

Vegetative Funktionen und körperliche Aktivität in der endogenen Depression

Verlaufsuntersuchungen von Speichelsekretion, Temperatur und Motorik
bei einem Patienten mit 48-Stunden-Zyklus

H. M. Emrich*, R. Lund und D. v. Zerssen**

Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Kraepelinstraße 10, D-8000 München 40,
Bundesrepublik Deutschland

Vegetative Functions and Motor Activity in Endogenous Depression

Longitudinal Study on Salivary Secretion, Temperature, and Motor Activity
in a Patient With 48-Hour Cycles

Summary. Vegetative functions were studied in a 66-year-old male patient with 48-h unipolar cycles of depression. Salivary secretion, body temperature, and motor activity were measured at 3-h-intervals during the day and once at night. The mood state was assessed by two self-rating scales. There was a regular alternation between 'good' and 'bad' days. Salivary secretion was higher on good days, especially in the morning ($P < 0.002$, 10:00). The shape of the 24-h-profile was different on good and bad days, with a maximum at 10:00 on good at 16:00 on bad days. The minimum in the night was the same on both good and had days. Body temperature was increased, as compared with normal subjects (mean 37.2°C) and the diurnal variation was slight. On good days, body temperature during the day was about 0.1°C higher than on bad days. Motor activity (arm and leg), registered by means of the 'activity watch', was higher (during the day) on good days. The present data give some hints for a central dysregulation of vegetative functions in endogenous depression.

Key words: Endogenous depression – Salivary secretion – Body temperature – Motor activity.

* Mit Unterstützung der Fritz-Thyssen-Stiftung, Köln

** Die Autoren dieser Arbeit sind Mitglieder einer Arbeitsgruppe, die sich am Max-Planck-Institut für Psychiatrie mit der Pathophysiologie und Chronobiologie depressiver Syndrome befaßt

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H. M. Emrich

Zusammenfassung. Bei einem 66 Jahre alten männlichen Patienten mit 48-h-Zyklen einer unipolaren endogenen Depression wurden vegetative Funktionen untersucht. Speichelsekretion, Körpertemperatur und körperliche Aktivität wurden am Tage in 3-h-Abständen und einmal nachts gemessen. Die Stimmung wurde mit Hilfe von zwei Selbstbeurteilungsskalen beurteilt. Die Skalenwerte ergaben eine regelmäßige Abfolge von „guten“ und „schlechten“ Tagen. Die Speichelsekretion war an „guten“ Tagen gegenüber den Meßwerten an „schlechten“ Tagen erhöht. Dieser Unterschied war am Morgen besonders deutlich ($P < 0,002$, 10.00). Die Form des 24-h-Profils der Speichelsekretion war an „guten“ und „schlechten“ Tagen unterschiedlich: an „guten“ Tagen lag das Maximum um 10.00 Uhr, an „schlechten“ Tagen um 16.00 Uhr. Dagegen zeigte die Lage des nächtlichen Minimums keinen Unterschied zwischen „guten“ und „schlechten“ Tagen. Die Meßwerte der Körpertemperatur waren gegenüber Normalwerten deutlich erhöht (Mittelwerte um 37,2°C) und zeigten eine geringe Amplitude des Tagesganges. An „guten“ Tagen lag die Körpertemperatur tagsüber im Mittel um 0,1°C höher als an „schlechten“ Tagen. Die körperliche Aktivität (Arm und Bein) wurde mit Hilfe eines Aktometers („activity watch“) registriert. Die Meßwerte waren tagsüber an „guten“ Tagen höher als an „schlechten“ Tagen. Die vorliegenden Befunde geben Hinweise auf eine zentrale Regulationsstörung vegetativer Funktionen bei der endogenen Depression.

Schlüsselwörter: Endogene Depression – Speichelsekretion – Körpertemperatur – Körperliche Aktivität.

Einleitung

Der für die endogene Depression charakteristische phasenhafte Verlauf zeigt sich nicht nur in den psychopathologischen Veränderungen (Beeinträchtigung von Stimmung, Antrieb und Werterleben), sondern typischerweise auch in Störungen vegetativer Funktionen (z. B. Schlafstörung, Appetitstörung, Mundtrockenheit, Obstipation usw.) sowie im Ausdrucksverhalten (tonlos-matte Stimme, Hemmung der Motorik). Verlaufsuntersuchungen an depressiven Patienten unter Einschluß von vegetativen Variablen haben deshalb — neben chronobiologischen Aspekten (vgl. hierzu z. B. Papoušek, 1975; Kripke et al., 1978) — das Ziel, Indikatoren für zentrale Regulationsprozesse zu finden, bei denen eine Störung in der depressiven Phase vermutet werden kann.

Ausgehend von klinischen Beobachtungen (Stertz, 1931) und tierexperimentellen Befunden (Hess, 1954) wurden neurophysiologische Hypothesen entwickelt, die aufgrund einer partiellen Übereinstimmung der Symptomatik endogener Depressionen mit den klinischen Erscheinungen des „Zwischenhirn-Syndroms“ annehmen, daß den affektiven Psychosen eine diencephale, speziell hypothalamische — allerdings möglicherweise auch mesencephale und limbische Strukturen einbeziehende — Funktionsstörung zugrunde liegt. Beim „Zwischenhirn-Syndrom“ (Stertz, 1931) beobachtet man Störungen der Stimmung, des Antriebs sowie verschiedener Einzeltriebe, die in einigen Fällen mehr oder

weniger periodisch auftreten. Mit ihnen können sich vegetative Regulationsstörungen kombinieren. Durch Ausschaltungs- und Reizversuche konnten bei verschiedenen Tierarten in diesen Hirnarealen Steuerungs- bzw. Integrations- „Zentren“ für den Wach-Schlaf-Zyklus, für motorische Aktivität, Nahrungsaufnahme, Sexualverhalten, aber auch für die Darmperistaltik und andere periphere physiologische Funktionsabläufe nachgewiesen werden. Auch in der hormonalen Regulation spielen diencephale (speziell hypothalamische) Zentren eine besondere Rolle (Übersicht: Ruch und Patton, 1965).

Aufgrund dieser neurophysiologischen Hypothesen lassen sich für die klinische Forschung einige vegetative Größen angeben, die möglicherweise als „Indikatoren“ der vermuteten zentralen Regulationsstörung bei der endogenen Depression dienen können. Solche Funktionen sind z. B. neben neuroendokrinen Variablen die Speichelsekretion und die Körpertemperatur.

