwirkung nicht ablehnen. Anhaltspunkte einer möglichen qualitativen Funktionsänderung bieten uns erstens A_2 und C_1 mit einer jahreszeitlichen Beeinflussung der katonen Perioden, (die aber von 1931 bzw. 1943 an nicht mehr in Erscheinung trat), was irgendwie wohl mit einer veränderten Funktion der Schilddrüse in Zusammenhang stehen dürfte. Die jahreszeitliche Änderung der Thyroxinempfindlichkeit der Warmblüter scheint indessen nach MANSFELD nicht auf veränderte Produktion, sondern im Sommer auf verminderte Wirksamkeit des Thyroxins zu beruhen. Im Winter dagegen bewirkt der Kältereiz, daß „Thyroxin an das Blut abgegeben wird, und dieses unter Vermittlung der Hypophyse zur Bildung eines Wirkstoffs führt, welcher humoral übertragbar ist und an normalen Tieren die Verbrennung im Muskel steigert¹¹“. Falls die von MANSFELD aus der Schilddrüse von Rindern und Schweinen isolierten Thermothyrene

A bzw. B („das Thyroxin-widrige Prinzip der Schilddrüse“), die beide den Grundumsatz senken bzw. die von Thyroxin bedingte Erhöhung der Verbrennung vermindern, auch in der menschlichen Schilddrüse gebildet werden, würde das Übermaß im Intervall als auch die Erniedrigung der Verbrennung und die Hemmung des Eiweißumsatzes in der Reaktionsphase des C-Verlaufes einem Verständnis näher gerückt sein.

Die theoretische Möglichkeit eines Zusammenwirkens von den unter a) und b) erwähnten Funktionsschwächen (enzymatische Schwäche im Nucleinstoffwechsel wegen Schilddrüsen-Hormon-Mangel dazu noch phasisch veränderte Zusammensetzung des Schilddrüseninkretes und Hemmung der Schilddrüsen bedingten Proteolyse in der C-Reaktionsphase) ergibt sich von sich selbst.

Eine verminderte oder veränderte Empfindlichkeit (spezifische Hypergie) der Zellen der Peripherie dürfte in manchen chronischen, zur Verblödung führenden, „schizophrenen“ Verläufen, zumal bei Thyroxin-resistenten, vielleicht in Frage kommen.

c) Ein ausschließlich zentraler Angriffspunkt des Thyroxins (bzw. des den Grundumsatz steigernden Hormons) läßt sich nach den Befunden MANSFELDS nicht aufrecht erhalten¹¹. Der Angriffspunkt ist nach MANSFELD sicher jedenfalls überwiegend ein peripherer. Die Anreicherung von J. elektiv im Zwischenhirn und im Tuber cinereum bis auf das zehnfache des normalen Wertes nach peroraler oder i.v. Einverleibung von Thyroxin zeigt, daß das Thyroxin oder sein assimiliertes Derivat in den sogenannten vegetativen Zentren dieses Gehirnteiles gespeichert wird. „Die Speicherung führt in der Folgezeit zu stofflichen Veränderungen der Centra, die sich dann in der Peripherie, oder mit anderen Worten, für uns wahrnehmbar als zentralnervöse Wirkung kundtun¹⁴“. Nach MANSFELD¹¹ wird das in die Blutbahn gelangte Thyroxin nicht unmittelbar von den Organen, sondern vom ZNS aufgenommen und dringt auf den Nervenweg in die Organzelle ein, wodurch die Verbrennung gesteigert wird. Es dürfte dies die Erklärung der Latenzzeit sein. Diese Wirkungsart scheint nach MANSFELD die physiologische zu sein. (Ihr gegenüber steht die Thyroxinwirkung an isolierten Zellen und Organen, wenn ihnen außerhalb des Körpers Thyroxin zugesetzt wird. Das Thyroxin, unmittelbar vom Blut aufgenommen, wirkt dann — sobald eine Schädigung der Zelle eingetreten ist — ohne Latenz.)

Es lassen sich somit mehrere Möglichkeiten erwägen. Entweder eine unspezifische Hypothyreoidie und deren Folge: das spezifische, enzymatische Versagen der Erfolgsorgane (in diencephalen, hypothalamischen Kerngebieten) bzw. eine spezifische Dysthyreoidie, die sich in diesem Gebiete auswirkt, oder beides. Für eine primäre, für die Krankheit spezifische periphere Änderung der Empfindlichkeit gegen Schilddrüsenhormon fehlen noch die Unterlagen. Eine primäre, latente Funktions-

störung der vegetativen, diencephalen Gebiete (die sich erst bei Schilddrüsenhypo- oder -dysfunktion manifestiert) würde sowohl die Periodik, die vegetative Umschaltung wie auch die periodisch schwankende Schilddrüsenfunktion und N-Bilanz weitgehend erklären können.

