

Aus der Medizinischen Universitätsklinik
(Dir.: Prof. Dr. med. Dr. h. c. L. HEILMEYER)

Untersuchungen über den Kupferstoffwechsel im schizophrenen Formenkreis*

Von
METIN ÖZEK

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 10. Oktober 1956)

Abgesehen von den exogenen Psychosen ist die Frage über die somatischen Grundlagen und pathophysiologischen Veränderungen bei den Geisteskrankheiten noch sehr umstritten. Die von den bisherigen Forschungen erbrachten Resultate sind als einzelne Tatbestände aufzufassen, die weder miteinander noch mit den eigentlichen Krankheitsvorgängen stets in unmittelbarer Beziehung stehen. Früher war man vielleicht mehr geneigt, die stoffwechselpathologischen oder humoralkhemischen Verschiebungen bei den psychotisch Erkrankten auf den Krankheitsablauf unmittelbar zu beziehen. Heute erscheint es weniger einfach, die psychopathologische Symptomatik auf die körperlichen und häufig nicht präzisen Befunde zurückzuführen. Das betrifft am deutlichsten den schizophrenen Formenkreis, da die unter dem Namen Schizophrenie zusammengefassten Bilder keine Krankheitseinheit im eigentlichen Sinne darstellen. Wir können mit LEONHARD sagen, daß „die meisten Autoren nicht an eine Krankheitseinheit theoretisch glauben, aber die praktische Forschung verhält sich überwiegend so, als ob eine Krankheitseinheit vorläge. So bemühte man sich doch auf das intensivste — und tut es heute noch — um eine einheitliche Psychologie“ — oder Pathophysiologie — „und glaubt das, was einzelne Kranke bieten, auf die ganze Gruppe zu übertragen“³⁵. Gleichfalls haben die unterschiedlich geäußerten Auffassungen über die Schizophrenie als eine „Somatose“ — sei es eine Intoxikation, sei es eine Leber- oder Stoffwechselstörung — bis jetzt keine allgemeine Anerkennung finden können. Sogar die Bedeutung der differenten körperlichen Befunde bleibt nicht immer befriedigend aufgeklärt. Außerdem erschwert die Verschiedenartigkeit der Symptomatik und des Verlaufes bei den einzelnen Erkrankten die Vergleichbarkeit der Befunde. Es ist offenbar anzunehmen,

* Auszugsweise vorgetragen auf dem Kongreß der Gesellschaft Deutscher Neurologen und Psychiater 19.—22. 9. 1955 in Hamburg.

sogar öfter nachgewiesen worden, daß die pathophysiologischen Veränderungen selbst bedingt sind, zumal sie in erregten, stuporösen, aggressiven oder depressiven Phasen sowie im Verlauf des Tagesrhythmus recht verschieden aussehen.

In vorliegender Arbeit wurde der Kupferstoffwechsel bei den Schizophrenien und anderen einzelnen neurologischen sowie psychiatrischen Fällen unter besonderer Berücksichtigung der oben geschilderten Standpunkte untersucht. Für diesen Zweck haben wir die Serumkupferwerte bei einem relativ großen Krankengut bestimmt; daneben wurde die oxydative Aktivität des Serumkupferproteids bei einem Teil der Fälle gemessen, um die Frage zu klären, ob bei der Schizophrenie die Fermentaktivität des Coeruloplasmins, d. h. des Serumkupferproteids dem Plasmakupfergehalt bei normalem Verhältnis entspricht, oder ob ein größerer Teil des Serumkupfers keine Fermentaktivität hat, wie es z. B. bei der hepato-lenticulären Degeneration (Wilsonsche Krankheit) der Fall ist. Gleichzeitig haben wir bei der Hälfte der ganzen Patienten den Erythrocytenkupfergehalt festgestellt. Bei einer Gruppe von einzelnen neurologischen sowie psychiatrischen Fällen wurden die Serum- und Erythrocytenkupferwerte ebenso die Fermentfunktion des Coeruloplasmins untersucht.

Allgemeines über den Kupferstoffwechsel

Obwohl Kupfer schon lange als ein lebenswichtiges Element bekannt ist, stammen die grundlegenden Forschungen über den Kupferstoffwechsel erst aus den letzten Jahren. Man hat selbst heute sowohl über die Regulationsmechanismen als auch über die genauen Funktionen im menschlichen Körper nur ungenügende Kenntnisse.

Es ist bisher weder über eine Kupfermangelkrankheit noch über -mangelerscheinung im menschlichen Organismus Näheres bekannt; unter bestimmten Umständen wie etwa bei Schwangerschaft, Infektionen, Neoplasmen sowie manchen degenerativen Erkrankungen kommen jedoch gewisse Abweichungen des Kupferstoffwechsels vor, die man mit den Veränderungen des Serumkupferspiegels und der Kupferkonzentration im Gewebe nachweisen kann. Sonst wissen wir, dank der intensiven Forschungen von HEILMEYER u. Mitarb., daß Serumkupfer physiologisch ziemlich konstant ist und keine Schwankungen des Spiegels, durch per-orale oder parenterale Kupferzufuhr, durch die Ernährungsart sowie durch experimentelle Beeinflussungen mit am Vegetativum angreifenden Pharmaka erzeugt werden können. Gleich nach der Geburt findet sich ein sehr niedriger Kupfergehalt des Serums, der nach ein paar Tagen anzusteigen pflegt, in der Kindheit gewisse Fluktuationen zeigt, um dann bei der Pubertät den normalen Wert zu erreichen^{19, 7, 8, 11}.

Wie die anderen Schwermetalle neigt Kupfer auch dazu, mit Eiweißkörpern in Verbindungen einzutreten. Bis jetzt wurden verschiedene Kupferkomplexe im Pflanzen- und Tierreich festgestellt, die eine enzymatische Funktion erfüllen und meist Oxydasen, d. h. ausschließlich mit Sauerstoff reagierende Fermente, sind. Unter anderem hat man eine lösliche kupferhaltige „Laccase“ aus dem Lackbaum-Milchsaft vom Typus der Polyphenoloxydase isoliert, die auf p-Phenylendiamin rasch oxydativ wirkt (KEILIN u. MANN³¹). Bei den Polyphenoloxydasen liegt eine

Proportionalität zwischen Kupfergehalt und Fermentaktivität vor. Tatsächlich besitzen diese Oxydasen nach KUBOWITZ in ihren prosthetischen Gruppen Kupfer-Ionen, deren reversibler Übergang zwischen autoxydabler-einwertiger und oxydierender-zweiwertiger Stufe die Sauerstoffübertragung über das Substrat bewirkt^{32, 33}. Alle bis jetzt bekannten Polyphenoloxydasesen enthalten also das Kupfer als prosthetische Gruppe. Ob das für die Polyphenoloxydase des menschlichen Serums der Fall ist, wurde von HOLMBERG u. LAURELL, später auch von HORNICKIEWICZ u. NIEBAUER untersucht^{24, 25, 26, 27}. Man kann die Reaktion zwischen Serum und p-Phenylendiamin, die durch Serum am stärksten oxydiert wird, mit Mitteln wie Natriumdiäthyldithiocarbaminat, Cystein und α -Naphtyldithioharnstoff, die die Schwermetalle, insbesondere aber spezifisch das Kupfer binden, recht gut hemmen. Daraus schließt man, daß die Wirkungsgruppe dieses Fermentes ein Schwermetall höchstwahrscheinlich Kupfer sein dürfte.

