

Aus dem Psychiatrischen Krankenhaus, Ferrara, Italien
(Direktor: Prof. G. CAMPAILLA)

Beobachtungen über das Verhalten einiger Blutgerinnungsfaktoren bei der Schizophrenie

Von
ADOLFO BOVI

(Eingegangen am 3. Februar 1958)

Die Bestimmung des Prothrombinkomplexes bei der Schizophrenie hat wesentlich an Bedeutung gewonnen, seit die Abhängigkeit der Prothrombinaktivität von dem mehr oder weniger intakten Zustand der Leber sowie des gastrointestinalen Trakts festgestellt worden war; abgesehen davon daß sie einen Überblick über die Hämostase des Patienten liefert, stellt sie daher einen äußerst sensiblen Test der Leberfunktion sowie der An- oder Abwesenheit des Vitamin K dar (BASERGA u. ROVATTI). Andererseits hat das Interesse, das V. M. BUSCAINO bezüglich des Zusammenhangs zwischen Leberschaden und Schizophrenie erweckt hat, verschiedene Verff. bewogen, sich auch mit dieser Seite des Problems zu beschäftigen.

Unter diesem Gesichtspunkt haben D'ANDREA u. SECHI 235 Schizophrene untersucht, indem sie den Prothrombinindex im Gesamtblut nach Katos-Methode bestimmten; die Resultate ergaben eine Hypoprothrombinämie bei 76% der chronischen Fälle (74% Katatoniker, 71% Hebephrene, 70% Paranoide) und bei 80% der akuten Erkrankungen. Unter Bezugnahme auf die Quicksche Theorie betreffend die Konstitution des Prothrombin-Moleküls, welches teilweise aus Vitamin K besteht, schließen die oben erwähnten Verff. auf das Bestehen einer funktionellen Mangelerscheinung der Leber.

ÖZEK u. GEREDE untersuchten 106 Fälle mit der klassischen Quickschen Methode (im Plasma) und fanden eine Herabsetzung des Prothrombingehaltes bei 16% ihrer Fälle (deutlicher bei den chronischen Fällen) und eine Steigerung bei 19% (alles akute Fälle); die Verff. schließen aus diesen Befunden, daß es sich um Symptome des besonderen Zustandes V. N. S. — nicht spezifisch für Schizophrene — handele.

ALTSCHULE et al. untersuchten das Plasma von verschiedenen Geisteskranken, indem sie die Rekalifizierungszeit bestimmten; sie fanden eine gesteigerte Gerinnung, die sich durch eine Verkürzung dieser Zeit bei 15% der Fälle, die alle Formen von Geisteskrankheit betraf, manifestierte; sie sei daher nicht spezifisch für Schizophrene.

KONRAD et al. fanden in 6 Fällen von akuter Katatonie eine Verminderung des Serum-Prothrombins.

Weitere Untersuchungen über die Blutgerinnung bei Geisteskranken wurden ferner von PAPPALARDO (verminderte Gerinnung), ANGRISANI (größtenteils verminderte Gerinnung) CACOPARDO, RONCO, KONRAD, DOMANOWSKY u. OTT, ÖZEK, PERLICK, GOLDKÜHL, KAFKA u. ÖRSTRÖM (Erhöhung entweder der Menge oder der Aktivität der Gerinnungsfaktoren) durchgeführt.

Eigene Untersuchungen

Wir untersuchten die Prothrombinaktivität im Plasma von 172 Geisteskranken (Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 64 Jahren), von denen 124 an Schizophrenie und 48 an Oligophrenie litten.

Die Wahl der Untersuchungsmethode beruhte auf der Absicht, die Blutgerinnungsaktivität und die Leberfunktionen zu erforschen; darüber hinaus stellten wir auch Versuche über die Art der Freisetzung der Thrombokinase an: für die zwei ersten Bestimmungen verwendeten wir die Quicksche Methode, modifiziert nach BASERGA u. ROVATTI; für die letztere benutzten wir die „Howell's Zeit“, mit der, wenn auch nicht ganz korrekt, allgemein die „Rekalzifizierungszeit“ bezeichnet wird.

