

## Biochemische Befunde bei Schizophrenen und deren Familienangehörigen und ihre Bedeutung für die Klinik der Schizophrenie\* \*\*

H. HOFF und G. HOFMANN

Psychiatrisch-Neurologische Universitätsklinik Wien (Vorst.: Prof. Dr. HANS HOFF)

Eingegangen am 19. April 1968

### *Results of Biochemical Investigations in Schizophrenics and their Relatives. Correlation to Clinical Data*

**Summary.** Intermediar carbohydrate metabolism and phosphate metabolism of red blood cells under standardized conditions (succinate loading) was examined in 365 probands.

82 schizophrenics (nuclear group), 44 "Legierungspsychosen" (schizo-affective disorders), 33 manic-depressives, 24 exogenous reaction types ("Bonhoeffer"), a group of 91 non-psychotics (hospitalised) and 82 relatives of manifested schizophrenics (60 parents and 21 siblings) were examined.

Changes in concentration of Adenosin-diphosphate and of ATP/ADP-Quotient in the groups of schizophrenics and schizo-affective disorders were highly significant versus a group of non-psychotics, versus manic-depressives and versus exogenous reaction types ("Bonhoeffer").

This so called factor A was positiv 83% in schizophrenics ( $n = 126$ ), but only 19,6% in non-Schizophrenics ( $n = 148$ ). Factor A could also be demonstrated in 75% of parents of manifested schizophrenics and in 38% of their not diseased siblings.

We therefore concluded that this factor A should be more closely correlated to the schizophrenic genotype than to the phenotype.

Changes in radiophosphorous turnover in fructose-1,6-diphosphate in red blood cells indicate a varying relative proportion of hexosemonophosphate shunt participating in glycolysis. This biochemical parameter was correlated with different clinical subgroups of schizophrenia (process-like and remittent form) (Factor S).

Factor A constitutes the unity of "Morbus Schizophrenia", regardless of subtyp, outcome, including also the genetic carriers.

But other factors, for example factor S influence to some extent the time-course of the disease, outcome and reversibility. There a dynamic equilibrium of some factors also on the cellular and subcellular level can be seen. The importance and the weight of these factors are nevertheless totally different with regard to genetic transmission.

But on the basis of this investigation we cannot state anything of other factors, for example about the role of purely psychogenic influences.

**Key-Words:** Schizophrenia—Phosphate Metabolism of Red Blood Cells—Adenosin-Diphosphate Concentration — Biochemical Family Studies of Schizophrenics.

\* Diese Arbeit wurde aus Mitteln des österreichischen Forschungsrates unterstützt.

\*\* Wir danken der Technischen Hochschule Wien, Institut für numerische Mathematik (Univ. Prof. Dr. STETTER) und dem Rechenzentrum der Medizinischen Fakultät der Universität Wien, sowie Herrn Dr. SCHEIBER für die statistischen Berechnungen.

*Zusammenfassung.* Bei 356 Probanden wurde der intermediäre Kohlenhydratstoffwechsel und Phosphatstoffwechsel des Erythrocyten unter standardisierten Belastungsbedingungen (Succinatbelastung *in vivo*) untersucht.

Es handelt sich um 81 Schizophrene (Kerngruppe), 44 Legierungspsychosen, 33 Manisch-Depressive, 24 exogene Reaktionstypen (körperlich begründbare Psychosen), eine nicht-psychotische Kontrollgruppe von 91 stationären Patienten verschiedener Diagnose und um nicht hospitalisierte, nicht psychisch kranke 82 Angehörige (60 Eltern und 21 Geschwister) manifest Schizophrener.

Die Veränderung der Adenosin-5-diphosphat-Konzentration und des ATP/ADP-Quotienten waren unter den Versuchsbedingungen für die Gruppe der Schizophrenen und Legierungspsychosen hoch signifikant gegenüber den „Nicht-Schizophrenen“ (Manisch-Depressiven und Kontrollgruppen, einschließlich der körperlich begründbaren Psychosen) verschieden. Dieser Faktor A ist bei Schizophrenen ( $n = 126$ ) in 83%, bei den „Nicht-Schizophrenen“ ( $n = 148$ ) nur in 19,6% nachweisbar.

Faktor A war jedoch bei 75% der Eltern manifest Schizophrener und bei 38% der nicht erkrankten Geschwister nachweisbar.

Wir haben deshalb angenommen, daß Faktor A eher mit der genotypischen Verankerung des Morbus Schizophrenie zu tun hätte als mit irgendwelchen phänotypischen Merkmalen.