Es gelang MANN u. KEILIN aus Blut und Leber von Säugetieren Kupferproteine, die ähnlich wie die reinen Polyphenoloxydasesen 0,34% Kupfer enthalten, aber oxydatisch inaktiv sind, zu isolieren. Zellbedeutung und Produktionsort dieser Kupferproteine namens Hämocuprein und Häpatocuprein sind bis jetzt nicht bekannt³⁰. Jedoch wissen wir nach KEILIN, daß die mehr oder weniger spezifischen Oxydationsfermente schon in der Zelle vorgebildet sind³¹. 1944 hat HOLMBERG die laccaseähnliche Fermentaktivität der P¹-Fraktion des Serums beschrieben²¹. HOLMBERG u. LAURELL konnten dann ein intensiv blaugefärbtes Plasmaproteid im menschlichen und tierischen Blut isolieren, das unter physiologischen Umständen fast das gesamte Kupfer des Serums — etwa 95% — besitzt und der α_2 -Globulinfaktion angehört; sein Molekulargewicht soll etwa 151 000 sein (*Coeruloplasmin*). Jedes Molekül dieses Kupferkomplexes hat 8 Kupferatome, dem man ganz rein, als kristallisiertes Endprodukt gewinnen konnte³⁴. Dieses Coeruloplasmin hat eigentlich auch eine Oxydasefunktion^{24, 25, 26}. Viele Befunde sprechen dafür, daß die p-Polyphenoloxydase des Serums mit dem enzymatisch wirksamen Coeruloplasmin identisch sein dürfte^{22, 23, 24}. Dagegen ist der Kupferkomplex in den Zellen noch nicht genau isoliert; jedoch ist anzunehmen, daß Kupfer für die Redoxpotentiale in den Zellen mit einem Enzym von Bedeutung ist. Das kupferreichste Organ des Körpers ist die Leber, wo das Kupfer nicht in Form eines Coeruloplasmins, sondern in einer Depotform mit 5—10 mal höherem Kupfergehalt als Coeruloplasmin vorkommt³⁴.

Es ist nicht zu vermuten, daß das Coeruloplasmin im Serum eine reine Transportfunktion für Kupfer zu erfüllen hat, wie es etwa das Eisenprotein-Transferrin beim Eisentransport leistet. Nach der peroralen und i.v. Kupferverabreichung befindet sich Kupfer zunächst nicht im Coeruloplasmin, sondern in der Albuminfaktion^{1, 2, 3, 14}, verläßt aber sehr rasch die Blutbahn, um sich nach einigen Stunden im Coeruloplasmin zu zeigen. Es bestehen also zwei Kupferkomplexe im menschlichen Serum: a) eine an Albumin oder andere Plasmaeiweißkörper sehr locker gebundene, noch nicht genau definierte und nur einen kleinen Prozentsatz ausmachende Fraktion, die offenbar eine Transportfunktion für Kupfer im Serum hat. b) Die andere ist Coeruloplasmin, das etwa 95% des gesamten Serumkupfers repräsentiert und Fermentfunktion als Oxydase besitzt. Dieses Fermentkupfer ist offensichtlich sehr fest an das Fermenteiweiß gebunden, weil die Dialyse gegen 1/100 mol KCN-Lösung oder Natriumdiäthyldithiocarbaminat und sogar auch gegen der Aqua dest. (4 Tage) an der Aktivität des Serums gegenüber den Polyphenolen nichts ändert; erst mit hochkonzentrierten KCN-Lösungen kann Coeruloplasmin irreversibel in Kupfer und Proteinteil gespalten werden. Auf Grund der systematischen Serumkupfer- und Serumeisenbestimmungen von HEILMEYER u. Mitarb. weiß man, daß die letztgenannte Kupferfraktion fast gesetzmäßige Veränderungen bei Infektionen,

Geschwülsten sowie Intoxikationen als Ausdruck der unspezifischen Abwehrvorgänge durchmacht¹⁹.

HOLMBERG u. LAURELL konnten nachweisen, daß zwischen den unter physiologischen und pathologischen Bedingungen auftretenden Schwankungen der Serumkupferwerte und der oxydatischen Tätigkeit des Serums gegenüber p-Phenylendiamin eine ziemlich konstante Relation besteht^{24, 25}; anders ausgedrückt ist die Sauerstoffaufnahme bei der Messung der Fermentaktivität normalerweise weitgehend parallel der Plasmakupferwerte. Bei den Normalseren haben BEARN u. KUNKEL für diese Sauerstoffaufnahme einen Wert von 74,6 mm³ O₂/Std/1 ml Serum/100 γ Cu, gemessen. Wir haben mit eigenen Untersuchungen bei den 14 Normalseren fast die gleichen Resultate erhalten.

Es gibt aber manche Ausnahmen, bei denen nicht nur die Serumkupferwerte, sondern auch die Fermentfunktion des Serumkupfers gewisse Abweichungen von der Norm in der Korrelation mit dem Serumkupfergehalt zeigen. Kurz vor der Geburt tritt beispielsweise eine Erhöhung der Proportionalität zwischen Serumkupfer und oxydativer Fähigkeit zugunsten der Fermentfunktion auf^{38, 15}. Ferner ist es bei der hepato-lenticulären Degeneration schon lange bekannt, daß nicht nur der Serumkupferspiegel erniedrigt ist (bei 17 Untersuchungen von BEARN u. KUNKEL durchschnittlich 60 γ-%, bei 5 Fällen mit 10 Bestimmungen von R. u. S. STEGER 30—124 γ-%, durchschnittlich 83,2 γ-%; bei den 7 klinisch manifestierten Fällen von GASTAGER u. Mitarb. 43—79 γ-%), sondern auch die fermentative Funktion deutlich verringert (BEARN u. KUNKEL; SCHEINBERG u. GITLIN; GASTAGER, SCHINKO u. TSCHABITSCHER; GASTAGER, HORNYKIEWICZ u. TSCHABITSCHER). Diese Verminderung der Fermentaktivität des Serumkupfersproteids kann manchmal so erheblich sein, daß sie sich praktisch nicht mehr messen läßt³⁹. Es liegt hier offensichtlich eine Verschiebung der Serumkupferfraktionen zugunsten des Transportkupfers, d. h. des an Albumin bzw. Plasmaeiweißkörper gebundenen Kupfers vor, deren Grund höchstwahrscheinlich eine Störung der Coeruloplasmin-Bildung ist. Tatsächlich kann man bei der hepatolenticulären Degeneration das Kupfer 24 Std nach der Verabreichung des radioaktiven Cu⁶⁴ nur in der Albuminfaktion finden, obwohl es sonst nach 12 Std mit 70% und nach 24 Std vollkommen in der α_2 -Fraktion nachweisbar ist^{1, 3, 34}. Kurz gesagt, die Serumkupferfraktion, die eine Transportfunktion für das Kupfer zu erfüllen hat, ist bei der WILSON-Krankheit übermäßig vermehrt und das Coeruloplasmin sehr erniedrigt^{3, 14, 16, 39, 12, 13, 42, 43, 44}. Bei diesen Kranken zeigt sich außerdem eine erhöhte spontane Kupferausscheidung im Urin und eine enorme Kupferablagerung im Organismus, besonders in Leber und Gehirn, eine positive Balance bei normaler Kost.