Die technische Ausführung beruhte auf den Angaben von BASERGA u. ROVATTI, die z. Zt. als die genauesten und gleichzeitig als die zweckmäßigsten angesehen werden.

Mit unserer Thrombokinase sind die normalen Zeiten 13—17 sec für die Quicksche Zeit (Q. Z.) und 90—130 sec für die Rekalzifizierungszeit (H. Z.).

In Tab. 1 sind die Gesamtergebnisse von 124 untersuchten Schizophrenen zusammengestellt: Es zeigt sich, daß die Mittelwerte ausgesprochen erhöht sind und die normale obere Grenze übersteigen; die Erhöhung der Q. Z. ist 0,9 sec bzw. 29,8 sec für die H. Z.; bezogen auf die Normalwerte ist die Abweichung der H. Z. beträchtlicher als die der Q. Z. In dem größten Teil der Fälle (54,1% der Q. Z. und 65,8% der H. Z.) sind die Normalwerte überschritten, während, falls man die 2,5% der H. Z. ausschließt, alle übrigen innerhalb normaler Grenzen liegen. Von den beiden untersuchten Zeiten ergab die Rekalzifizierungszeit — sei es die Mittelwerte oder die Zahl der anormalen Fälle betreffend — eine größere Abweichung (68,3% gegenüber 31,7%).

Tabelle 1

Mittlere Q. Z. — 17,9 sec	
Mittlere H. Z. — 159,8 sec	
Zahl d. Fälle mit höher als Normalwerte	H. Z. — 82 = 65,8% Q. Z. — 67 = 54,1%
unter Normalwerte	H. Z. — 3 = 2,5% Q. Z. — 0
innerhalb normaler Grenzen	H. Z. — 39 = 31,7% Q. Z. — 57 = 45,9%

In Tab. 2 sind die Resultate nach Unterteilung der Patienten nach dem Stadium ihrer Krankheit verglichen.

Tabelle 2

	Akut	Chronisch
Durchschnittswerte	Q. Z. = 18,3 H. Z. = 152,3	Q. Z. = 17,8 H. Z. = 155,6
Proz.-Zahl mit über der Normalgrenze liegender Zeit	Q. Z. = 58,3 H. Z. = 75,0	Q. Z. = 56,2 H. Z. = 64,5
unter der Normalgrenze	Q. Z. = — H. Z. = —	Q. Z. = — H. Z. = 4,1
innerhalb der Normalgrenze	Q. Z. = 41,7 H. Z. = 25,0	Q. Z. = 43,8 H. Z. = 35,5

Die Q. Z. bei den akuten Fällen übersteigen im Vergleich mit den H. Z. die Normalgrenzen, obgleich ein größere Anzahl Patienten (75% gegenüber 58,3%) eine Verlängerung der H. Z. aufweisen. Bei den chronischen Fällen ist die Q. Z. zwar verlängert jedoch nur in geringem Maße (17,8 sec im Mittel gegenüber den normalen 17 sec); die Verlängerung der H. Z. ist zwar deutlicher, zeigt sich aber in einem geringerem Prozentsatz (64% gegenüber 75% bei den akuten Fällen); es sei darauf hingewiesen, daß bei 4,1% der chronischen Fälle sich eine Steigerung der Gerinnungsfähigkeit, durch die H. Z. ausgedrückt findet.

Tab. 3 gibt die Resultate vom klinischen Gesichtspunkt aus.

Tabelle 3

	Katatoniker	Paranoide	Hebephrene
Durchschnittswerte	Q. Z. = 18,3 H. Z. = 156,5	Q. Z. = 17,3 Q. Z. = 143,6	Q. Z. = 18,5 H. Z. = 157,6
Proz.-Zahl der Fälle mit über der Normalgrenze liegender Zeit	Q. Z. = 66,6 H. Z. = 66,6	Q. Z. = 42,1 H. Z. = 52,6	Q. Z. = 64,5 H. Z. = 70,9
unter der Normalgrenze	Q. Z. = — H. Z. = 11,1	Q. Z. = 5,2 H. Z. = —	Q. Z. = — H. Z. = —
innerhalb normaler Grenzen	Q. Z. = 33,4 H. Z. = 22,3	Q. Z. = 52,7 H. Z. = 47,4	Q. Z. = 35,5 H. Z. = 29,1

Der höchste Mittelwert der Q. Z. findet sich bei den Hebephrenen (18,5), der niedrigste bei den Paranoiden (17,5), wobei die Werte über der Normalgrenze liegen. Das Verhalten der H. Z. zeigt einen parallelen Verlauf.