In den letzten Jahren wurden wiederholt Befunde erhöhter Nebennierenrindenaktivität in endogen depressiven Verstimmungsphasen mitgeteilt (u. a. Sachar, 1975; Carroll et al., 1976). Über Störungen der Speichelsekretion bei endogen Depressiven liegt sogar eine Literatur vor, die bis zu vier Jahrzehnte zurückreicht. Strongin und Hinsie (1938) fanden bei Depressiven eine Erniedrigung der Parotis-Speichelsekretion gegenüber Gesunden und Manikern. Nach Peck (1959) zeigen Patienten mit depressiven Syndromen geringere Speichelsekretionsraten als andere psychiatrische Klinikpatienten. Niedrigere Speichelflußraten bei Depressiven als bei Gesunden wurden darüber hinaus noch mehrfach berichtet (Busfield und Wechsler, 1961; Davies und Gurland, 1961; Gottlieb und Paulson, 1961; Davies und Palmai, 1964; Loew, 1965; Palmai und Blackwell, 1965; Palmai et al., 1967). Diese Verminderung soll bei endogen Depressiven stärker ausgeprägt sein als bei neurotisch Depressiven (Busfield et al., 1961; Loew, 1965). Bei Patienten mit agitiert-ängstlich-depressivem Syndrom soll die Speichelflußrate niedriger sein als bei gehemmt-apathisch Depressiven (Loew, 1965). Nach Busfield und Wechsler (1962) stellt die Verminderung der Speichelsekretion einen Praedictor für den Erfolg medikamentöser Therapie dar: je niedriger die Speichelsekretionsrate, desto geringer der Behandlungserfolg. Bezuglich der Beziehung zwischen Schwere der Depression und Reduktion der Speichelsekretion liegen widersprüchliche Ergebnisse vor: Von Peck (1959) sowie Davies und Palmai (1964) wird eine solche Korrelation gefunden, während Busfield et al. (1961) sowie Busfield und Wechsler (1962) diesen Befund nicht bestätigen konnten. Gottlieb und Paulson (1961) fanden sogar vor und nach Therapie depressiver Patienten keine Veränderung der Speichelflußrate. Demgegenüber wurde von mehreren Autoren (Davies und Palmai, 1964; Palmai und Blackwell, 1965; Palmai et al., 1967) eine Steigerung der Speichelsekretion bei Besserung der depressiven Symptomatik beobachtet.

Untersuchungen zur Frage, ob die Körpertemperatur bei endogener Depression gestört ist, liegen von einer Reihe von Autoren vor (Menninger-Lerenthal, 1930; Elithorn et al., 1956; Cahn et al., 1968; Tupin, 1970; Atkinson, Kripke und Wolf, 1974; Nikitopoulou und Crammer, 1976; Pflug et al., 1976). Die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse weisen nur darin eine Gemeinsamkeit auf, daß sowohl im intra-individuellen Verlauf der Krankheit bis zur Remission als auch im inter-individuellen Vergleich mit Kontrollpersonen Störungen der täglichen Tem-

peraturschwankungen vorkommen. Im intraindividuellen Krankheitsverlauf fanden sowohl Menninger-Lerenthal (1930) als auch Pflug et al. (1976) während der depressiven Phase höhere Temperaturwerte als im freien Intervall.

Die Hemmung der motorischen Aktivität bei endogen Depressiven wurde bisher nur unzureichend objektiviert. Bei einer Gruppe von endogen Depressiven fanden Gottfries und Gottfries (1966) eine erniedrigte Arm- und Beinmotorik im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Bei drei depressiven Patienten beobachteten die Autoren eine Zunahme der Aktivität mit klinischer Besserung. McFarlain and Hersen (1974) beobachteten bei einem Maniker eine ca. 3- bis 4fach höhere Beinmotorik als bei einem endogen Depressiven. Unter der Therapie wurde jeweils eine entgegengesetzte Veränderung beobachtet. Weiss und Mitarbeiter (1974) fanden bei monopolar endogen Depressiven eine positive Korrelation zwischen Armmotorik am Tage und der Häufigkeit nächtlichen Aufwachens.

Der vorliegende, von uns untersuchte Fall mit 48-h-Zyklus bietet für neurobiologische Verlaufsuntersuchungen ganz besondere Vorteile, weil hier — unter therapiefreien Bedingungen — reproduzierbar in kurzer Zeit Phasen miteinander abwechseln, die als Modell für die depressive Verstimmungsphase und das freie Intervall angesehen werden können. Dies stellt eine günstige Voraussetzung für intraindividuelle Differenzmessungen der zu untersuchenden vegetativen Funktionen dar.

Psychiatrische Patienten mit 48-h-Zyklus sind seit Ende des 18. Jahrhunderts beschrieben worden (Übersichten über mehr als 70 Fälle s. Menninger-Lerenthal, 1960 und Richter, 1960). Neuere Untersuchungen stammen von Delay und Mitarbeiter, 1961; Bunney und Hartmann, 1965; Jenner und Mitarbeiter, 1967; Kupfer und Heninger, 1972; Gelenberg und Klerman, 1978. Eine allgemeine Beobachtung bei diesen Fällen besteht darin, daß in der Regel eine dramatische Änderung der Stimmung und der körperlichen Aktivität in der Weise alternierend eintritt, daß nach einem „schlechten“ Tag, der durch eine depressive Symptomatik gekennzeichnet ist, ein „guter“ Tag folgt, bei dem der Affekt entweder ausgeglichen oder gehoben ist. Eine Reihe von vegetativen und endokrinen Variablen wurde bereits an solchen Patienten untersucht. So wurde z. B. von Bunney und Hartmann (1965) gefunden, daß die 17OHCS-Ausscheidung bei einem Patienten mit 48-h-Zyklus an den „guten“ Tagen gegenüber den „schlechten“ Tagen erniedrigt war. Analoge Befunde haben Doerr et al. (1979) bei unserem Patienten erhoben. Eine zu den alternierenden Stimmungsschwankungen parallele Veränderung der Speichelsekretion der Parotis wurde von Jenner et al. (1967) berichtet. An „guten“ Tagen war die Sekretionsleistung im Mittel um ca. 1,0—1,5 mal höher als an „schlechten“ Tagen.

Objektivierende Messungen der körperlichen Aktivität bei Patienten mit 48-h-Zyklus liegen bisher nicht vor. Allerdings ist aus den Fallbeschreibungen zu entnehmen, daß bei diesen Patienten deutliche Unterschiede der körperlichen Aktivität zwischen „guten“ und „schlechten“ Tagen bestehen.