Daß Belege für jedes einzelne Glied und für die Reihenfolge einer solchen pathogenetischen Auffassung — (spektographische Untersuchung der vegetativen Neurone ad Modum CASPERSSON, Wertung der funktionellen Phase, Fermentgehalt der einzelnen Gehirngebiete, Funktionsbild der Schilddrüse sowie der Leber, quantitative Bestimmung der Schilddrüsenstoffe in der Schilddrüse wie im Blut) —, alles im Material von periodisch Katatonen, und zwar aus beiden Phasen — daß alles dies nicht leicht zu beschaffen ist, bedarf keines weiteren Hinweises.

Abschließend sei noch an die Leber erinnert, an die erwähnten Schwankungen der Rhodan-Ausscheidung, an die Frage, wieweit eine phasisch erhöhte oder erniedrigte Bildung von Cyanid, das völlig in Thio-Cyanid entgiftet wird, oder ein phasisches Schwanken im Umfange der Umbildung vorliegt. Im letzten Fall würde sich schon der nicht entgiftete Rest, wie auch im EEG nachgewiesen, deletär auswirken können. Auch in dieser Beziehung dürfte die Funktionsgüte der Leber von ausschlaggebender Bedeutung sein.

Abschließende Bemerkungen

Eine zusammenfassende Darstellung der Entwicklung komplexer biologischer Prozesse läßt sich schwierig ohne weitgehende Schematisierung durchführen.

In besonderem Grade gilt dies für die menschliche Biologie, wo eine experimentelle Forschung mit reinen Versuchsbedingungen kaum möglich ist. Eine klinische Untersuchung, die — wie die vorliegende — zum Teil flüchtige und rasch wechselnde Zustände zu verfolgen versucht, kann selbst im besten Falle nur erreichen, einige wenige Augenblicksbilder aufzufangen oder eine Reihe von Werten in ihrem Koordinatensystem einzufügen, auf Grund welcher eine korrigierte Kurve schätzungsweise gezogen werden muß.

Erschwert werden sowohl Deutung wie Darstellung noch mehr dadurch, daß der Fluß gleichzeitig verlaufender Funktionen gleichsam ein funktionelles Syncytium bildet. Die Verfolgung einzelner Funktionen läßt sich deshalb nur bei umfassender Berücksichtigung der korrelierten Funktionen erhoffen.

Eine Zusammenfassung von komplexen biologischen Erscheinungen — so auch diejenigen der periodischen Katatonie — birgt schließlich auch die Gefahr in sich, daß sie leicht fälschlicherweise den Eindruck der Einfachheit, Sicherheit oder gar einer apodiktischen Gesetzmäßigkeit gibt,

anstatt einer aus darstellungsmäßigen Gründen aufgezwungenen begrifflichen Vereinfachung der Beschreibung biologischer Geschehnisse bzw. einer biologischen Regel.

Unter Berücksichtigung dieser Vorbehalte wollen wir nun in aller Kürze zusammenfassen, was diese Untersuchung uns gebracht und was sie uns nicht gebracht hat.

Das Wichtigste dürfte sein, daß — soweit wir die Verhältnisse bis heute überblicken — sich aus der Gruppe katatoner Verläufe eine zweiphasisch-periodische Verlaufsform mit prinzipiell einheitlicher, weder ausschließlich an einen bestimmten Körperbau noch an eine bestimmte Konstitution gebundener Pathogenese herauschälen läßt. Der Reaktionstyp (synchron-synton bzw. — mit allen Übergängen, bis a-synchron a-synton) scheint dagegen unter anderem von der Konstitutionslegierung mitbestimmt zu sein. Beachtenswert ist auch, daß phänotypisch einander entgegengesetzte Zustände, wie die periodisch katatone Erregung und der periodisch katatone Stupor, durch prinzipiell gleichartige körperliche Funktionsänderungen zustande kommen bzw. von ihnen begleitet werden.