Eine Herabsetzung der Prothrombinspiegels findet sich am häufigsten bei den Katatonikern, danach bei den Hebephrenen.

Erhöhung des Spiegels findet sich bei 11,1% der Katatoniker (durch die H. Z. entdeckt) und bei 5,2% der Paranoiden (durch die Q. Z. entdeckt).

Die Daten der Tab. 4 liefern wichtige und bedeutungsvolle Erkenntnisse.

Tabelle 4

Q. Z. Mittel = 19,2 sec	H. Z. = 35 = 72,9%
H. Z. Mittel = 159,8 sec	Q. Z. = 42 = 87,5%
Prozentzahl der Fälle mit über der Normalgrenze liegender Zeit	
innerhalb normaler Grenzen	H. Z. = 13 = 27,1% Q. Z. = 6 = 12,5%

Kein Fall mit unter der Normalgrenze liegender Zeit

Diese Tabelle enthält die Werte, die bei Oligophrenen gefunden wurden. Der Q. Z.-Mittelwert ist mit 19,2 sec höher als der von Schizophrenen (17,9 sec); der H. Z.-Mittelwert ist der gleiche wie der von Schizophrenen. — Der Prozentsatz der Patienten mit verminderter Gerinnung in bezug auf H. Z. ist auch annähernd der gleiche (65,8 bzw. 72,9%), während eine entschiedene Differenz bezüglich der Q. Z. besteht (54 bzw. 87,5%); in beiden Fällen sind jedoch die Prozentsätze bezeichnend.

Unsere Resultate stimmen grundsätzlich mit den von D'ANDREA u. SECHI, KONRAD, DOMANOWSKY u. OTT, PAPPALARDO, ANGRISANI überein, jedoch weichen sie von denen von ÖZEK, GEREDE u. UYEMATSU ab.

Das parallele und eindeutige Verhalten zweier so empfindlicher Tests wie die Q. Z. und H. Z. (von OTTAVIANI u. MANAI als praktischer und empfindlicher Gerinnungsindex bezeichnet) liefert uns genügende Sicherheit darüber, daß bei den von uns untersuchten Patienten eine Störung des Gerinnungsmechanismus besteht, wenn auch nicht in einem Ausmaß, das zu einer tatsächlichen Blutungskrankheit führt.

Es erhebt sich nun die Frage, ob diese Gerinnungsstörung hauptsächlich auf einer entero-hepatischen Dysfunktion beruht (D'ANDREA u. SECHI, ANGRISANI, REITER) oder eher auf einer vegetativen Dysfunktion des Zentralnervensystems (ÖZEK, GEREDE, PERLICK, RATHS, BERGMANN) oder auf beiden (ACHENBACH, BROBEIL) mit Überwiegen des vegetativen Nervensystems. Es bleibt jedoch immer noch die unleugbare Tatsache einer Leberstörung bestehen, die auch durch andere spezifische Tests aufgezeigt wurde (V. M. BUSCAINO et al.).

Eine Beobachtung schien uns besonders interessant, n.l. daß die gleichen Störungen nicht nur bei den Schizophrenen, sondern auch bei den Oligophrenen auftraten.

Wir können daher nicht mit Sicherheit behaupten, daß es sich um eine Blutgerinnungsstörung handelt, die sich lediglich auf Schizophrene bezieht. Man darf nicht vergessen, daß Beobachtungen dieser Art eine äußerst heterogenes Material betreffen, und es wäre gewagt, aus einem einzigen Ergebnis auf dessen spezifischen Wert zu schließen. Vielmehr muß man den Befund in dem der gesamten humoralen Veränderungen einschließen, die bei Schizophrenen konstant erscheinen: der Aufbau des Gebäudes kann nur durch das Sammeln vieler Bausteine erfolgen.