Körpertemperaturmessungen an einem Patienten mit 48-h-Zyklus, die von Jenner et al. (1967) mitgeteilt wurden, ergaben keine Unterschiede der 12-h-Durchschnittswerte an „guten“ und „schlechten“ Tagen, während Ziegler (1864) beobachtete, daß bei einem solchen Patienten an „ruhigen“ Tagen eine im Mittel um 0,4—0,5°C niedrigere Rektaltemperatur nachweisbar war als an „Bewegungs-

tagen“. Ziegler führte daraufhin Selbstversuche durch und simulierte das motorische Verhalten seines Patienten so genau wie möglich. Er fand bei sich selbst an „Bewegungstagen“ um im Mittel 0,6—0,9°C höhere Rektaltemperaturwerte als an „ruhigen“ Tagen und vermutete deshalb einen ursächlichen Zusammenhang zwischen motorischer Aktivität und Körpertemperatur.

Kasuistik

Der Patient, ein verheirateter Rentner, war 66 Jahre alt, als er in unsere Klinik eingewiesen wurde. Die Diagnose lautete: „monopolare endogene Depression“. Es bestand kein Anhalt für psychiatrische Erkrankungen in der Familie. Seine eigene medizinische Vorgeschichte wies keine Besonderheiten auf, bis er im Alter von etwa 30 Jahren die ersten depressiven Phasen durchmachte, die anfänglich nur einen und später mehrere Tage dauerten. Er hatte dann jeweils Schlafstörungen und grübelte viel. Einige Jahre später traten solche Phasen häufiger auf und dauerten etwa von seinem 40. Lebensjahr an auch länger, nämlich ungefähr drei bis vier Wochen. Er wurde dann nervös, unruhig, grüblerisch, energielos und schließlich auch suicidal. Wiederholt mußte er psychiatrisch hospitalisiert werden, zumeist wegen ernsthafter Suicidversuche. Deshalb wurde er in seinem 42. Lebensjahr vorzeitig berentet. Außer einer Serie von Heilkrämpfen hatte er nur verschiedene psychotrope Drogen erhalten, vornehmlich Neuroleptika, Tranquillizer und Hypnotika, allerdings nicht in konsistenter Weise. Antidepressiva waren nur zweimal für jeweils einige Wochen und offenbar ohne Erfolg angewendet worden.

Der Krankheitsverlauf wechselte zu einem Zyklus von alternierenden „guten“ und „schlechten“ Tagen, als der Patient etwa 53 Jahre alt war. Er hatte seinen letzten Suicidversuch mit einer hohen Schlafmitteldosis mehrere Monate vorher verübt, so daß eine organische Komponente in der Ätiologie des zyklischen Verlaufes ernsthaft in Erwägung gezogen werden muß. Bis zum Beginn einer antidepressiven Medikation in unserer Klinik in seinem 67. Lebensjahr bestanden die Zyklen 13 Jahre hindurch mit nur geringer Irregularität (Folgen von zwei oder mehr guten Tagen in Intervallen von etwa ein bis zwei Wochen). Es hatte sich beim Patienten eine Medikamentenabhängigkeit von Diazepam und Hypnotika entwickelt; der Abusus wurde aber nach einigen Jahren erfolgreich beendet. Dies geschah etwa ein halbes Jahr, bevor der Patient in unsere Klinik aufgenommen wurde. Nach Beendigung des Medikamentenmißbrauchs traten die Zyklen noch ausgeprägter zutage als vorher. Der Patient nahm von da an nur noch geringe Mengen von Beruhigungsmitteln ein, die einige Zeit vor Beginn der klinischen Untersuchung abgesetzt wurden.

Nach Klinikaufnahme traten, bevor der Patient auf eine neue Medikation eingestellt wurde, weiterhin ziemlich regelmäßige Zyklen von Stimmung und Verhalten auf. Jeden Morgen erwachte er sehr früh in niedergedrückter Stimmung, nachdem er nur einige Stunden hatte schlafen können. Er fühlte sich sehr schlecht, war unruhig, energielos, und seine Bewegungen erschienen langsam und kraftlos. An seinen „schlechten“ Tagen änderte sich der Zustand kaum bis zum Eintritt des Nachschlafes; der nächste Tag war aber ein „guter“, obwohl der Stimmungsumschwung erst allmählich während der späten Morgenstunden oder im Laufe des Nachmittags eintrat. Stimmung und Verhalten normalisierten sich dann in jeder Hinsicht. Der Patient konnte Scherze machen und lachen; seine Stimmung erschien aber nie in pathologischer Weise gehoben. Er war vielmehr ein ruhiger, freundlicher, gutmütiger alter Mann mit einem etwas eingeengten Interessenkreis.

Die psychologische Testung ergab eine durchschnittliche Intelligenz (IQ = 97) und erbrachte keinen Hinweis auf ein hirnorganisches Syndrom. Der körperliche Zustand des Patienten war der eines Mannes in seinen späten Sechzigern. Im Zusammenhang mit unserer Fragestellung ist besonders eine Gehbehinderung hervorzuheben, die als Residualzustand nach einer drei Jahre zuvor durchgeführten Bandscheibenoperation (L₅/S₁-Syndrom) verblieben war. Sie zwang den Patienten, auch an „guten“ Tagen vorübergehend Bettruhe einzuhalten. Außer dieser vertebragenen Erkrankung konnten keine ernsteren somatischen Normabweichungen festgestellt werden. Die Röntgenuntersuchung des Schädels, das EEG und die cerebrale

Computertomographie zeigten keine bedeutsamen Abweichungen von der Altersgruppe des Patienten. Die klinische Diagnose lautete „monopolare endogene Depression mit 48 stündigem Zyklus“. Die Behandlung mit Antidepressiva allein bzw. in Kombination mit Lithium wurde aufgeschoben, bis eine eingehende klinische Beobachtung und eine psychobiologische Abklärung erfolgt war. (Für weitere klinische Details vgl. v. Zerssen et al., 1979).

Der Zusammenhang zwischen Stimmungsänderungen und Nebennierenrindenaktivität bei dem vorliegenden Fall wurde bereits publiziert (Doerr et al., 1979). Eine weitere Veröffentlichung über die zeitliche Koordination von Stimmung, Schlaf-Wach-Rhythmus, Körpertemperatur und freiem Cortisol im Urin ist in Vorbereitung (Dirlich et al., 1979). Unsere Arbeitsgruppe plant darüber hinaus Mitteilungen über die Untersuchung von MHPG und Harnelektrolyten bei diesem Patienten.

Methodik

Der Patient wurde auf unserer offenen Station untersucht. Die jeweiligen Messungen wurden um 7.00, 10.00, 13.00, 16.00, 19.00, 22.00 und 2.30 Uhr durchgeführt¹.