Die Veränderung der Radiomarkierung in Fructose-1,6-diphosphat könnte eine quantitativ verschiedene Einschaltung des Hexosemonophosphatshunts in die Glykolyse anzeigen. Jedenfalls zeigt sich in diesem biochemischen Parameter eine Differenz zwischen gutartigen (Phase und Schub) und zwischen progredienten (primären Prozessen) Verläufen innerhalb der Gruppe der Schizophrenen.

*Schlüsselwörter:* Schizophrenie — Phosphat-Stoffwechsel der Erythrocyten — Adenosin-di-phosphat-Konzentration — Biochemische Familienuntersuchungen Schizophrener.

Biochemische Befunde bei schizophrenen Patienten haben bisher uneinheitliche und widersprechende Ergebnisse erbracht [1, 7—10, 12 bis 15, 18, 24—34].

Die Berechtigung zu solchen Stoffwechseluntersuchungen wird aus der allgemeinen und speziellen Humangenetik gezogen. Nimmt man an, daß die Krankheit Schizophrenie („Morbus“) hereditär begründet ist und in irgendeiner Form innerhalb der Familien tradiert wird, liegt darin das Postulat nach einer gestörten biologischen Funktion. Es ist nach den heutigen Vorstellungen keineswegs vorauszusagen, ob diese Störung ein Enzym betrifft oder z. B. ein Regulator-Gen. Es könnte sich auch um eine Polygenie handeln.

An der Wiener Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik werden seit vielen Jahren Stoffwechseluntersuchungen bei Schizophrenen, bei Manisch-Depressiven, bei symptomatischen Psychosen und in einer Gruppe von Nicht-Psychotikern durchgeführt.

### Methodik

Die Untersuchungen gingen von einer Beobachtung aus dem Jahre 1955 aus [6] und entwickelten im folgenden eine Technik einer Stoffwechseluntersuchung unter standardisierten Belastungsbedingungen. Dabei wird eine stoffwechselaktive Sub-

stanz, das *Succinat* (2,0 g einer 10% Lösung in Carbonatpuffer [7,18,23]), einer Versuchsperson i.v. appliziert. Es werden *Blutproben vor und nach der Applikation* abgenommen. Es folgt dann eine Isolierung der Erythrocyten. Es werden Erythrocyten und homologes Plasma unter Zusatz von Glucose als Substrat und radioaktivem Phosphor inkubiert und die intermediären Stoffwechselprodukte mittels *Papier-Chromatographie* bestimmt [23].

Das Wesentliche dieser Technik liegt darin, daß ein standardisierter und leicht reproduzierbarer Stimulus auf den Gesamtstoffwechsel *in vivo* ausgeübt wird (Succinatbelastung). Es kommt dann zu Stoffwechselveränderungen, die im einzelnen noch unbekannt sind. Diese Veränderungen bedingen eine bei Nicht-Schizophrenen und bei Schizophrenen differente Stoffwechselregulation *in vitro*. Diese veränderte Regulation kann an der Differenz der energiereichen Phosphate des Erythrocyten in den Blutproben vor und nach Succinatbelastung abgelesen werden.

*Verwendete Abkürzungen.* ATP = Adenosin-5'-triphosphat; ADP = Adenosin-5'-diphosphat.. ATP-Q = ATP/ADP-Quotient; HDP = Fructose-1,6-diphosphat; dADPK = Veränderung der Konzentration von ADP nach Succinat;  $\bar{x}$  = Mittelwerte der Veränderung; dATP-Q = Veränderung des ATP-Q nach Succinat; dRHDPs = Veränderung der spezifischen Aktivität von HDP (P-32), cts/min/ $\gamma$  Phosphor/g Erythrocyt, in Prozent des Ausgangswertes; *Faktor*  $A_1$  = dADPK größer als  $\pm 0,4 \gamma$  Phosphor/g Erythrocyt; *Faktor*  $A_2$  = dATP-Q kleiner als  $-0,2$ ; *Faktor*  $A$  = (dADPK  $- 5 \cdot$  dATP-Q) größer als 0,0; *Faktor*  $S$  = dRHDPs erhöht.