Überblicken wir zunächst unter Verzicht auf jede Deutung die erhobenen Befunde, so können wir das rein tatsächliche Ergebnis dahin zusammenfassen:

Für die periodische, dem synchron-syntonen Reaktionstyp zugehörige Katatonie scheint charakteristisch zu sein:

1. Die regelmäßige Periodik, falls jede chronische Infektion entfernt und geheilt ist und Kost und Umwelteinflüsse standardisiert sind. Es tritt eine ausgesprochene Regelung des kettenreaktionsartigen Verlaufes im periodischen Zyklus ein, sie wiederholt sich fast photographisch in jeder neuen Periode und ermöglicht eine Vorhersage des Eintretens der Reaktionsphase mit einer Genauigkeit von ein oder wenigen Tagen mitunter wochenlang im voraus.

2. Die überwiegend cholinergische vegetative Funktionseinstellung im Intervall wird beim Eintritt in die Reaktionsphase nach meist kurzdauernder vegetativer Unruhe in eine überwiegend adrenergische umgeschaltet, was sich auf sämtlichen vegetativen Gebieten geltend macht. Gleichzeitig treten auch durchgreifende Änderungen im psychischen Verhalten ein.

3. Phasische Schwankung der N-Bilanz und des Rest-N, und zwar mit der gleichen Periodenlänge wie die vegetative, aber zu dieser zeitlich mehr oder weniger disloziert.

4. Allem Anschein nach eine spezifische Wirkung der Schilddrüsenhormone (Thyroxin i.m. in geeigneten Mengen im Anfang der spontanen negativen N-Bilanz verabreicht, und danach Schilddrüsensubstanz in Mengen, die einen RNU von etwa +10 bis +15% gewährleisten), mit

Ausgleich sämtlicher Funktionsstörungen auf körperlichem und seelischem Gebiet.

Eine Deutung dieser reproduzierbaren und tatsächlich von uns immer wieder reproduzierten Beobachtungen kann nur ad hoc sein, und Erklärungen gehen dabei jeweils immer nur bis zu einem gewissen Punkt.

Das zeitlich regelmäßige Eintreten der Reaktionsphase deutet auf eine substantielle phasische Speicherung hin, entweder außerhalb des ZNS mit Abbauprodukten, die elektiv vegetative Kerngebiete reizen, oder — vielleicht wahrscheinlicher — auf eine phasische Speicherung in den Neuronen dieser Kerngebiete, wo maximale Speicherung oder Entspeicherung den Reiz bilden, der die umfassende gleichgerichtete vegetative Umschaltung bewirkt. Letzten Endes dürfte die jedenfalls krankhaft erhöhte Speicherungstendenz auf einer — für die periodische Katatonie spezifischen — Hemmung enzymatischer Vorgänge beruhen.

Die regelmäßig schwankende N-Bilanz, mit der gleichen Periodenlänge wie die vegetative, aber zu dieser zeitlich mehr oder weniger disloziert, deutet auf eine entsprechende phasisch schwankende Schilddrüsenfunktion und deren phasische enzymatisch-proteolytische Auswirkung.

Das psychische Erscheinungsbild (Erregung bzw. Stupor) scheint von der Konstellation der vegetativen bzw. der N-Bilanz-Phase und der sich daraus ergebenden, speziellen Interferenz auf dem Gebiete des Stoffwechsels bedingt zu sein.

Die funktionelle Potenz der Inkretorgane und der Leber, die Güte der neurohumoralen Regulation machen sich im Funktionsbild modifizierend geltend, dazu noch Organschäden nach durchgemachten Erkrankungen, sowie Alter und Geschlecht, seltener Wetter und Jahreszeiten.

Es wäre somit der determinierende Faktor: die phasische, vielleicht auf spezifischer enzymatischer Insuffizienz beruhende Speicherung und Funktionsstörung der vegetativen Neurone.

Der Realisationsfaktor: Die Schilddrüseninsuffizienz (wegen erniedrigter funktioneller Potenz oder einer erworbenen Funktions-Einbuße), wodurch das Leiden manifest in Erscheinung tritt.

Die oben erwähnten modifizierenden Faktoren beeinflussen das Verlaufsbild. Einen Schluß auf die Ätiologie läßt das äußere Erscheinungsbild nicht zu, auch nicht unsere Deutungen der Pathogenese. Wir müssen die Möglichkeit offen lassen, daß die vielleicht spezifische enzymatische Insuffizienz genetisch bedingt sein kann.