Material und Methodik

A. Bei 122 an Schizophrenie Erkrankten wurde der Serumkupferspiegel durch die CALLAN-HENDERSON-Methode, und zwar mit der von HEILMEYER entwickelten Modifikation untersucht. Weil diese elektrophotometrische Bestimmungsmethode, die auf der Farbreaktion zwischen Natriumdiäthyliditiocarbaminat und Kupfer beruht, sehr bekannt ist, brauchen wir sie nicht näher auszuführen.

B. Bei 38 Fällen von diesem Krankengut wurde gleichzeitig die Fermentaktivität des Plasmakupfersproteids gegen p-Phenylendiamin gemessen. Für diesen Zweck diente die manometrische Methode im Warburgschen Apparat*. Die hier mitgeteilten Ergebnisse beruhen ausnahmslos auf Doppelbestimmungen, die jeweils keine größeren Differenzen als die normalen Leerwerte erbrachten. Als Substrat verwendeten wir, wie gesagt, p-Phenylendiamin. Die Reaktion wurde mit folgenden Ansätzen 2 Std lang bei 20 minütiger Ablesung durchgeführt:

* WARBURG-Apparat Typus S; Firma B. Braun/Melsungen.

0,5 cm³ Serum
 0,3 cm³ Substrat (0,1232 mol p-Phenyldiamin-Lösung in Phosphatpuffer nach SOERENSEN pH = 6,2)
 0,2 cm³ Phosphatpuffer nach SOERENSEN pH = 6,2
 0,2 cm³ N/10 NaOH befindet sich in einem separaten Einsatz für die Aufnahme der freiwerdenden Kohlensäure.

C. Bei 56 Fällen wurde auch der Erythrocytenkupfergehalt festgestellt; für die Bestimmung haben wir zuerst die aus dem defibrinierten Blut gewonnenen Erythrocyten mehrmals mit isotonischer kupferfreier Kochsalzlösung gewaschen (8—12 mal), dann mit Aqua bidest. hämolysiert. Der Kupferwert dieses Hämolsats wurde mit der gleichen Methode gemessen, wobei der durch Parallelversuche mit Kochsalzlösung gewonnene spezifische Leerwert ebenfalls berücksichtigt wurde, und als γ-%/10 g Hämoglobin ausgedrückt. Für die Hämoglobinbestimmung verwendeten wir das Zeissche Elektrophotometer. Wegen der methodischen Fragen bedarf die Erythrocytenkupferbestimmung besonderer Sorgfalt.

Die schizophrenen Fälle sind aus dem Patientenmaterial des psychiatrischen Landeskrankenhauses Emmendingen und der Psychiatrischen- und Nervenklinik der Universität Freiburg/Brsg.* mit besonderer Berücksichtigung der klinisch-körperlichen Befunde sehr sorgfältig ausgewählt worden. Um die unsere Messungen eventuell störenden körperlich faßbaren Erkrankungen auszuschließen, wurden die üblichen Laboruntersuchungen von uns selbst durchgeführt. (Das Erythrocytenzählen erfolgte mit den früher von uns vorgeschlagenen Versuchsbedingungen⁴¹; Hämoglobinwerte wurden immer doppelt nach der SAHLI-Methode mit HCL-Lösung sowie mit dem Zeiss'schen Elektrophotometer bestimmt; die Blutkörperchensenkungsreaktion wurde nach der gebräuchlichen WESTERGREN-Methode mit Citratblut unter Berücksichtigung der von HASCHÉ mitgeteilten Einzelheiten¹⁸ festgestellt; Bluteiweiß, Differentialblutbild wie gewöhnlich). Etwa 44 Fälle, bei denen unsere Laboruntersuchungen verdächtige Ergebnisse zeigten, wurden von uns für die Forschung ausgeschieden, so daß bei den berücksichtigten übrigen 122 Patienten keinerlei suspekte Befunde noch zu erheben waren. Die Zeit der Blutabnahme (nächttern) wie auch die anderen Versuchsverhältnisse wurden unter konstanten Bedingungen durchgeführt. Die Bluteiweißbestimmung schließt die Wahrscheinlichkeit aus, daß das Serumkupfer nur scheinbar, und zwar durch Bluteindickung, erhöht sein könnte, wie HEILMEYER u. Mitarb. gleichfalls diskutiert hatten.

Dieses Krankengut wurde klinisch, — soweit es möglich ist! — in 4 Krankheitskategorien unterteilt; akute, subakute, chronische Fälle sowie Defekt- bzw. Endzustände. Ebenfalls haben wir die Krankheitsbilder von 4 Aspekten — nach der alten Auffassung — aus angesehen und die Ergebnisse nach vorwiegend paranoiden, hebephrenen, katatonen und einfach-gemischten Formen studiert. Keine von unseren Fällen boten während der Blutentnahme ein Anzeichen motorischer oder emotionaler Erregung. Das besagt jedoch selbstverständlich nicht, daß die Probanden keine Spannung, keine innerliche Unruhe oder keine aktive erregte Reaktionslage hatten.

D. Im übrigen wurden die Serum- und Erythrocytenkupfergehalte sowie die Fermentaktivität der Serum p-Polyphenoloxydase bei einer relativ niedrigen Anzahl der neurologischen und psychiatrischen Fälle bestimmt; davon wurden 4 multiple Sklerose-Fälle im Verlaufe der Erkrankung mehrmals untersucht**.

* Herr Professor H. RUFFIN, Direktor der Psychiatrischen- und Nervenklinik Freiburg/Brsg., sowie Herrn Dr. OVERHAMM, Direktor des psychiatrischen Landeskrankenhauses Emmendingen bin ich für die Erlaubnis zur Durchführung der Untersuchungen bei ihren Patienten zu Dank verpflichtet.

** Alle technischen Arbeiten wurden vom Verfasser selbst durchgeführt.

Ergebnisse

A. Die Serumkupferwerte liegen bei den untersuchten 122 Schizophrenen in einem weiten Streubereich, und zwar zwischen 81,84 bis 242 $\gamma\text{-}\%$; der Mittelwert betrug $130 \pm 25 \gamma\text{-}\%$.

Nehmen wir als Normalwert $105 \pm 17 \gamma\text{-}\%$, wie ihn KEIDERLING u. SCHARPF in hiesiger Klinik ermittelt hatten, so fand sich eine immerhin merkbare Erhöhung des Mittelwertes von Serumkupfergehalt bei den untersuchten Schizophrenen (Abb. 1).