RICHTER weist darauf hin, daß bei dieser Art von Forschung es immer schwierig und manchmal unmöglich ist, die Ursache von der Wirkung zu trennen, und es sei folglich besser, sich zu vergegenwärtigen, daß viele Faktoren die biochemischen Vorgänge bei Geisteskranken beeinflussen. RICHTER führt Faktoren, die von der Konstitution abhängen, auf (Alter, Gewicht, Geschlecht, Konstitution im engeren Sinn), ferner solche, die auf den körperlichen Zustand beruhen (gleichzeitig bestehende, erkennbare oder latente Infektionen, anormaler endokriner Habitus), weiter solche, die mit der Hospitalisierung zusammenhängen (Essensgewohnheiten, Ernährungszustand, Sedativa, körperliche Tätigkeit), und schließlich psychische Faktoren (Zeitpunkt des Verlaufs der Psychose, klinischer Typus der Psychose, psychischer Zustand zur Zeit der Untersuchung).

Auf dem 2. Internationalen Kongreß für Psychiatrie (1957) stellt wiederum RICHTER die Behauptung auf, daß die Gesamtheit der biochemischen Beobachtungen auf eine *primäre* Störung der homeostatischen Regulation, deren Sitz im Hypothalamus ist, hinweist.

Zusammenfassung

Unsere Untersuchungen bestätigen das Bestehen von Blutgerinnungsstörungen bei Schizophrenen, besonders bei der hebephrenen Form. Da diese aber auch bei Oligophrenen bestehen, können sie nicht als eine spezifische Störung der Schizophrenie angesehen werden.

Literatur

- ACHENBACH, K., u. A. BROBEIL: Zur zentralen Steuerung des Prothrombins und Cholesterinstoffwechsels. *Arzneimittel-Forsch.* **7**, 519 (1953). — AGOSTINI, G., e V. U. GIACANELLI: La valenza di coagulazione nelle malattie mentali. *Ann. Osp. psichiat.* **Perugia** **23**, 5 (1929). — ANGRISANI, D.: Reazioni di coagulazione del sangue in ammalati neuropsichici. *L'Ospedale Psichiatrico* **15**, 1 (1947). — AZIMA, H.: Biologie de la schizoprenie. *Encéphale* **41**, 527 (1952). — BASEGGA, A., e B. ROVATTI: Tempo di protrombina e tempo di ricalcificazione. *Min. Med.* **2**, 83 (1941). — Emorragie degli epatopazienti e vitamina K. *Gazz. Osp. Clin.* **42**, 203 (1941). — BUSCAINO, V. M.: Patologia extraneurale della schizofrenia. *Acta Neurol.* **8**, 1 (1953). — CACOPARDO, A.: Influenza della vit. E sul tempo di protrombina degli schizofrenici. *Acta Neurol.* **6**, 669 (1951). — KONRAD, K., K. DOMANOWSKY, u. B. OTT: Prothrombinbestimmung bei der akuten Katatonie. *Med. Klin.* **1954**, 673. — D'ANDREA, F., e L. SECHI: Il tempo di protrombina negli schizofrenici. *Acta*