Es melden sich schließlich Fragen mehr allgemeiner Art. Ist z.B. die periodische Katatonie eine Krankheit sui generis, wo die periodischen Schwankungen im Vordergrund des Bildes stehen, oder ist sie eine Variante einer mehr allgemeinen Verlaufsart, wo sie nur das Vorspiel des eigentlichen Krankheitsgeschehens ist? — In die heutige kontinentale

Systematik übertragen: Ist die periodische Katatonie eine eigene Krankheit oder eine Verlaufsart der *Dementia praecox*? Finden sich die prinzipiell gleichartigen Funktionsstörungen bei wellenartigen Verläufen dieser Krankheit wieder?

In der nächsten Umgebung der synchron-syntonen (ss) periodisch katatonen Gruppe findet sich tatsächlich — mit gleitenden Übergängen — ein Gebiet, wo die Regulationen weniger präzise sind und wo sich eine dysynchron-syntone (ds) bzw. synchron-dysyntone (sd) Reaktion geltend macht. In diesem Gebiet ist der Ausgleich mit Thyroxin und Schilddrüsensubstanz erschwert oder nur für kürzere Zeit zu erreichen. Außerhalb dieser findet sich schließlich — auch hier mit Zwischenstufen — der asynchron-asyntone (aa) Reaktionstyp, der kaum oder gar nicht auf Ausgleichsversuche mit Thyroxin und Schilddrüsensubstanz reagiert. Es sind diese Kranken meist leptosome, präpsychotisch schizoide, mehr oder weniger typisch der klinischen *Dementia praecox* zugehörige.

Eine hypothetische Erklärung, die sich von selbst anbietet ist, daß sich die ss-Reaktionstypen der periodischen Katatonie im gemeinsamen Raum der sich teilweise überkreuzenden cyclophrenen und schizophrenen Formenkreise befinden. (Die präzise neuro-humorale Regulierung [der ss-Reaktionstyp] und die Periodizität wären gegebenenfalls cyclisches Erbe.) Von Interesse wäre nun, systematisch durch ds- bzw. sd-Zwischenstadien gegen den schizophrenen (aa) Pol vorzudringen, um nachzusehen, wie sich die enzymatische Proteolyse, die Schilddrüsenfunktion und die Morphologie der vegetativen Zentren verhalten und wie sich die immer ausgesprochenere pluriglanduläre Insuffizienz und die finale Dysregulation auswirken. Unser diesbezügliches Material ist leider noch nicht reif und noch nicht bearbeitet. Eine entsprechende Verfolgung der Zwischenstufen bis zum cyclophrenen Pol hin wäre ebenfalls von Bedeutung. Welche und wieviele der Funktionsstörungen der periodisch Katatonen finden sich bei manisch-depressiven? Ist die periodische Katatonie — auch auf somatischem Gebiet — eine zwischen der *Dementia praecox* und der manisch-depressiven gelegene „Intermediäre“ Psychose?

Mit diesen noch reichlich mit Hypothesen besetzten, abschließenden Bemerkungen muß sich diese erste Annäherung bescheiden.

„So scheint es zu sein. Ob es aber so ist, wissen nur die Götter.“ (Platon).

Zusammenfassung

Mögliche pathogenetische Mechanismen der periodischen Katatonie werden besprochen. Neben den periodischen Stoffwechselschwankungen der Stickstoffretention und -ausscheidung, die sich auch bei standardisierter und gleichmäßiger Kost finden, werden die verschiedenen vegetativen Veränderungen in der Intervallphase (ohne Stupor oder Erregung)

und in der Reaktionsphase (mit Stupor oder Erregung) zusammenfassend dargestellt.

Die regelmäßige Periodik der beiden Phasen, die meist plötzlich eintretende vegetative Umschaltung, die N-Bilanzschwankungen, die mit derselben periodischen Länge, aber mit zeitlicher Verschiebung zu den vegetativen Veränderungen auftreten, und die spezifische Wirkung der Schilddrüsenhormongabe werden bei den verschiedenen Typen diskutiert. Beim A-Typus stimmt die somatisch-kompensatorische Phase mit der psychischen überein, beim C-Typus verlaufen N-Retention und N-Ausscheidung umgekehrt mit dem psychischen und motorischen Verhalten. Beim Typus B sind die psychisch-vegetativen und die N-Bilanzstörungen gegeneinander verschoben, obwohl die Periodenlänge die gleiche ist.

Folgende Deutungen werden besprochen:

1. Das zeitlich regelmäßige Eintreten der Reaktionsphase deutet auf eine *periodische N-Substanzspeicherung* hin, sei es im ZNS oder außerhalb des ZNS.

2. Die regelmäßige schwankende N-Bilanz hat die gleiche Periodenlänge wie die vegetative Periodik, ist aber beim Reaktionstypus B und C zeitlich gegen diese verschoben und wird durch eine *phasisch schwankende Schilddrüsenfunktion* mit wechselnder Proteolyse erklärt.