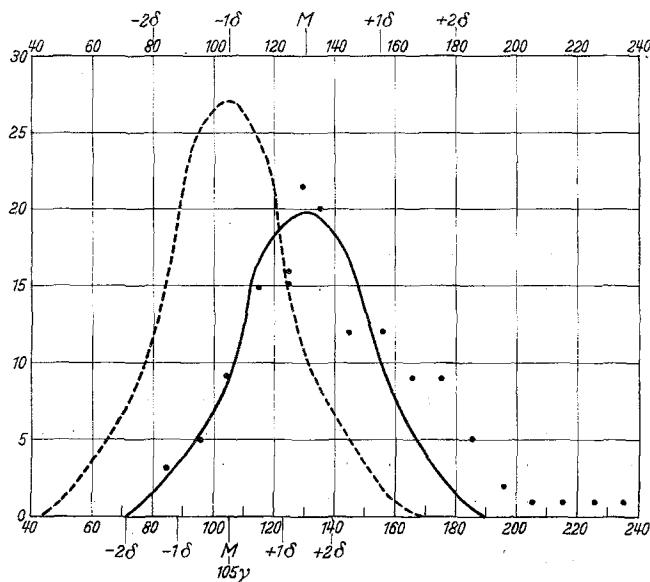


Abb. 1. ----- normale Serumkupferwerte, 60 Fälle (nach KEIDERLING und SCHARPF).
 — Serumkupferwerte bei Schizophrenen, 122 Fälle

Bei unseren verschiedenen Krankheitskategorien gab es jedoch eine gewisse Differenz zugunsten der akuten Fälle, wie es aus der Tab. 1 ersichtlich ist. Ein verwertbarer Unterschied der Serumkupferwerte bezüglich der Krankheitsbilder war nicht nachzuweisen; ferner hielten wir unsere Probandenzahl für relativ noch zu niedrig, um Interpretationen der Befunde bei den Untergruppen geben zu können.

Von 122 Fällen zeigten nur 81, nämlich 66%, die außer der Normgrenze liegenden Serumkupferwerte (Tab. 1).

Zwischen männlichen und weiblichen Versuchspersonen war kein Unterschied in bezug auf Serumkupferwerte festzustellen; ebenso korrelierten diese Werte nicht mit dem Alter.

Tabelle 1. Serumkupferwerte bei Schizophrenien bezüglich der Krankheitsstadien

Krankheitszustand	Streuungsbereich (γ-%)	Durchschnittswert (γ-%)	Der Prozentsatz der oberhalb der Norm- grenze liegenden Werte
Allgemeine Ver- teilung (122 Fälle)	81,84 — 242	130 ± 25	81 Fälle; etwa 66%
Akute Fälle (20 Pat.) . . .	89,42 — 230,62	147,4 ± 23,88	16 Fälle; etwa 80%
Subakute Fälle (32 Pat.) . . .	104,23 — 241,96	133,0 ± 24,39	23 Fälle; etwa 71%
Chronische Fälle (6 Pat.) . . .	107,85 — 163,06	134,6 ± 18,1	4 Fälle; etwa 66%
Defekt- und Endzustände (64 Pat.) . . .	81,84 — 215,66	121,8 ± 24,31	38 Fälle; etwa 60%

B. BEARN u. KUNKEL fanden die Sauerstoffaufnahme bei der fermentativen Aktivität der p-Phenoloxidase der normalen Seren $74,6 \text{ mm}^3 \text{ O}_2/\text{Std}/1 \text{ ml Serum}/100 \gamma \text{ Cu}$. Wir haben in Seren der 14 normalen Versuchspersonen mit der Formel $\frac{a + \frac{b}{2}}{2}$ fast den gleichen Wert, nämlich $73,3 \pm 5,64 \text{ mm}^3 \text{ O}_2/\text{Std}/1 \text{ ml Serum}/100 \gamma \text{ Cu}$ gemessen.

Die bei 38 Seren von Schizophrenen durchgeföhrten Messungen erbrachten folgende Resultate: Bezogen auf je 100 γ-% Plasmakupfer gab es eine Sauerstoffaufnahme von $75 \text{ mm}^3 \text{ O}_2/\text{Std}/1 \text{ ml Serum}$.

Dieser Wert stimmt völlig mit dem von BEARN u. KUNKEL sowie den von uns erhobenen Befunden an Normalseren überein. Bei den untersuchten Schizophrenen liegt also keine Änderung der Relation zwischen der Fermentaktivität des Plasmakupferproteids — p-Polyphenoloxidase — und dem Plasmakupfergehalt vor. Das bei Schizophrenen vorhandene Plasmakupfer ist ebenso wie im Normalplasma fast vollständig aktives Fermentkupfer.

C. Die Auswertung der Resultate bei der Bestimmung des Erythrocytenkupfergehaltes muß gewisse Probleme berücksichtigen. Nach jeder Abwaschung der Erythrocyten geht bei den Kontrolluntersuchungen eine gewisse Kupfermenge fort. Dabei ist nicht genau zu beurteilen, ob es sich hier um eine Reinigung von Serum oder um eine fraktionierte Eliminierung der Erythrocytenkupferkomplexe handelt. Die Fermentaktivität des Erythrocytenkupfers ist erheblich niedriger; es wäre also anzunehmen, daß ein entscheidender Anteil des Kupfers in den Erythrocyten fermentatisch inaktiv sei.

Trotz des Vorhandenseins dieser methodischen Fragen ist zu erwähnen, daß bei 56 Fällen mit der oben angeführten Methode ein Wert von

$29,05 \pm 7,8 \gamma\text{-\%}/10 \text{ g Hämoglobin}$ erzielt wurde, der den Resultaten der eigenen Untersuchungen bei Normalen fast vollkommen entspricht (Tab. 2).

Tabelle 2. *Verteilung der Erythrocytenkupferwerte nach Krankheitsstadium bei Schizophrenen*

	Streuungsbereich $\gamma\text{-\%}/10 \text{ g Hämoglobin}$	Mittelwert $\gamma\text{-\%}/10 \text{ g Hämoglobin}$
Allgemeine Verteilung (56 Fälle)	13,2 — 67,9	$29,0 \pm 7,8$
Akute Fälle	17,8 — 41,6	$30,6 \pm 7,0$
Subakute Fälle	24,6 — 67,9	$42,1 \pm 16,2$
Chronische Fälle	20,4 — 31,6	$26,3 \pm 3,9$
Defekt- und End- zustände	13,2 — 50,0	$26,2 \pm 6,8$

D. Die niedrige Anzahl der neurologischen und psychiatrischen Kontrollfälle erlaubt uns nicht, aus den Ergebnissen ausführliche Schlußfolgerungen zu ziehen. Von dieser Gruppe wiesen 7 multiple Sklerose-Fälle mit 12 Bestimmungen einen Durchschnittswert von $132,2 \pm 18,9 \gamma\text{-\%}$ Serumkupfer auf. Die Fermentaktivität der untersuchten Seren von 6 Ms-Patienten gegenüber p-Phenyldiamin lagen in 11 Messungen zwischen $71,1$ — $92,4 \text{ mm}^3 \text{ O}_2/\text{Std}/1 \text{ ml Serum}/100 \gamma$ Serumkupfer, mit einem Mittelwert von $81,6 \pm 6,5 \text{ mm}^3 \text{ O}_2$, nämlich höher als normal. Dabei war bemerkenswert — soweit die niedrige Anzahl der Versuchspersonen eine solche Feststellung gestattet, — daß während der frischen Krankheitsschüben mit reichen Ausfallserscheinungen höhere Fermentaktivität des Serums nachzuweisen war, obwohl bei gleichem Patienten in Besserungsphasen niedrigere, der Norm nähere Werte vorlagen. Bei 9 Bestimmungen, bei denen Erythrocyten- und Serumkupfer gleichzeitig gemessen wurden, zeigte sich eine gewisse Korrelationsabweichung beider Werte.