Neurol. **6**, 59 (1951). — EATON, M. T., and H. H. MUNTZ: Laboratory findings in affective and schizophrenic psychoses. Amer. J. Psychiat. **104**, 315 (1947). — FERRARIS, M.: Studi sulla protrombina in malati neurologici. Sist. nerv. **4**, 99 (1952). — FISCHER, R., F. GEORGI, R. WEBER, u. R. M. PIAGET: Correlazioni psico-fisiche: terapia protettiva del metabolismo epatico negli schizofeenici. Schweiz. med. Wschr. **1950**, 129. — GEORGI, F.: Pathophysiologie des Blutes bei Nervenkrankheiten. Fortschr. Neurol. Psychiat. **4**, 4 (1932). — GOLDKÜHL, E., u. V. KAFKA and A. ÖRSTRÖM: Zur Biologie der Schizophrenie. Acta Psychiat. Scand. Suppl. **47** (1947). — GOTTFRIED, S. P., and H. H. WILLMER: Blood chemistry of schizophrenic patients. Arch. neur. a. psych. **62**, 809 (1949). — HOWELL, W. H.: Theories of blood coagulation. Physiol. Rev. **15**, 435 (1935). — KAFKA, V.: Der Plasmastatus bei der Schizophrenie. Schweiz. med. Wschr. **1953**, 1506. — KEUPP, W.: Die Biochemie der Schizophrenie. Eine kritische Stellungnahme. Mschr. Psychiat. Neurol. **1954**, 56. — KÜPPERS, K.: Haematologische Beiträge zur Diagnostik der Stammhirnerkrankungen. Dtsch. Z. Nervenheilk. **146**, 272 (1938). — LARUE, H. G., C. A. PAINCHAUD and G. NADEAU: Metabolic variations in schizophrenia. Canad. med. Ass. J. **62**, 581 (1950). — LEGLER, R. G.: Über die Kinetik der Blutgerinnung. Helvet. chim. Acta **26**, 1512 (1943). — LEIBETSEDER, F. S.: Die Veränderungen der ersten Phase der Blutgerinnung durch vegetative Pharmaca. Wien. Z. inn. Med. **32**, 102 (1951). — JOHANNES, T. H.: Blutgerinnungszeit und psychiatrische Diagnostik. Arch. Psychiat. Nervenkr. **78**, 165 (1928). — MARBET, R., u. A. WINTERSTEIN: Neuere Auffassungen über den Mechanismus der Blutgerinnung. Experientia (Basel) **10**, 273 (1954). — OTTAVIANI, P., A. G. DETTORI e G. MANAI: Analisi delle componenti del complesso protrombinico. G. Clin. Med. **36**, 853 (1955). — OTTAVIANI, P., u. G. MANAI: L'attività del complesso protrombinico e la ricalcificazione del plasma ossalatato in rapporto ai valori del fibrinogeno. Clin. Med. **5**, 669 (1957). — ÖZEK, M.: Blutgerinnungsphysiologische Untersuchungen bei Psychosen. Arch. Psychiat. Nervenkr. **193**, 640 (1955). — ÖZEK, M., u. R. S. GEREDE: Blutgerinnungsphysiologische Untersuchungen bei Psychosen. Arch. Psychiat. Nervenkr. **193**, 630 (1955). — PAPPALARDO, P.: Potere granulopessico del S. R. E. e coagulabilità del sangue nella schizofrenia. Acta Neurol. **1**, 119 (1946). — PERLICK, E., BERGMANN, A., u. E. HEINRICH: Gerinnungsfaktoren und Neurovegetatives System. Z. ges. inn. Med. **9**, 4 (1953). — PERLICK, E. u. P. RATHS: Die Gerinnungsfaktoren im Hamsterblut beim Winterschlaf und bei anderen Aktivitätszuständen. Z. Biol. **106**, 305 (1953). — PERLICK, E., P. RATHS, u. A. BERGMANN: Gerinnungsfaktoren und Neurovegetatives System. Z. ges. inn. Med. **7**, 747 (1954). — PERLICK, E.: Antikoagulantien. Leipzig 1957. — RICHTER, D.: Schizophrenie. Somatische Gesichtspunkte. Stuttgart 1957. — Biochemistry of Schizophrenias. II. Congresso Internazionale di Psichiatria. Zurigo 1957. — RIEBELING, C. u. R. STROMME: Studien zur Pathophysiologie der Schizophrenie. Z. ges. Neur. Psychiat. **147**, 61 (1953). — RONCO, P.: Il tempo di protrombina durante il coma insulinico. G. Psychiat. Neuropat. **80**, 197 (1952). — RUBINO, A.: Correlazioni tra quadro clinico e particolari aspetti biologici in alcune forme di schizofrenia. Acta Neurol. **4**, 221 (1949). — SMOORTO, G., e V. TERRANA: Ricerche sul quadro emato-midollare nella schizofrenia. Pisani **64**, 51 (1950).