Speichel

Die Sammlung von Speichel erfolgte mit Hilfe von zwei buccal und einem sublingual eingelegten Watteröllchen (Firma Roeko, Nr. 1; Durchmesser 0,8 cm, Länge 4 cm), modifiziert nach Peck (1959) und Busfield und Wechsler (1961). Innerhalb 1 h vor der Speichelgewinnung durften die Probanden nicht essen, trinken oder rauchen. Vor der Sammelperiode wurde der Proband zunächst aufgefordert, den Speichel im Mund zusammenzuziehen und hinunterzuschlucken. Dann wurde der Mund mit zwei buccal und einem sublingual placierten Watteröllchen 1 min lang getrocknet. Unmittelbar danach wurden erneut drei Watteröllchen eingelegt und nach genau 2 min wieder entfernt (Sammelperiode). Das Gewicht dieser Watteröllchen wurde vor und nach der Speichelsammlung auf einer Analysenwaage in einem mit Plastikdeckel verschließbaren Glasgefäß ermittelt. Die Gewichtszunahme ergibt die Speichelsekretionsrate pro 2 min.

Durch die Vortrockenperiode wird verhindert, daß vor der 2-min-Sammelperiode vorhandener Speichel in die Messung eingeht (Modifikation gegenüber Busfield und Wechsler, 1961).

Temperatur

Die Rektaltemperatur wurde über ein etwa 10 cm tief im Rektum getragenes elektrisches Widerstandsthermometer (Hartmann und Braun, Polycomp) registriert.

Die Messungen wurden am Tage zu den festgesetzten Meßzeitpunkten durchgeführt. Während der Nacht erfolgte von 22.00 bis 6.00 Uhr eine kontinuierliche Messung.

Motorik

Das Prinzip der Methode besteht darin, eine handelsübliche Automatik-Armbanduhr durch Entfernen der Unruhe (Hemmung) so umzurüsten, daß die vom Rotor aufgenommene Energie ungehemmt auf die Zeiger der Uhr übertragen wird. Es wurden Automatik-Armbanduhren der Firma Dugena (Dugematic) verwendet. Die Methode entspricht etwa dem von Gottfries und Gottfries (1966) angegebenen Verfahren. Die Meßwerte werden durch Eichung an einem Fahrradergometer standardisiert (Emrich, Aldenhoff und v. Cramon, 1977). Die in den Abbildungen 1, 5, 6 dargestellten Meßwerte stellen die Bewegungsmesser-Ablesungen pro Zeit dar.

¹ Wir danken dem Pflegepersonal der Station für die vorzügliche Betreuung des Patienten und die sorgfältige Mithilfe bei der Durchführung von Messungen

Befindlichkeit

Die Befindlichkeit wurde mit zwei verschiedenartigen Selbstbeurteilungsskalen erfaßt. Bei der einen handelt es sich um eine aus polaren Eigenschaftspaaren aufgebaute „adjective checklist“ (Befindlichkeits-Skala; v. Zerssen, 1976), bei der anderen um eine visuelle — genauer gesagt graphische — Analogskala (Luria, 1975), die auch als Linientest bezeichnet wird. Der Patient bezeichnete, entsprechend seiner Befindlichkeit, die aufeinander folgenden Tage als „gute“ bzw. „schlechte“ Tage. Da die Ergebnisse beider Verfahren bezüglich der Klassifikation „guter“ und „schlechter“ Tage übereinstimmen (vgl. Dirlich et al., 1979), wird in der vorliegenden Darstellung nur auf die mit der graphischen Analogskala erhobenen Befunde eingegangen.

Ergebnisse

Die in den beiden Beobachtungszeiträumen von 27 und 9 Tagen erhobenen Daten sind in Abbildung 1 dargestellt. Die mit der graphischen Analogskala erfaßte Befindlichkeit des Patienten zeigt neben der charakteristischen Tagesschwankung (mit morgendlichem Tief und abendlicher Aufhellung der Stimmung) ein tageweises Alternieren, wobei stets regelmäßig „gute“ und „schlechte“ Tage miteinander abwechseln. Lediglich am 26. Tag der ersten Beobachtungsperiode kommt durch Einschalten eines zweiten „guten“ Tages ein „Phasensprung“ zustande. Von da an erfolgt — in Abbildung 1 nicht mehr dargestellt — weiterhin ein regelmäßiger Wechsel von „guten“ und „schlechten“ Tagen.

Die Meßwerte der Speichelsekretion reichen von 0,4—3,3 g/2 min und liegen damit in einem nach unseren Erfahrungen an einem gesunden Probanden und mehreren endogen depressiven Patienten im freien Intervall im normalen Bereich. Dabei zeigt die Speichelsekretion regelmäßige Schwankungen mit nächtlichen Minima und Maxima am Tage. In den Verlaufskurven (Abb. 1) ist kein deutlicher Zusammenhang zwischen Speichelsekretion und Befindlichkeit zu erkennen. Allerdings fällt auf, daß Tage, an denen die Speichelsekretion besonders hoch ist, in der Regel solche Tage sind, an denen die Stimmung gut ist. Deutlicher sind diese Unterschiede sichtbar, wenn man die mittleren Tagesgänge der Speichelsekretion an „guten“ und an „schlechten“ Tagen separat aufträgt (Abb. 2). Dabei erfolgt die Unterteilung in „gute“ und „schlechte“ Tage nach Maßgabe der Durchschnittswerte der mit Hilfe der Befindlichkeits-Skala (Bf-S) und der graphischen Analogskala beurteilten Befindlichkeit am Tage (d. h. von 7.00—22.00 Uhr). Wie die Mittelwertkurven zeigen, ist an „guten“ Tagen die Speichelsekretion tagsüber deutlich höher als an „schlechten“ Tagen, wobei sich an „guten“ Tagen um etwa 10.00 Uhr ein Maximum der Speichelsekretion abzeichnet, in dem die Mittelwerte fast doppelt so hoch sind wie an „schlechten“ Tagen (*U*-Test, einseitig, $P < 0,002$). An „schlechten“ Tagen bildet sich ein Maximum um ca. 16.00 Uhr aus, das an „guten“ Tagen als Nebenmaximum in Erscheinung tritt. Korreliert man die Speichelsekretionsrate aller Beobachtungstage um 10.00 Uhr mit der mit Hilfe der graphischen Analogskala beurteilten Befindlichkeit am Tage (Durchschnittswert 7.00—22.00 Uhr), so ergibt sich ein Spaermannscher Rang-Korrelationskoeffizient von 0,61 (Abb. 3). Da die deutlichste Erhöhung der Speichelsekretion an „guten“ Tagen zu einem Zeitpunkt (10.00 Uhr) erfolgt, an dem die Stimmung — soweit man das von den Skalen her