6 Epileptiker hatten deutlich erhöhte Serumkupferwerte mit der normalen Fermentaktivität des Serumkupferproteids. (Serumkupfergehalt bei 6 Fällen $146,8 \pm 21,1 \gamma\text{-\%}$; Fermentaktivität des Serums bei 4 Fällen $69,7 \pm 8,7 \text{ mm}^3 \text{ O}_2/\text{Std}/1 \text{ ml Serum}/100 \gamma$ Serumkupfer).

2 Cerebralsklerosen hatten einen Serumkupferspiegel von 118 bzw. $121 \gamma\text{-\%}$ mit einer Fermentaktivität von $67,3 \text{ mm}^3$.

Bei 2 endogenen Depressionen haben wir Serumkupfer auf 163 bzw. $128 \gamma\text{-\%}$ festgestellt; Fermentaktivität lag als $65,7 \text{ mm}^3 \text{ O}_2/\text{Std}/1 \text{ ml Serum}/100 \gamma$ Serumkupfer.

Besprechung

HEILMEYER, KEIDERLING u. STÜWE haben 1941 in ihrer Monographie mitgeteilt, daß Schizophrenen ebenso wie Infektionen, Intoxikationen und Neoplasmen einen erhöhten Serumkupferspiegel aufweisen. Aus der

Gruppe der von ihnen untersuchten 32 Schizophrenen hatten fast alle — abgesehen von 2 Ausnahmefällen — einen Serumkupfergehalt oberhalb der Normgrenze. Als Normalwert haben diese Autoren für Frauen $106,9 \pm 30 \gamma\text{-}\%$ und für Männer $106,2 \pm 30 \gamma\text{-}\%$ Serum-Cu festgestellt. Eine Bluteindickung stand außer Frage, da die bei einem Teil der Patienten durchgeführten Bluteiweißbestimmungen normale Werte ergeben hatten. Serumleisen zeigte im Gegensatz zum Serumkupferspiegel keine wesentliche Verschiebung von der Norm, lediglich bei manchen Fällen sehr geringe Erhöhung, während bei den obengenannten Krankheitsgruppen eine spiegelbildliche Veränderung der Serumkonzentration beider Metalle üblich ist; das spricht nach HEILMEYER gegen die Auffassung einer toxisch-infektiösen Genese gewöhnlicher Art bei Schizophrenen. Bei einem Pat. zeigte die Verlaufsumtersuchung keinen Zusammenhang zwischen den Serumkupferwerten und dem klinischen Zustandsbild.

Die Verfasser haben später bei einem kleineren Krankengut von Epilepsien und manisch-depressiven Psychosen ebenfalls die gleichen Untersuchungen durchgeführt und dabei dieselbe Kupfererhöhung im Serum gefunden. Es stellte sich heraus, daß Anstieg des Serumkupfergehaltes für Schizophrenen keine spezifische Reaktion ist. Die Serumkupfererhöhung faßte HEILMEYER als eine Fehlregulation infolge der Funktionsstörung des Stammhirns auf und hielt es nach all diesen Beobachtungen für höchst wahrscheinlich, daß die Erhöhung des Blutkupfers bei den Schizophrenen und anderen Psychosen auf einen „endogenen primären Prozeß unabhängig von äußeren Einflüssen“ zurückzuführen ist.

Diese Befunde fanden eine breite Beachtung; sie wurden im Rahmen der somatologischen Forschungen der Schizophrenien öfter erwähnt und von BRENNER (1948), JANTZ (1949) und BISCHOFF (1952) bestätigt. Dagegen hat MUNCH-PETERSEN (1950) für den Serumkupferspiegel im schizophrenen Formenkreis ganz normale Werte erhoben.

BRENNER hat sich mit dem Verhalten des Serumkupfergehaltes im Kindesalter unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Verhältnissen intensiv beschäftigt und gemeinsam mit BREIER u. a. bei 4 kindlichen Schizophreniefällen mit ganz deutlicher Symptomatik einen stark erhöhten Serumkupferspiegel gefunden; die gleichzeitig untersuchten anderen Fälle wie cerebral-organische Prozesse, postencephalitische Defekte oder aggressiv-impulsive sowie antriebsarme Schwachsinnformen jeweils mit schizophrenen Zügen bewiesen dagegen keine so erhöhte Serumkupferkonzentration auf. Da sie die Serumkupfererhöhungen bis zu $200 \gamma\text{-}\%$ und darüber bei organischen Prozessen bis dahin nicht beobachtet hatten, vertreten sie die Meinung, mit dieser serologischen Untersuchungsmethode die Möglichkeit in der Hand zu haben,

die echten Schizophrenien von Schwachsinnssformen mit schizophrenen Zügen und von schizophrenerieartigen Psychopathien abtrennen zu können. Sie glaubten in der Serumkupfererhöhung bei Schizophrenen ein Zusammenhang mit der Lebendfunktionsstörung und bei Hirn-organischen Erkrankungen mit einer Störung der zentralen Steuerung zu sehen^{9, 11}. Bei mehrfachen Bestimmungen erzielten sie bei den genannten 4 schizophrenen Kindern für Serumkupfer fast immer Werte über 200 γ-%; während einer Beobachtungszeit von 18 Monaten zeigte ein Fall einen Serumkupferspiegel von 185—230 γ-%, obwohl Serumeisen zwischen 75—125 γ-% liegt.

Ferner hat BRENNER (1948) im Serum von 34 erwachsenen Schizophrenen den Kupfergehalt bestimmt, dabei konnte er bei 13 Fällen, d. h. 38% eine deutliche Erhöhung feststellen (Tab. 3). Eine gesetzmäßige Parallelie zur Dauer und zu den verschiedenen Formen der Krankheit ließ sich bei Erwachsenen nicht nachweisen; allerdings vermißte er eher bei Fällen, die sich dem Endstadium näherten, eine Kupfererhöhung. „Eine Parallelie zur jeweiligen psychischen Lage — glaubte andererseits der Verfasser — bestehe bei Schizophrenerieformen, die in katatonen, rasch wechselnden Schüben verlaufen.“ Außerdem meinte er, „daß die Kupfererhöhung nur bzw. besonders ausgesprochen im Zustand der Erregung oder inneren Spannung nachzuweisen ist, nicht dagegen in Zeiten der Ruhe, sei es bei Spontanremissionen, sei es im Gefolge der Schocktherapie, wobei der Kupferspiegel zur Norm oder sogar auf unternormale Werte absinkt“.

JANTZ hat ebenfalls in einem Vortrag mitgeteilt, daß er bei Schizophrenien hohe Serumkupferwerte gefunden hat²⁸.

MUNCH-PETERSEN hat den Serumkupfergehalt in einem Krankengut untersucht, das nur aus den chronischen Patienten, End- und bzw. Defektzustände mit sorgfältigen Labor- und klinischen Untersuchungen wie Blutkörperchenkernreaktion, Hämoglobinbestimmung usw. ausgewählt wurde³⁷. Im Augenblick der Blutentnahme waren die Pat. ganz ruhig; in allen Untersuchungen gab es gleiche Versuchsbedingungen. Der Autor hat bei 24 männlichen Patienten 76—146 γ-% — Mittelwert 109,50 γ-% \pm 4,00 — Serumkupfer und bei 16 weiblichen Probanden 89—137 γ-% — Mittelwert 114,88 γ-% \pm 3,8 — Serumkupfer festgelegt. Für Normalwert hieß er eigene Resultate bei 100 normalen Probanden, für Frauen von 73—152 γ-%, Mittelwert 118,54 γ-% \pm 2,2, für Männer 81—164 γ-%, Mittelwert 108,20 γ-% \pm 2,1. Wie es ersichtlich ist, war keine Erhöhung des Serumkupferspiegels im schizophrenen Formenkreis festzustellen.