3. Das psychische Zustandsbild (Erregung oder Stupor) scheint durch eine *gemeinsame Konstellation der vegetativen Periodik und der N-Bilanzphase* bzw. ihrer Interferenz auf dem Gebiet des Stoffwechsels bedingt zu sein.

4. *Funktionen der endokrinen Drüsen und der Leber modifizieren das Zustandsbild.* Auch Organschäden durch exogene Erkrankungen, sowie Alter und Geschlecht können das periodische Auftreten von Stupor oder Erregung und deren somatischen Grundlagen beeinflussen.

Weitere Deutungsmöglichkeiten werden diskutiert. Es ist anzunehmen, daß der Reiz der vegetativen Umstellung von einem vergrößerten Eiweißdepot unabhängig ist. Die Erfolge der Schilddrüsenbehandlung werden mit ihren möglichen Erklärungen dargestellt. Ein zentraler Angriffspunkt des Thyroxin ist weniger wahrscheinlich als ein peripherer.

Einige *praktische Hinweise auf die Durchführung der Thyroxinbehandlung bei periodischer Katatonie* werden im Anhang gegeben.

Anhang: Die therapeutische Auswertung

Nachdem wir 1929 bei A₁ den Erfolg des Behandlungseingriffes mit Thyroxin und Schilddrüsensubstanz verzeichnen konnten und sich der völlige Ausgleich der psychischen und körperlichen Funktionsstörungen in entsprechender Weise bei anderen, dem ss-Typus zugehörigen periodischen Katatonen erreichen ließ, meldeten sich zwei Fragen: *Erstens*, wie weitgehend, auf welches noch vertretbare Maß, lassen sich die Aufzeichnungen der körperlichen Funktionsstörungen —, die

Unterlagen des therapeutischen Eingriffes —, ohne Einbuße des Erfolges einschränken. *Mit wie wenig kommen wir im täglichen Anstaltsbetrieb aus. Zweitens*, inwieweit lassen sich bei den dem ss-Typ randständigen sd- oder ds-Typen entsprechende Erfolge noch erreichen.

Wenn wir unserer Darstellung der Somatologie der periodischen Katatonie hier einen möglichst gedrängten Bericht über die therapeutische Auswertung anschließen — wir stützen uns auf unser in den verstrichenen 20 Jahren gesammeltes Material von etwa 100 dem ss, sd- und aa-Typ zugehörigen Männern und Frauen — geschieht es bange Herzens. Im voraus muß man auf eine Überdehnung des *Indikationsgebietes* (der periodischen Katatonie vom ss-Typ, mit dessen Charakteristica) sowie auf eine ungenügende Beobachtung der *Bedingungen*, welche die Therapie stellt, gefaßt sein und damit auf eine voreilige Überschätzung, die danach einer unberechtigten Geringschätzung weicht.

Wir gehen im einzelnen so vor: Eine *Temperaturkurve* wird angelegt. *Körpertemperatur* (rect.) und *Pulsfrequenz* morgens und abends werden aufgezeichnet; ferner das *Körpergewicht* jeden Morgen nüchtern, nachdem der Harn gelassen worden ist. Das psychische Konzentrationsvermögen, sowie die *Motorik*, wird täglich von den zuständigen Ärzten vermerkt. Ein Bericht über das *Verhalten* des Patienten tagsüber wird vom zuständigen Pfleger jeden Abend geschrieben. *Klinischer Stat. präsens*. *Blutstatus* nach SCHILLING. Porträt und Körperphotographie zur anthropometrischen Auswertung. Spezialärztliche und röntgenologische Untersuchung der *Nebenhöhlen*, *Tonsillen*, *Zähne* und *Lungen*. Klinische Harn- und Faecesuntersuchung.

Zeigt die erwähnte Untersuchung das Vorhandensein einer chronischen Infektion an, wird diese schonend und in Etappen, aber sehr radikal, behandelt. Ein normales Blutbild, normale Werte der Blutkörperchensenkung, gute Rhythmik der Temperatur- und Pulskurve im normalen Bereich während der Intervalle zwischen den Reaktionsphasen deuten auf eine Überwindung der Infektion.

Bei Körperübergewicht lohnt es sich mittels Karlsbader Trinkkur, bei Untergewicht mittels Insulin das Körpergewicht zu normalisieren.