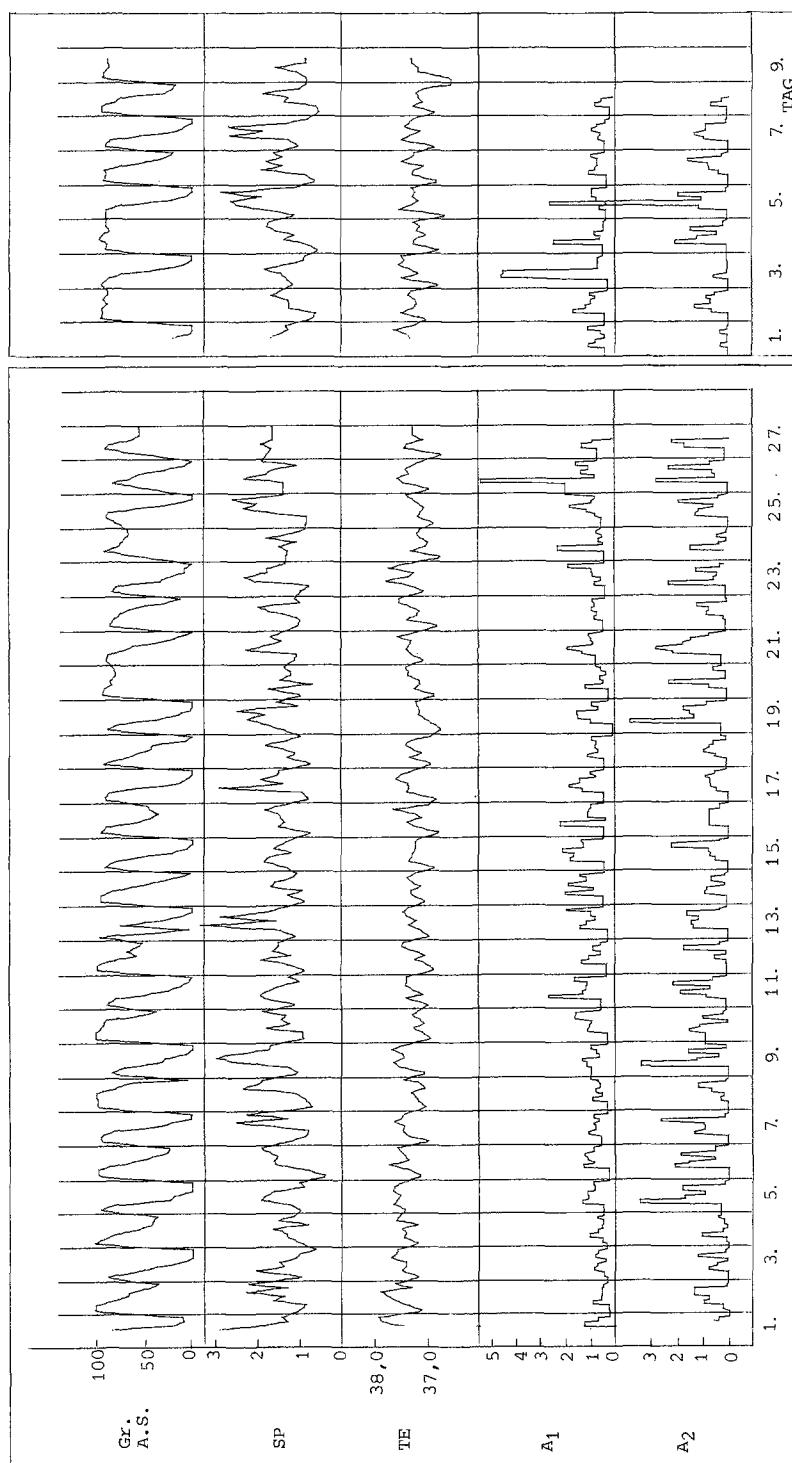


Abb. 1. Verlaufskurven der Meßwerte der graphischen Analogskala (*Gr. A.S.*), der Speichelsekretion (*SP*), der Körpertemperatur (*TE*) und der motorischen Aktivität am Arm (*A₁*) und am Bein (*A₂*) in zwei Beobachtungszeiträumen von 27 und 9 Tagen

Abb. 2. Mittlerer Tagesgang der Speichelsekretion (auf Stundenbasis interpolierte Daten in doppelter Darstellung) an „guten“ (Standardabweichungen nach oben dargestellt) und „schlechten“ (Standardabweichungen nach unten dargestellt) Tagen. Punktiertes „Fenster“: Nachtwerte

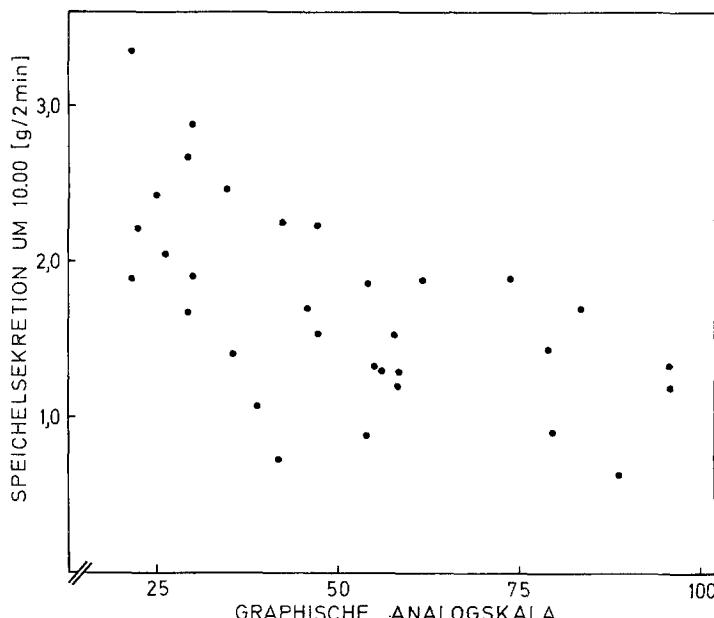
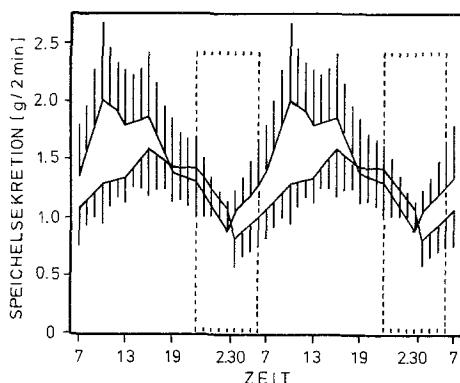


Abb. 3. Beziehung zwischen Speichelsekretion um 10.00 Uhr und der mit Hilfe der graphischen Analogskala beurteilten Befindlichkeit am Tage (Tagesdurchschnittswerte von 7.00 bis 22.00 Uhr)

beurteilen kann — erst anfängt „umzuschlagen“, kann vermutet werden, daß die Sekretion des Speichels — ähnlich wie die des Cortisol (vgl. Doerr et al., 1979) — von einem zentralen Regulationsmechanismus abhängt, der mit dem Pathomechanismus der endogen depressiven Grundstörung verknüpft ist.