BISCHOFF ließ die Serumkupferwerte von 84 Schizophrenen in der Medizinischen Universitäts-Klinik Bern mit fast derselben Methode wie HEILMEYER untersuchen; dabei ergab sich ein Durchschnittswert von

174 γ-% Serumkupfer; 90,5% aller Fälle hatten einen erhöhten Serumkupfergehalt⁴. Bei der Auswertung dieser Resultate vernachlässigte der Autor das Zustandsbild, desgleichen die Stimmungslage“, den „Aktivitätszustand“ und die „Benehmenseigenart“ der Pat. im Moment der Blutabnahme, was uns als ein entscheidender Faktor erscheint, worauf schon von anderen hingewiesen wurde⁶. Dagegen machte er „eine Bezugsetzung zu den klassischen Unterformen, die bei vorsichtiger Deutung den Schluß zuläßt, daß stoffwechsel-pathologisch gesehen, Hebephrenien am nächsten der Norm stehen, daß der für einfache Schizophrenie errechnete Durchschnittswert etwa den für die Gesamtheit aller Schizophrenieformen ermittelten Durchschnittswerte entspricht“. Wir sind der festen Überzeugung, daß bei einem so kleinen Krankengut (Hebephrene 25 und Einfache 10), eine derartige Interpretation nach den klassischen Untergruppen nicht gegeben werden kann. Die ohnehin schwer voneinander scharf abzutrennen sind und heute nicht die große Bedeutung wie früher haben (s. Nachtrag).

Die Serumkupferwerte der von uns untersuchten Pat. liegen also niedriger als die Resultate der meisten oben angeführten Autoren, jedoch zeigen sie sich eventuell besonders bei akuten und subakuten Formen

Tabelle 3. *Vergleich der bisherigen Ergebnisse über den Serumkupfergehalt bei Schizophrenien*

Autor	Anzahl der Fälle	Prozentsatz der oberhalb der Normgrenze liegenden Fälle	Streuungsbereich γ-%	Mittelwert γ-%	Berücksichtigter Normalwert γ-%
HEILMEYER u. Mitarb.	32	93,7 %	111—247	177 ± 23	106,9 ± 30 für Frauen 106,2 ± 30 für Männer
BRENNER . . .	34	38 %	160—816	175	126
		62%	90—130	120	
MÜNCH-PETERSEN	40	35%	76—146	112,15 ± 14,8	für Frauen: 118,54 ± 2,2 für Männer: 108,20 ± 2,1
BISCHOFF . . .	84	90,5 %	?	174 %	102 ± 22 und auch 106 ± 30 nach HEILMEYER
ÖZEK	122	66 %	81,84—242	130 ± 25	105 ± 17 nach KEIDERLING u. SCHARPF.

geringgradig erhöht. Der Unterschied zwischen unseren und den Ergebnissen der obengenannten Autoren liegt vielleicht an der differenten Patientenauswahl sowie an den methodischen Präzisionen. Wir wagen es gar nicht die unerhebliche Erhöhung der Serumkupferwerte in unseren Resultaten auszuwerten, da unseres Erachtens es sich keinesfalls um eine spezifische Reaktion handeln könne, sondern lediglich Ausdruck einer Unordnung in körperlichen Vorgängen bei manchen Pat., wobei nicht über die engeren Relationen zwischen Kausalität, Ätiologie und Pathogenese ausgesagt werden soll.

MANDELBROTE u. Mitarb. (1948) haben den Kupferstoffwechsel bei den Entmarkungskrankheiten bzw. bei multipler Sklerose studiert und festgestellt, daß die Kupferausscheidung im Urin bei den untersuchten 28 multiple Sklerose-Fällen etwas vermindert ist³⁶. J. u. S. STEGER konnten bei 15 Kranken mit multipler Sklerose bei 45 Bestimmungen einen Wert von 0,6—8,13 γ-% für die Kupferausscheidung im Urin und dementsprechend eine Gesamtagesausscheidung von 3,9—88 γ-% nachweisen. Bei diesen Autoren lagen die Normalwerte um 0,59—6,57 γ-% und bzw. 15,7—30,7 γ pro die⁴⁴. Die Serumkupferwerte betrugen bei diesen Ms-Fällen 104—180 γ-% und der Mittelwert war 134,6 γ-%. Dieser Befund entspricht völlig unserem Resultat von $132,2 \pm 18,9$. Diese Serumkupferspiegelerhöhung mit gleichzeitiger geringer Vermehrung der Ausscheidung im Urin kann man unseres Erachtens mit dem Entmarkungsprozeß in Zusammenhang bringen. Ob es sich hierbei um eine intoxikative Reaktion gegen die bei der Entmarkung freiwerdenden Abbauprodukte oder lediglich um eine additive Vermehrung des Serumkupfers durch das Zellkupfer der demyelinisierten Gewebe handelt, ist schwer zu beurteilen. Die Erhöhung des Plasmakupfers könnte man vielleicht als eine die Restitution des Nervengewebes fördernde Reaktion betrachten, wobei auch die leichte Vermehrung der Fermentaktivität des Serumkupferproteids in dieser Hinsicht gedeutet werden kann. Wir halten den letzten Punkt für wahrscheinlich.

Bei 6 Epileptikern fand sich ein Durchschnittswert von 146 ± 21 γ-% für Serumkupfer; bis auf einen liegen sämtliche Werte oberhalb der Normgrenze, bei einer völlig normalen Fermentfunktion des Coeruloplasmins. HEILMEYER stellte bei 3 Epileptikern einen Serumkupferwert von 176 γ-% fest. BRENNER hat in 2 verschiedenen Arbeiten bei insgesamt 12 Epileptikern den Serumkupfergehalt mit 151 ± 17 γ-% gefunden^{8, 9}. Diese Befunde stimmen mit unseren gut überein.

Bei dem einzigen Schwachsinnigen in unserem Krankengut war der Serumkupfergehalt 126 γ-%. BRENNER hat in den oben angeführten Arbeiten einen Durchschnittswert für seine 16 Schwachsinnigen von 106 ± 18 γ-% mitgeteilt.

Zuerst hat HOFF (1928) für die Untersuchungen über die zentrale Steuerung der Blutbestandteile die Luftencephalographie als Reiz auf das Gehirn verwendet. Es steht heute fest, daß die Luftencephalographie eine Reihe von Veränderungen der chemischen und morphologischen Elemente im Blut hervorruft, die man mittels Bestimmungen vor und nach diesem Verfahren leicht feststellen kann. Selbstverständlich wirkt der Luftreiz vorwiegend subcortical auf die Umgebung der Hirnkammer und des Aquaeductus Sylvii. BRENNER hat die gleiche Methode für das Studium der zentralen Regulation des Serumkupfergehaltes verwendet und einen erheblichen Anstieg des Serumkupferspiegels nach der Luftencephalographie festgestellt¹¹. Dieser Befund wurde als ein überzeugender Anhaltspunkt für die Existenz eines Regulationszentrums bei Serumkupferschwankungen angesehen (BRENNER, BISCHOFF, u. a.). Es ist unseres Erachtens aber zu bedenken, daß ein derartiger Reiz sehr grob ist und keineswegs elektiv sondern diffus angreift, so daß dadurch eine Reihe massiver Stoffwechselveränderungen verursacht werden, wobei man nicht differenzieren kann, welche diese Verschiebungen primär — d. h. durch den Reiz unmittelbar zentral ausgelöst — und welche sekundär — durch schon ablaufende Stoffwechseländerungen — bedingt sind. Die hier aufgeworfene Fragestellung gilt besonders für den Serumkupferspiegel. Ferner ist gezeigt worden, daß vegetative Pharmaka (Pilocarpin, Adrenalin, Atrophin usw.) sowie die Hypophysenhormone in vivo den Serumkupferspiegel nicht beeinflussen können. Das könnte gegen die Annahme eines vegetativen Zentrums sprechen.