Das Vorhandensein einer periodischen Katatonie äußert sich nun sehr deutlich im Kurvenverlauf, im periodischen Auftreten von Phasen mit erhöhter Temperatur- und Pulsfrequenz, Körpergewichtverlust, eingeschränkter Schlafdauer, sowie gleichzeitiger katatoner Erregung bzw. katatonem Stupor. Die anfangs wechselnde Periodenlänge wird beim Einhalten einer standardisierten Kost und bei möglichst standardisiertem Tagesablauf entsprechend gleichmäßig.

Anstatt die N-Bilanz zu verfolgen, was umständliche tägliche Harn- und Faecesanalysen erfordert, *kommen wir bei Einhaltung der oben erwähnten Vorbedingungen im täglichen klinischen Betrieb mit Aufzeichnung einer, der N-Bilanz gegenläufigen, Blut-Rest-N-Kurve aus*. Die Proben werden 3mal wöchentlich entnommen, kurvenmäßig aufgezeichnet und mit dem Verlauf der anderen (Tp. Puls, Gewicht, Psych.)-Kurven verglichen. Je regelmäßiger phasisch und überhaupt regelmäßig der Kurvenverlauf von einer Periode zur nächsten sich wiederholt und je größer die Differenz zwischen Maximum- und Minimum-Werten ist, desto mehr synton-synchron ist der Reaktionstyp und desto besser die Aussichten für einen Ausgleich der Funktionsstörung. So sind z. B. Maximum- und Minimum-Werte, die sich um $\pm 20\%$ oder mehr vom Mittelwerte entfernten — *mutatis mutandis* — prognostisch günstig, diejenigen, die weniger als $\pm 10\%$ schwanken, prognostisch meist schon ziemlich dubiös. Mitunter kann ein Kunstgriff (eine i.m. Applikation von 6–10 mg Thyroxin in jeder neuen Periode auf 2–3 Tage verteilt, jedesmal während des Ansteigens der Rest-N-Kurve) die Maximum-Minimum-Ausschläge vergrößern

und den abschließenden Eingriff mit Thyroxin, die schließliche N-Depotentleerung vorbereiten.

Symbolisch könnte man einstweilen sagen, daß die Anwendung des Thyroxin eine Entleerung des mutmaßlichen N-Depots bzw. eine Senkung des „Proteinspiegels“ des Körpers beabsichtigt. Dieser Eingriff muß — genau berechnet — im Anfang der Phase des spontanen Abbaus, d. h. im Anfang der negativen N-Bilanzphase eintreffen; denn wegen der Latenzzeit der Auswirkung auf die Schilddrüse stellt sich die maximale Wirkung nach etwa 8 Tagen ein, so daß sie sich der spontanen Tätigkeit jedenfalls fließend anschließen kann. Am besten wird beim Steigen der Blut-Rest-N-Kurve eingesetzt; sobald dies Steigen endgültig begonnen hat, wird Thyroxin in täglich steigenden Dosen i. m. appliziert (2, 4, 6, 8, 10, 10 mg) ev. noch 10 mg täglich einige Male. Die durchgehende größere Thyroxinresistenz der periodischen Katatonen nötigt nämlich zu weit höheren Gaben als irgendwo sonst in der Medizin, und zwar scheinen Frauen meist resistenter als Männer. Eine recht kräftige Wirkung ist erwünscht, dagegen nicht ein „toxisches Delirium“ (akute kardio-vasculäre Insuffizienz) des Patienten. *Je weniger synchron-synton der Reaktionstyp ist, desto mehr ist daran gelegen, daß das Thyroxin zur rechten Zeit und an rechter Stelle sich auswirkt.* Wirkt sich das Thyroxin zur Unzeit aus, d. h. zu früh oder zu spät, in die positive N-Bilanzphase übergreifend oder während dieser, so treten Interferenzen auf; die Periodizität läuft weiter, aber weniger synchron und synton als zuvor. Im ss-Typ kommt es bei fortgesetzten Thyreoidea-Gaben trotzdem meistens im Laufe von Monaten noch zum Versiegen der Perioden; im sa-Typ lohnt sich der Versuch, mit Schilddrüsen Gaben weiter zu gehen, meist nicht. Man setzt besser ab und wartet einige Perioden, bis man aufs neue den Zeitpunkt der Applikation genauer bestimmt hat.