*Krankengut.* Die Kriterien der Stoffwechseluntersuchungen sind auf Grund jahrzehntelanger Erfahrungen sehr streng geworden. Es mußten nicht nur der Ernährungszustand und die Körperreserven berücksichtigt werden. Gewisse interne und Stoffwechselerkrankungen müssen von der Untersuchung ausgeschlossen werden. Es sollte auch das Krankengut eine repräsentative Auswahl der untersuchten psychiatrischen Krankheitseinheit — der Schizophrenie — darstellen. Daher mußten verschiedene Verlaufsformen schizophrener Psychosen, Fälle unterschiedlicher Krankheitsdauer und unterschiedlicher Defektstufen enthalten sein. Wir hielten es im Interesse einer nicht präjudizierten nosologischen Fragestellung für notwendig, psychotische Kontrollgruppen (manisch-depressives Krankheitsgeschehen = MDK und symptomatische Psychosen bzw. exogene Reaktionstypen) in die Untersuchung einzubeziehen. Selbstverständlich mußte eine Kontrollgruppe von Nicht-Psychotikern untersucht werden. Hierbei war es uns nicht sehr wesentlich, psychisch Normale zu untersuchen. Die Bewertung der Stoffwechseluntersuchungen bei gespannten und erregten Neurotikern, Psychopathen und zum Teil auch bei einer Gruppe von chronischen Alkoholikern konnte sehr wohl zeigen, ob die verwendete Technik nur den emotionalen Hintergrund, also die emotionelle Spannung, anzeigt, oder ob wir wirklich das biologische Korrelat für den Morbus Schizophrenie damit erfassen können.

Weiter sollte durch die Untersuchung der direkten Aszendenten manifest schizophrener Patienten beurteilt werden, ob die Stoffwechseluntersuchung vielleicht sogar die Heterozygoten anzuzeigen imstande ist. Dann müßten auch die nicht-psychotischen Eltern von Schizophrenen die postulierte Störung der Erbkrankheit Schizophrenie in gesetzmäßiger Form zeigen.

Wir haben aus diesen Gründen eine Gruppe von 82 Schizophrenen, 44 *Legierungspsychosen* [5], 33 manisch-depressiven Patienten, 24 exogene Reaktionstypen und eine nicht-psychotische Kontrollgruppe von 91 Fällen mit derselben Technik untersucht. Weiteres konnten 82 (nicht-psychotische) Angehörige, und zwar 60 Eltern und 21 Geschwister manifest Schizophrener untersucht werden.

Das Überwiegen des männlichen Geschlechtes bei den Untersuchten (Tab. 1) ist aus organisatorischen Gründen der Klinik zu verstehen.

Das mittlere Lebensalter (Tab. 2) zeigt keine wesentlichen Unterschiede, es ist bei den Legierungspsychosen uncharakteristisch höher, da depressiv-paranoide Syndrome bei Frauen im vierten und fünften Lebensjahrzehnt das mittlere Lebensalter etwas verschieben. Für die Gruppe der Familienangehörigen wurde kein Durchschnittsalter berechnet, da es für die Eltern manifest Schizophrener naturgemäß grundlegend von den anderen Gruppen verschieden ist (Tab. 2a).

Die *mittlere Krankheitsdauer* (Tab. 3) ist für alle Untersuchungsgruppen relativ hoch. Deshalb konnte der Längsschnittverlauf der Psychosen besser festgelegt werden.

Das Defektniveau zum Zeitpunkt der Untersuchung (Tab. 4) zeigt ein Überwiegen der leichten Defekte. Schon aus Gründen der verwendeten diagnostischen Kriterien mußte ein Unterschied zwischen der schizophrenen Kerngruppe und den Legierungspsychosen bestehen.

Die Querschnittssymptomatik zum Zeitpunkt der Untersuchung (Tab. 5) zeigt die im klinischen Material übliche Verteilung. Auch das Überwiegen der depressiven Querschnittssymptomatik bei den Legierungspsychosen ist charakteristisch. Der Längsschnittverlauf (Tab. 6) konnte durch Nachkontrollen (nach zwei bis 7 Jahren) doch mit einiger Sicherheit festgelegt werden. In unserem Krankengut sind sowohl schubförmige Verläufe als auch Prozeßverläufe in gleichem Ausmaß vertreten.

### Ergebnisse

In früheren Arbeiten wurde auf die Bedeutung der Veränderung des Phosphorylierungspotentials, der Veränderung der ADP-Konzentration und des ATP-ADP-Quotienten hingewiesen [7, 8, 18—23].