Wenn die Serumkupfererhöhung bei den Schizophrenen auf eine zentrale Regulationsstörung zurückzuführen wäre, sollte man die Möglichkeit erwägen, ob Serumkupfer nicht nur quantitative, sondern auch qualitative Veränderungen durchmachen könnte. In der uns bekannten darüber vorliegenden Literatur sind bisher derartige Untersuchungen nicht durchgeführt worden. Unsere Resultate zur Relation des Serumkupfergehaltes mit der dementsprechenden fermentativen Funktion des Serums zeigten jedoch, daß die Serumkupferfraktion hinsichtlich ihrer Fermentaktivität völlig normal ist.

Über die Erythrocytenkupferwerte möchten wir uns weitere Ausführungen ersparen, da die normalphysiologischen und besonders die methodischen Fragen noch nicht genau geklärt sind, deswegen begnügen wir uns, unsere Ergebnisse unter Berücksichtigung der oben angeführten Methodik nur zu erwähnen.

Zusammenfassung

1. Bei 122 Patienten des schizophrenen Formenkreises wurde der Serumkupferspiegel bestimmt. Der Mittelwert war nur wenig erhöht: $130 \pm 25 \gamma\text{-}\%$ Cu im Serum gegenüber $105 \pm 17 \gamma\text{-}\%$ Cu bei Gesunden.

Keine verwertbare Differenz in bezug auf Alter und Geschlecht war festzustellen. Bei akuten und subakuten Fällen von Schizophrenie finden sich etwas höhere Werte (Durchschnittswert bei akuten Fällen $147,4 \pm 23,88$ bzw. $133,0 \pm 24,39$ γ-% Serum-Cu) als bei chronischen sowie den End- und Defektzuständen (chronische Fälle $134,6 \pm 18,1$ bzw. Defekt- und Endzustände $121,8 \pm 24,31$ γ-% Serum-Cu).

2. Bei 38 Schizophrenen wurde die fermentative Leistung des Serumkupferproteids manometrisch gemessen. Die untersuchten Schizophrenen zeigten keine Änderung der Relation zwischen Fermentaktivität des Plasmakupferproteids — *Coeruloplasmins* — und dem Plasmakupfergehalt: Das bei Schizophrenien vorhandene Plasmakupfer besteht wie im Normalplasma fast vollständig aus Fermentkupfer (Coeruloplasmin, p-Polyphenoloxidase).

3. Die Erythrocytenkupferwerte zeigten bei 56 Fällen des schizophrenen Formenkreises keine verwertbare Erhöhung (Mittelwert von $29,0 \pm 7,8$ γ-%/10 g Hämoglobin). Dieses Resultat wurde unter besonderer Berücksichtigung der methodischen Fragestellung beleuchtet.

4. Bei einer Kontrollprobe von 19 neurologischen und psychiatrischen Fällen wurden die Serum- und Erythrocytenkupfergehalte sowie die Fermentaktivität des Coeruloplasmins untersucht.

5. Der Kupferstoffwechsel bei Psychosen wird mit der Literatur eingehend diskutiert.

Literatur

- ¹ BEARN, A. G., and H. KUNKEL: Localisation of Cu⁶⁴ in serum fractions following oral administration: An alteration in Wilsons disease. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **85**, 44 (1954). — ² BEARN, A. G., and H. KUNKEL: Abnormalities of copper metabolism in Wilsons disease and their relationship to the aminoaciduria J. Clin. Invest. **33**, 400 (1954). — ³ BEARN, A. G., and H. KUNKEL: Metabolic studies in Wilsons disease using Cu⁶⁴. J. Labor. a. Clin. Med. **45**, 623 (1955). — ⁴ BISCHOFF, A.: Über die Frage des erhöhten Kupfer-Spiegels im Serum Schizophrener. Mschr. Psychiatr. **124**, 211 (1952). — ⁵ BLEULER, M.: Discussionsbemerkung im Kongreß Deutscher Neurologen und Psychiater am 23. 9. 1949 in Göttingen. Ref.: Zbl. Neur. **108**, 314 (1950). — ⁶ BLEULER, M.: Forschungen und Begriffswandlungen in der Schizophrenielehre 1941—1950. Fortschr. Neur. **19**, 385 (1951). — ⁷ BRENNER, W.: Beiträge zur Kenntnis des Eisen- und Kupferstoffwechsels im Kindesalter. 1. Mitteilung: Die Eisen- und Kupferwerte im Serum normaler Kinder. Z. Kinderheilk. **65**, 727 (1948). — ⁸ BRENNER, W.: Beiträge zur Kenntnis des Eisen- und Kupferstoffwechsels im Kindesalter. 2. Mitteilung: Serumeisen und Serumkupfer bei akuten und chronischen Infektionen. Z. Kinderheilk. **66**, 14 (1949). — ⁹ BRENNER, W., u. A. BREIER: Beiträge zur Kenntnis des Eisen- und Kupferstoffwechsels im Kindesalter. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der kindlichen Schizophrenie. Z. Kinderheilk. **66**, 620 (1949). — ¹⁰ BRENNER, W.: Eisen- und Kupferstoffwechseluntersuchungen bei endogenen und organischen Psychosen und deren Bedeutung für die Differentialdiagnose. Summaries of communications of sixth international congress of pediatrics Nr. 245, **1950**. — ¹¹ BRENNER, W.: Die Bedeutung des Kupfers in Biologie und Pathologie unter besonderer Berücksichtigung des wachsenden Organismus. Erg. inn. Med. **4**, 895 (1953). — ¹² CARTWRIGHT, G. E., R. E. HODGES, C. J.