Während der Thyroxingaben und ihrer Auswirkung wird täglich der syst. und diast. Blutdruck sowie die gleichzeitige Pulsfrequenz aufgezeichnet, um Anhaltspunkte zur Beurteilung des Blut-Minutenvolumens zu haben. Erhöhtes Minutenvolumen (erhöhter systol. Druck bei mäßig erhöhter Pulsfrequenz) ist erwünscht und vorteilhaft. — Die Temperatur steigt mitunter bis 38,5°C an. Hohe Pulsfrequenz bis 140 min ist an und für sich ohne Belang. Tritt aber *Pulsirregularität* ein, wird Thyroxin sofort abgesetzt; im *Notfall* Insulin, Cardiazol, Glucose und Dijodtyrosin bzw. in letzter Zeit Propylthiouracil verordnet.

Während des Thyroxin-Eingriffes und anschließend noch 1–2 Wochen hütet der Patient das Bett und erhält noch zusätzliche Gaben von Zucker oder Glucose (100–150 g) und B Vitamin-Komplex.

Nachdem die Pulsfrequenz wieder gesunken ist und etwa 100–90/min erreicht hat, wird mit Schilddrüsentrockensubstanz, z. B. 3–4 mal 0,3 g frische Drüse entsprechend, täglich vorgegangen. Ziel der weiteren Medikation ist, einer erneuten N-Retention vorzubeugen, was sich meist bei einem Ruhenüchternumsatz (R.N.U.) von etwa + 10 bis + 15% erreichen läßt. Mit angepaßten Schilddrüsen Gaben wird der Patient auf diesen R.N.U. eingestellt. Die Rest-N-Kurve verläuft dabei ausgeglichen auf Schwankungen von etwa ± 5 bis 10%, die sich allmählich noch mehr ausgleichen. Falls der Thyroxineingriff an der richtigen Stelle und mit angepaßter Dosierung vorgenommen worden ist und die nachfolgende Schilddrüsen Gabe einen R.N.U. etwa + 10 bis + 15% aufrecht erhalten hat, bleiben weitere Reaktionsphasen aus und der psychische Zustand des Patienten bessert sich zusehends im Laufe von einigen Monaten bis zur völligen Symptomenfreiheit.

Die Schilddrüsen Gaben sollten jederzeit die geringsten sein, mit denen sich der R.N.U. sicher auf der positiven Seite halten läßt. Nach etwa $\frac{1}{2}$ Jahr ist es angezeigt, den Versuch zu machen, die tägliche Gabe ganz allmählich zu vermindern, z. B. anstatt täglich nur jeden 2. Tag 3 mal 0,3 und dann 2 mal 0,3 usw. (vorausgesetzt,

daß der R.N.U. sich mit diesen Gaben fortwährend auf ± 10 bis 15% einstellt). — um schließlich ohne Schilddrüsengaben auszukommen. Das gelingt meist bei jüngeren Kranken. Sinkt der R.N.U. bei der Reduktion der Schilddrüsengaben, müssen diese wieder erhöht werden.

Die körperlichen und psychischen Funktionsstörungen des synchron-syntonen Typus lassen sich in der oben erwähnten Weise sicher voraussagbar beheben. Je weniger rein synchron-synton der Typ ist, desto schwieriger gestaltet sich der Eingriff, und desto mehr ist an eine völlige Beseitigung jeder Infektion, an Standardisierung der Kost, an den richtigen Zeitpunkt des Eingriffes und an der Größe der Gaben und schließlich an der nachfolgenden stetigen Kontrolle des R.N.U. gelegen. Bei ausgeprägterem sd-Typ versagt die Behandlung meist völlig.

Es erübrigt sich hervorzuheben, daß die Thyroxin-Schilddrüsenbehandlung keine ideale ist. Sie erfordert Beseitigung jeder Infektion, eine Standardisierung der Kost (unter anderem, um interkommensurable Rest-N-Werte und eine zuverlässige Rest-N-Kurve zu erhalten). Die Dosierung des Thyroxins muß genau überwacht werden, ein erhöhtes Minutenvolumen muß angestrebt werden und beim Auftreten einer Pulsirregularität muß die Behandlung abgebrochen werden. Die nachfolgende monatelange Kontrolle des Grundumsatzes ist umständlich. Die Behandlung hat somit ihr fest umrissenes *Indikationsgebiet* und *genau bestimmte Bedingungen*. Sie ist ein *Notbehelf*, bis eine bessere und einfachere gefunden worden ist.