Die Meßwerte der Rektaltemperatur sind gegenüber Normalwerten deutlich erhöht (Mittelwerte um $37,2^{\circ}\text{C}$, Verlaufskurven: Abb. 1). Während der ersten Beobachtungsphase ist eine fallende Tendenz zu verzeichnen. Besonders auffällig ist die geringe Amplitude des Tagesganges, die bei dem Patienten nur ca. $0,3\text{--}0,5^{\circ}\text{C}$ beträgt, während normalerweise eine Amplitude von $1,0^{\circ}\text{C}$ beobachtet wird. Die mittleren Tagesgänge der Temperatur an „guten“ und „schlechten“ Tagen sind in Abbildung 4 dargestellt. An „guten“ Tagen liegt tagsüber die

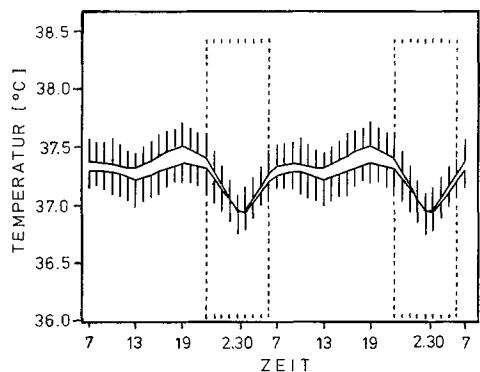


Abb. 4. Mittlerer Tagesgang der Rektaltemperatur an „guten“ und „schlechten“ Tagen (Darstellungsweise wie in Abb. 2)

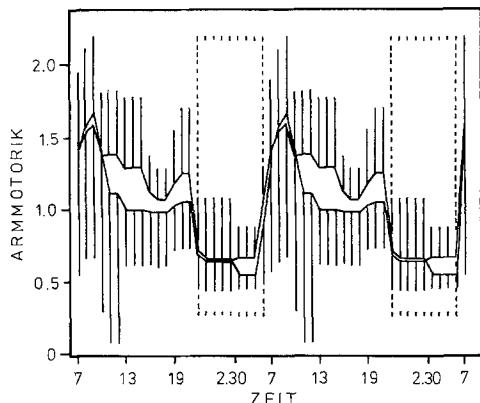


Abb. 5. Mittlerer Tagesgang der Armmotorik (linker Arm) an „guten“ und „schlechten“ Tagen (Darstellungsweise wie in Abb. 2)

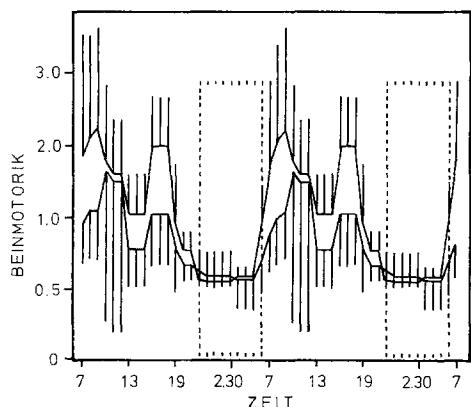


Abb. 6. Mittlerer Tagesgang der Beinmotorik (linkes Bein) an „guten“ und „schlechten“ Tagen (Darstellungsweise wie in Abb. 2)

Temperatur im Mittel um $0,1^{\circ}\text{C}$ höher als an „schlechten“ Tagen (*U*-Test, einseitig, $P < 0,05$, 19.00 Uhr). Um beurteilen zu können, ob die Erhöhung der Temperatur an „guten“ Tagen eher auf einen zentralen Mechanismus zurückgeht oder in erster Linie das Bewegungsverhalten des Patienten widerspiegelt, ist ein Vergleich mit den Motorik-Daten notwendig.

Die mit Hilfe der verwendeten Bewegungsmesser registrierte Arm- und Beinmotorik (Verlaufskurven: Abb. 1) liegt nach den Erfahrungen an einer gesunden Versuchsperson — und an mehreren endogen Depressiven im freien Intervall — ca. 5—10mal niedriger als „Normalwerte“. Dieser Befund ist z. T. durch das Alter sowie (bezüglich der Beinmotorik) durch die Gehstörung des Patienten zu erklären. Die mittleren Tagesgänge (Abb. 5, 6) zeigen sowohl für die Arm- als auch für die Beinmotorik ein nächtliches Minimum, das für die Beinmotorik nahe bei 0 liegt, während am Arm noch Meßwerte um ca. 0,4 erreicht werden. Die Armmotorik zeigt ein morgendliches Aktivitätsmaximum um ca. 7.00 Uhr, wobei hier zwischen „guten“ und „schlechten“ Tagen kein Unterschied besteht. Im Laufe des Tages liegt dann aber die Armmotorik an „guten“ Tagen um 10—20% über denjenigen an „schlechten“ Tagen (*U*-Test, einseitig, $P < 0,01$, 13.00 Uhr). Die Beinmotorik zeigt am Tage sowohl an „guten“ wie an „schlechten“ Tagen einen deutlich zweigipfligen Verlauf (Mittagsruhe des Patienten). Hierbei fällt auf, daß das morgendliche Maximum an „guten“ Tagen offensichtlich um ca. 2—3 Stunden früher auftritt und stärker ausgeprägt ist als an „schlechten“ Tagen (*U*-Test, einseitig, $P < 0,05$, 7.00 Uhr, $P < 0,05$, 17.00 Uhr).