- GUBLER, P. J. MAHONEY, K. DAUM, M. M. WINTROBE and W. B. BEAN: Studies on copper metabolism. XIII. Hepatolenticular Degeneration. *J. Clin. Invest.* **33**, 1487 (1954). — ¹³ DENNY-BROWN, D., and H. PORTER: The effect of BAL (2,3-dimercaptopropanol) on hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *New England, J. Med.* **245**, 917 (1951). Zit. nach LAURELL, C.-B. **34**. — ¹⁴ EARL, C. J., M. N. JEWETT, and S. BERTRAM: Metabolism of copper in Wilson's disease and in normal subjects. *Amer. J. Med.* **17**, 205 (1954). — ¹⁵ ELSNER, P., O. HORNYKIEWICZ, A. LINDNER u. G. NIEBAUER: Über das Vorkommen einer Polyphenoloxidase im Serum nicht gravider Frauen. *Wien. klin. Wschr.* **1953**, 193. — ¹⁶ GASTAGER, H., O. HORNYKIEWICZ u. H. TSCHABITSCHER: Das Verhalten des Serumkupfers unter der p-Polyphenoloxidaseaktivität bei klinischen und subklinischen Formen von hepatolenticulären Erkrankungen. *Wien. Z. Nervenheilk.* **9**, 312 (1954). — ¹⁷ GASTAGER, H., H. SCHINKO u. H. TSCHABITSCHER: Das Serumweißbild bei der hepatolenticulären Gegeneration. *Wien Z. Nervenheilk.* **2**, 207 (1955). — ¹⁸ HASCHE, E.: Die Senkungsreaktion der quantitativen Meßmethode. *Acta Psychiatr. (Copenh.)* **25**, 64 (1950). — ¹⁹ HEILMEYER, L., W. KEIDERLING u. C. STUWE: Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe und ihre Bedeutung beim Krankheitsgeschehen. Jena: Gustav Fischer 1941. — ²⁰ HOFF, F.: Blut und vegetative Regulation. *Erg. inn. Med.* **33**, 195 (1928). — ²¹ HOLMBERG, C. G.: On the presence of a laccase-like enzyme in serum and its relation to the copper in serum. *Act. physiol. scand. (Stockh.)* **8**, 227 (1944). — ²² HOLMBERG, C., and C.-B. LAURELL: Investigation in serum copper: I. Nature of serum copper and its relation to the iron-binding protein in human serum. *Acta chem. scand. (Copenh.)* **1**, 944 (1947). — ²³ HOLMBERG, C., and C.-B. LAURELL: Investigation in serum copper: II. Isolation of the copper containing protein and a description of some of its properties. *Acta chem. scand. (Copenh.)* **2**, 550 (1948). — ²⁴ HOLMBERG, C., and C.-B. LAURELL: Investigation in serum copper: III. Coeruloplasmin as an enzyme. *Acta chem. scand. (Copenh.)* **5**, 476 (1951). — ²⁵ HOLMBERG, C., and C.-B. LAURELL: Investigation in serum copper: IV. Effect of different anions on the enzymatic activity of coeruloplasmin. *Acta chem. scand. (Copenh.)* **5**, 921 (1951). — ²⁶ HOLMBERG, C., and C.-B. LAURELL: Oxydase reactions in human plasma. *Scand. J. clin. Laborat. Investig.* **3**, 103 (1951). — ²⁷ HORNYKIEWICZ, O., u. G. NIEBAUER: Die Polyphenoloxidase des menschlichen Blutserums. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **218**, 448 (1953). — ²⁸ JANTZ, H.: Leberfunktionsprüfungen bei Schizophrenie. *Ref.: Zbl. Neur.* **108**, 313 (1950). — ²⁹ KEIDERLING, W., u. H. SCHARPF: Über die klinische Bedeutung der Serumkupfer und Serum-eisenbestimmung bei neoplastischen Krankheitszuständen. *Münch. med. Wschr.* **1953**, 437. — ³⁰ KEILIN, D., and T. MANN: Haemocuprein and hepatocuprein, copper protein compounds of blood and liver in mammals. *Proc. Roy. Soc. Lond. (B)* **126**, 303 (1938). — ³¹ KEILIN, D., and T. MANN: Laccase, a blue copper-protein oxydase from the latex of *Rheus succedanea*. *Nature (Lond.)* **143**, 23 (1939). — ³² KUBOWITZ, F.: Re-Synthese der Phenoloxidase aus Protein und Kupfer. *Biochem. Z.* **396**, 443 (1938). — ³³ KUBOWITZ, F.: Spaltung und Resynthese der Polyphenoloxidase und des Haemocyanins. *Biochem. Z.* **299**, 32 (1938). — ³⁴ LAURELL, C.-B.: Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiet des Kupferstoffwechsels. Referat gehalten auf dem 5. Europäischen Haematologenkongress vom 20.—24. 9. 1955 in Freiburg/i. Brsg. — ³⁵ LEONHARD, KARL: Formen und Verläufe der Schizophrenien. *Mscr. Psychiatr.* **124**, 169 (1952). — ³⁶ MANDELBROTE, B. M., M. W. STAINER, R. H. S. THOMPSON and M. N. THRUSTEN: Studies on copper metabolism in demyelinating diseases of the central nervous system. *Brain* **71**, 212 (1948). — ³⁷ MUNCH-PETERSEN, S.: On serum copper in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr. (Copenh.)* **25**, 423 (1950). — ³⁸ ÖZEK, M., u. K. PLÖTNER: Unveröffentlicht. — ³⁹ SCHEINBERG, H. and D. GITLIN: Deficiency of coeruloplasmin in patients with hepatolenticular

degeneration. *Science* (Lancaster, Pa.) **116**, 184 (1952). — ⁴⁴ STEGER, J. u. R.: Die Störungen des Kupfer- und Aminosäurestoffwechsels bei der hepatocerebralen Degeneration und deren Behandlung mit BAL. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **172**, 321 (1954). ⁴¹ TEERZIOĞLU, M., D. SAVCI, M. ÖZEK u. R. KARTAL: Türklerde normal hematolojik değerler (The normal hematological values, as established for turkish people.) *Tip. fakül. moc.* (Istanbul), **16**, 193 (1953). — ⁴² WINTROBE, M. M., G. E. CARTWRIGHT, R. HODGES, C. J. GUBLER, J. P. MAHONEY, K. DAUM and W. B. BEAN: Copper metabolism in Wilsons disease. *Assoc. Amer. Physician Transactions* **67**, 232 (1954). — ⁴³ ZIMDAHL, W. T., I. HYMAN and E. D. COOK: Metabolism of copper in hepatolenticular degeneration. *Neurology* (Minneapolis) **3**, 569 (1953). — ⁴⁴ ZIMDAHL, W. T., I. HYMAN and W. F. STAFFORD: The effect of drugs upon the copper metabolism in hepatolenticular degeneration and in normal subjects. *J. Labor. a. Clin. Med.* **43**, 774 (1954).

Nachtrag bei der Korrektur. Nach Veröffentlichung unserer vorliegenden Resultate im Rahmen des Kongresses Deutscher Neurologen und Psychiater im Sept. 1955/Hamburg, ist eine Arbeit über „Blutkupferwerte in Schizophrenie“ erschienen. S. DOĞAN, M. KELER und N. PERSIC haben bei 102 an Schizophrenie Erkrankten und 71 normalen Kontrollpersonen das Serum Kupfer nach den Methoden von HEILMEYER und TOMPSETT festgestellt. Die Werte lagen in einem großen Streubereich; signifikante Unterschiede des Serum-Kupferspiegels zwischen Kontrollpersonen und Schizophrenen. ($P = (0,95)$) (S. DOĞAN, M. KELER und N. PERSIC: Bakar u Serumu kool Shizofrenije — Osvrt na jedan problem patofiziologije shizofrenije —: *Acta Medica Jugoslavika* **IX**, 60, 1955. Englische Zusammenfassung: Blood copper values in schizophrenia).

Dr. med. Metin ÖZEK, P. K. 38-Aksaray/Istanbul, Türkei
z. Zt.: Universitäts-Nervenklinik, Tübingen/Neckar, Osianderstr. 22