Literatur

- ¹ BARGMANN, W.: Über die neurosekretorische Verknüpfung von Hypothalamus und Neurohypophyse. Z. Zellforsch. Abt. A. **34**, 610—643 (1949). — ^{1a} BARGMANN, W., W. HILD, R. ORTMANN, u. T. H. SCHIEBLER: Morphologische und experimentelle Untersuchungen über das hypothalamisch-hypophysäre System. Acta neuroveg. (Wien) **1**, 233—275 (1950). — ² BOOTHBY, W. M., O. B. BUCKLEY and C. M. WILHELMJ: Influence of work on calorogenic action of thyroxine. J. Physiol. (Lond.) **74**, 376—380 (1932). — ³ DRABKIN, D. L.: Liver regeneration and cytochrome C metabolism; influence of amount of tissue excised and of diet, with note of accompanying changes in liver nucleic acids. J. biol. Chem. **171**, 395—408 (1947). — ^{3a} DRABKIN, D. L.: Cytochrome C metabolism and liver regeneration; influence of thyroid gland and thyroxine. J. biol. Chem. **182**, 335—349 (1950). — ⁴ ELMER, A. W.: Jodine Metabolism. London: Oxford Univ. Press 1938. — ⁵ GAUPP, R., jr.: Die morphologischen Grundlagen zur Theorie einer Neurosekretion des vegetativen Systems. Z. ges. Neurol. Psychiat. **165**, 273—278 (1939). — ^{6a} GJESSING, R.: Beiträge zur Kenntnis der Pathophysiologie der katatonen Stupors. I. Mitteilung. Arch. Psychiat. Nervenkr. **96**, 319—392 (1932). — ^{6b} Beiträge zur Kenntnis der Pathophysiologie des katatonen Stupors. II. Mitteilung. Arch. Psychiat. Nervenkr. **96**, 393—473 (1932). — ^{6c} Beiträge zur Kenntnis der Pathophysiologie der katatonen Erregung. III. Mitteilung. Arch. Psychiat. Nervenkr. **104**, 355—416 (1936). — ^{6d} Beiträge zur Kenntnis der Pathophysiologie periodisch-katatoner Zustände. IV. Mitteilung. Arch. Psychiat. Nervenkr. **109**, 525—595 (1939). — ^{6e} Beiträge zur Somatologie der periodischen Katatonie. V. Mitteilung. Arch. Psychiat. Nervenkr. **191**, 191—219 (1953). — ^{6f} VI. Mitteilung. Arch. Psychiat. Nervenkr. **191**, 220—246 (1953). — ^{6g} VII. Mitteilung. Arch. Psychiat. Nervenkr. **191**, 247—296 (1953). — ^{6h} VIII. Mitteilung. Arch. Psychiat. Nervenkr. **191**, 297—326 (1953). — ⁶ⁱ IX. Mitteilung. Die periodische Katatonie in der Literatur. Arch. Psychiat. Nervenkr. **200**, 350—365 (1960). — ⁷ HYDÉN, H.: Protein metabolism in the nerve cell during growth and function. Acta physiol. Scand. **6**, suppl. XVII. — ^{7a} LANG, K.: Der intermediäre Stoffwechsel. S. 338. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1952. — ⁸ LEATHEM, JAMES: Lawrence Conf. IV 1949. New

York: Academic Press Inc. Publisher 1949. — ⁹ LIEBESNY, P.: Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung. *Biochem. Z.* **144**, 308—350 (1924). — ¹⁰ LÖWENBACH, H.: Messende Untersuchungen über die Erregbarkeit des Zentralnervensystems von Geisteskranken. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **105**, 313—323 (1936). — ¹¹ MANSFELD, G.: Die Hormone der Schilddrüse. Basel: Schwabe 1943. — ¹² REIN, H.: Einführung in die Physiologie des Menschen. 5. Aufl. Berlin: Springer 1941. — ¹³ SCHARRER, E., u. B.: Über Drüsen-Nervenzellen und neurosekretorische Organe bei Wirbellosen und Wirbeltieren. *Biol. Rev.* **12**, 185 (1937). — ¹⁴ SCHITTENHELM, A., u. B. EISLER: Über die Wirkung des Adrenalins auf den Blutjodspiegel. *Klin. Wschr.* **11**, 9 (1932). — ¹⁵ SCHMIDT, K.: Die pathophysiologische Forschung in ihrer Bedeutung für die psychiatrische Klinik, Erb- und Konstitutionslehre. Leipzig: Thieme 1942. — ¹⁶ WEZLER K., u. A. BÖGER: Die Dynamik des arteriellen Systems. *Ergebn. Physiol.* **41**, 292 (1939).

Dr. LEIV GJESSING, Dikemark Sykehus, Asker/Norwegen