Diskussion

Die vorliegende Untersuchung verfolgte das Ziel, an einem Fall mit besonders kurzen Phasen der depressiven Erkrankung vegetative „Indikatoren“ für einen zentralen, für die Pathogenese möglicherweise ursächlichen Mechanismus zu finden. Die gewonnenen Ergebnisse können nur als Hinweise gewertet werden, die an anderen Fällen sowohl mit kurzen als auch länger dauernden Phasen weiter überprüft werden müssen. Aus den bisherigen Befunden ist zu schließen, daß die Speichelsekretion offenbar eine Variable darstellt, die — ähnlich wie das Cortisol (vgl. Doerr et al., 1979) — bereits zu einem Zeitpunkt eine Niveaumverschiebung durchmacht, zu dem die Stimmung erst anfängt „umzuschlagen“. Diese Beobachtung spricht gegen eine direkte Beeinflussung der Speichelsekretion durch die Befindlichkeit und läßt eher vermuten, daß ein zentraler Regulationsmechanismus, der mit der Pathogenese der Grundstörung direkt zusammenhängt, durch die Veränderung der Speichelsekretion angezeigt wird. Unsere Befunde sind mit den Ergebnissen von Jenner et al. (1967) an einem analogen Fall mit 48-h-Zyklus vereinbar. Allerdings haben diese Autoren selektiv Parotisspeichel untersucht und einen Beobachtungszeitraum von nur 7 Tagen gewählt, so daß eine statistische Analyse einschließlich der Berechnung von Korrelationen mit dem psychopathologischen Zustand nicht durchgeführt werden konnte. Der Befund, daß die Speichelsekretion mit der Stimmung positiv korreliert ist, stimmt mit einigen Beobachtungen an depressiven Patienten mit länger dauernden Phasen überein (z. B. Busfield et al., 1961; Palmai et al., 1967).

Die Ergebnisse der Temperaturmessungen stehen im Widerspruch zu denen, die von Jenner et al. (1967) bei einem analogen Fall mit 48-h-Zyklus gewonnen wurden. Diese zeigten keine Beziehung zwischen Temperatur und Stimmung an. Allerdings wurden von den Autoren nur 24-h-Messungen an 7 Tagen durchgeführt. Es erscheint deshalb möglich, daß dieses negative Ergebnis methodisch bedingt ist. Unsere Meßergebnisse sind hingegen in guter Übereinstimmung mit den Daten von Ziegler (1864), der bei einem Patienten mit 48-h-Zyklus an „Bewegungstagen“ eine um im Mittel 0,5°C höhere Körpertemperatur gemessen hat als an „ruhigen“ Tagen. Ziegler hat bereits — aus Selbstversuchen — geschlossen, daß die Differenz des Niveaus der Körpertemperatur auf Unterschieden der Motorik beruht und nicht direkt auf Veränderungen der Stimmung bzw. eines zentralen Regulationsmechanismus zurückgeht. Dazu paßt, daß die bei unserem Patienten durchgängig während des Tages beobachtete Erhöhung der Körpertemperatur an „guten“ Tagen bei Vergleich der mittleren Tagesgänge von Temperatur (Abb. 4), Motorik (Abb. 5, 6) und Stimmung (vgl. v. Zerssen et al., 1979) mehr dem Verhalten der Motorik als dem der Stimmung zu folgen scheint: Bei der Stimmung kommt während des Tages eine zunehmende Aufhellung, d. h. Vergrößerung der Differenz zwischen „guten“ und „schlechten“ Tagen zustande, während Temperatur und Motorik einen parallelen Verlauf zeigen. Dabei geht die Steigerung der Motorik der Erhöhung der Körpertemperatur zeitlich etwas voraus.

Aufgrund dieser Ergebnisse kann im vorliegenden Fall vermutet werden, daß die Einstellung des Niveaus der Körpertemperatur im wesentlichen über die Motorik erfolgt (vgl. hierzu auch Kokkoris et al., 1978). Hingegen scheint die Feinregulation der Körpertemperatur bei unserem Patienten in ihrem zeitlichen Verlauf ein Indikator für die zentrale Störung bei der endogenen Depression zu sein: Neuere (in dieser Arbeit noch nicht dargestellte) Auswertungen zeigen nämlich, daß die Temperatur an „schlechten“ Tagen eine wesentlich größere Instabilität in ihrem zeitlichen Verlauf aufweist als an „guten“ Tagen. Dieser Befund läßt vermuten, daß die zeitliche Fluktuation der Temperaturdaten ein Maß für die Beeinträchtigung der Regulation der Körpertemperatur darstellt und daß dieses Maß — neben den oben beschriebenen Variablen — einen Indikator für einen zentralen Pathomechanismus der endogenen Depression repräsentiert.

Danksagungen. Die Autoren möchten den bei dieser Arbeit nicht genannten Mitgliedern einer Arbeitsgruppe, die sich am Max-Planck-Institut mit der Pathophysiologie und Chronobiologie depressiver Syndrome für Psychiatrie befaßt, für viele kritische Diskussionen ihren Dank sagen. Besondere Hilfe verdanken wir Herrn G. Dirlich und Frau A. Kammerloher bei der Computerauswertung unserer Daten. Für technische Assistenz danken wir Frau C. Eversmeyer und Frau A. Wendl.

Literatur

- Atkinson, M., Kripke, D. F., Wolf, S. R.: Autorhythmometry in manic-depressives. *Chronobiologia* **2**, 325 (1974)
Bunney, W. E. jr., Hartmann, E. L.: Study of a patient with 48-h manic-depressive cycles. Part I. *Arch. Gen. Psychiat.* **12**, 611—618 (1965)

- Busfield, B. L., Wechsler, H.: Studies of salivation in depression. *Arch. Gen. Psychiat.* **4**, 10—15 (1961)
- Busfield, B. L., Wechsler, H.: Salivation rate: A physiologic correlate of improvement in hospitalized depressed patients treated with three antidepressant medications. *Psychosom. Med.* **24**, 337—342 (1962)
- Busfield, B. L. jr., Wechsler, H., Barnum, W. J.: Studies of salivation in depression. *Arch. Gen. Psychiat.* **5**, 472—477 (1961)
- Cahn, A. A., Folk, G. E., Huston, P. E.: Age comparison of human day-night physiological differences. *Aerospace Med.* **39**, 608—610 (1968)
- Carroll, B. J., Curtis, G. C., Mendels, J.: Neuroendocrine regulation in depression. II. Discrimination of depressed from non-depressed patients. *Arch. Gen. Psychiat.* **33**, 1051—1058 (1976)
- Davies, B. M., Gurland, J. B.: Salivary secretion in depressive illness. *J. Psychosom. Res.* **5**, 269—271 (1961)
- Davies, B. M., Palmai, G.: Salivary and blood pressure responses to methacholine in depressive illness. *Br. J. Psychiat.* **110**, 594—598 (1964)
- Delay, J., Pichot, P., Deniker, P., Jousselin, D.: Psychose cyclique avec inversions quotidiennes de l'humeur. *Ann. Med. Psychol.* **119**, 125—129 (1961)
- Dirlich, G., Kammerloher, A., v. Zerssen, D., Schulz, H., Lund, R., Doerr, P.: Temporal coordination of mood, sleep-activity cycle, body temperature and urinary free cortisol in a patient with 48-h unipolar depressive cycles in clinical and time free environments. In preparation (1979)
- Doerr, P., v. Zerssen, D., Fischler, M., Schulz, H.: Relationship between mood changes and adrenal cortical activity in a patient with 48-hour unipolar-depressive cycles. *J. Affect. Disorders* **1**, 93—104 (1979)
- Elithorn, A., Bridges, P. K., Lobban, M. C., Tredre, B. E.: Observations on some diurnal rhythms in depressive illness. *Br. Med. J.* **2**, 1620—1623 (1966)
- Emrich, H. M., Aldenhoff, J. B., v. Cramon, D.: Registration of motor activity in postcomatous states. *Excerpta Medica* **427**, 33 (1977)
- Gelenberg, A. J., Klerman, G. L.: The effects of amitriptyline and lithium on a patient with 48-hour recurrent depressions. *J. Nerv. Ment. Dis.* **166**, 365—368 (1978)
- Gottfries, C. G., Gottfries, I.: Objective recording of physical activity in normal and clinical samples. Proceedings of the IV World Congress of Psychiatry, Excerpta Medica International Congress Series No. 150, Madrid 1966
- Gottlieb, G., Paulson, G.: Salivation in depressed patients. *Arch. Gen. Psychiat.* **5**, 471—478 (1961)
- Hess, W. R.: Das Zwischenhirn. 2. Aufl. Basel: Schwabe 1954
- Jenner, F. A., Gjessing, L. R., Cox, J. R., Davies-Jones, A., Hullin, R. P., Hanna, S. M.: A manic depressive psychotic with a persistent forty-eight hour cycle. *Br. J. Psychiat.* **113**, 895—910 (1967)
- Kokkoris, C. P., Weitzman, E. D., Pollak, C. P., Spielman, A. J., Czeisler, C. A., Bradlow, H.: Long-term ambulatory temperature monitoring in a subject with a hypernychthemeral sleep-wake cycle disturbance. *Sleep* **1**, 177—190 (1978)
- Kripke, D. F., Mullaney, D. J., Atkinson, M., Wolf, S.: Circadian rhythm disorders in manic-depressives. *J. Biol. Psychiat.* **13**, 335—351 (1978)
- Kupfer, D. J., Heninger, G. R.: REM activity as a correlate of mood changes throughout the night. *Arch. Gen. Psychiat.* **27**, 368—373 (1972)
- Loew, D.: Syndrom, Diagnose und Speichelsekretion bei depressiven Patienten. *Psychopharmacologia* **7**, 339—347 (1965)
- Luria, R. E.: The validity and reliability of the visual analogue mood scale. *J. Psychiat. Res.* **12**, 51—57 (1975)
- McFarlain, R. A., Hersen, M.: Continuous measurement of activity level in psychiatric patients. *J. Clin. Psychol.* **30**, 37—39 (1974)
- Menninger-Lerenthal, E.: Eine Körpertemperaturkurve bei Melancholie. *Z. Ges. Neurol. Psychiat.* **125** (1930)
- Menninger-Lerenthal, E.: Periodizität in der Psychopathologie. Wien-Bonn-Bern: Maudrich 1960

- Nikitopoulou, G., Crammer, J. L.: Change in diurnal temperature rhythms in manic-depressive illness. *Br. Med. J.* **1**, 1311 (1976)
- Palmai, G., Blackwell, B.: The diurnal pattern of salivary flow in normal and depressed patients. *Br. J. Psychiat.* **111**, 334—338 (1965)
- Palmai, G., Blackwell, B., Maxwell, A. E., Morgenstern, F.: Patterns of salivary flow in depressive illness and during treatment. *Br. J. Psychiat.* **113**, 1297—1308 (1967)
- Papoušek, M.: Chronobiologische Aspekte der Zykllothymie. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **43**, 381—440 (1975)
- Peck, R. E.: The SHP-test—an aid in the detection and measurement of depression. *Arch. Gen. Psychiat.* **1**, 35—40 (1959)
- Pflug, B., Erikson, R., Johnsson, A.: Depression and daily temperature. A long-term study. *Acta Psychiat. Scand.* **54**, 254—266 (1976)
- Richter, C. P.: Biological clocks in medicine and psychiatry: Shockphase hypothesis. *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)* **46**, 1506—1530 (1960)
- Ruch, T. C., Patton, H. D.: Physiology and biophysics. Philadelphia-London: Saunders 1965
- Sachar, E. J.: Twenty-four-hour cortisol secretory patterns in depressed and manic patients. *Prog. Brain Res.* **42**, 81—91 (1975)
- Stertz, G.: Über den Anteil des Zwischenhirns an der Symptomgestaltung organischer Erkrankungen des Zentralnervensystems. Ein diagnostisch brauchbares Zwischenhirnsyndrom. *Dtsch. Z. Nervenkd.* **117**, **118**, **119**, 630—665 (1931)
- Strongin, E. I., Hinsie, L. E.: Parotid gland secretions in manic-depressive patients. *Am. J. Psychiat.* **94**, 1459—1466 (1938)
- Tupin, J. P.: Certain circadian rhythms in manic-depressives and their response to lithium. *Int. Pharmacopsychiat.* **5**, 227—232 (1970)
- Weiss, B. L., Kupfer, D. J., Foster, F. G., Delgado, J.: Psychomotor activity, sleep, and biogenic amine metabolites in depression. *Biol. Psychiat.* **9**, 45—54 (1974)
- Zerssen, D. v., unter Mitarbeit von Koeller, D.-M.: Klinische Selbstbeurteilungs-Skalen (KSb-S) aus dem Münchener Psychiatrischen Informations-System (PSYCHIS München), a) Allgemeiner Teil, b) Die Befindlichkeits-Skala. Weinheim: Beltz 1976
- Zerssen, D. v., Lund, R., Doerr, P., Fischler, M., Emrich, H. M., Ploog, D.: 48-hour-cycles of depression and their biological concomitants with and without 'zeitgebers'. A case report. In: *Advances in neuropsychopharmacology*, B. Saletu, P. Berner, L. Hollister (eds.). Oxford-New York-Frankfurt: Pergamon Press 1979 (in press)
- Ziegler, K.: Über die Eigenwärme in einem Fall von Geistesstörung mit eigentümlichen intermittierenden Erscheinungen. *Allg. Z. Psychiat.* **21**, 184—194 (1864)

Eingegangen am 18. April 1979