Tabelle 1. *Geschlecht der Untersuchten*

Klinische Diagnose	männlich	weiblich	zusammen	KG	SCH	A
Kontrollgruppe (Neurosen, Psychopathien, „Kerngruppe“)	60	13	73			
Alc. chron.	10	0	10			
Exogene Reaktionstypen	14	10	24			
Manisch-Depressive	17	16	33			
Formes frustes [4]	8	0	8	148		
Schizophrene (Kerngruppe)	62	20	82			
Legierungspsychosen	25	19	44		126	
Angehörige manifest Schizophrener	40	42	82			82
			Summe		356	

KG = Kontrollgruppe

SCH = Schizophrenie

A = Angehörige manifest Schizophrener

Formes frustes = *Keine* primären schizophrenen Symptome, insbesondere auch keine Denkstörungen, wahnhaften Erlebnisse und Halluzinationen. *Keine* schizophrene Belastung in der Aszendenz. Erste Auffälligkeit zwischen dem 16. und 22. Lebensjahr. Aktuelle Aggressionsakte, cycloide Persönlichkeiten. Konzentrationsstörungen, passagere Perioden mit Erregungszuständen. Stabilisierung mit 25 Jahren, soziale Anpassung. Faktor A positive Fälle (nach ARNOLD, 1967).

Tabelle 2. Mittleres Lebensalter

	Jahre	Jahre
Kontrollgruppe (Kerngruppe)	25,37	
Manisch-Depressive	24,03	Manisch-Depressive 4,16
Schizophrenie (Kerngruppe)	27,04	Schizophrenie Kerngruppe 5,84
Legierungspsychosen	31,09	Legierungspsychosen 4,04

Tabelle 3. Mittlere Krankheitsdauer

	Jahre
Manisch-Depressive	4,16
Schizophrenie Kerngruppe	5,84
Legierungspsychosen	4,04

Tabelle 2a. Altersverteilung

Klinische Diagnose bis	14a	17a	20a	30a	40a	50a	60a	70a	Summe
Kontrollgruppe	8 (11,0)	10 (13,7)	17 (23,3)	21 (28,8)	7 (9,6)	3 (4,1)	5 (6,8)	2 (2,7)	73 (100)
Manisch-Depressive	4 (12,1)	2 (6,1)	1 (3,0)	6 (18,2)	8 (24,2)	1 (3,0)	8 (24,2)	3 (9,1)	33 (100)
Schizophr. Kerngruppe	2 (2,4)	9 (11,0)	17 (20,7)	25 (30,5)	19 (23,2)	7 (8,5)	2 (2,4)	1 (1,2)	82 (100)
Legierungspsychosen	3 (6,8)	1 (2,3)	8 (18,2)	14 (31,8)	7 (15,9)	5 (11,4)	4 (9,1)	2 (4,5)	44 (100)
Familienangehörige	1 (1,4)	1 (1,4)	3 (4,3)	8 (11,6)	9 (13,0)	13 (18,8)	10 (14,5)	24 (34,8)	69 (100)

( ) Die prozentuelle Verteilung innerhalb der einzelnen klinischen Diagnosen.

Tabelle 3a. Krankheitsdauer

Klinische Diagnose	bis 1 Mo.	6. Mo	1 J.	2 J.	3 J.	5 J.	10 J.	üb. 10 J.	unbek.	Summe
Manisch-Depressive	2 (6,1)	9 (27,3)	3 (9,1)	0 (0,0)	1 (3,0)	4 (12,1)	2 (6,1)	3 (9,1)	9 (27,3)	33
Schizophr. Kerngruppe	16 (19,5)	14 (17,1)	13 (15,9)	7 (8,5)	7 (8,5)	9 (11,0)	10 (12,2)	6 (7,3)	0	82
Legierungspsychosen	7 (15,9)	9 (20,5)	7 (15,9)	2 (4,5)	1 (2,3)	8 (18,2)	4 (9,1)	4 (9,1)	2 (4,5)	44

( ) Die prozentuelle Verteilung innerhalb der einzelnen klinischen Diagnosen.

Tabelle 4. Defektniveau zur Zeit der Untersuchung

Klinische Diagnose	0	I	II	III	IV
Schizophrene Kerngruppe	16	28	29	6	3
Legierungspsychosen	29	13	2	0	0

Zur Charakteristik der Defektgrade siehe O. H. ARNOLD, 1955.

Tabelle 5. Querschnittssymptomatik zum Zeitpunkt der Untersuchung

Klinische Diagnose	Phase	Schub	Prozeß	Exacer- bation	Freies Intervall
Schizophrene Kerngruppe	13	23	15	30	1
	Manisch	Depressiv	Dys- phorisch		Intervall
Legierungspsychosen	6	25	10	3	
Manisch-Depressive	1	28	4	0	

Zur Charakteristik der Querschnittssymptomatik siehe ARNOLD, GASTAGER u. HOFMANN, 1965.

Tabelle 6. Längsschnittverlauf der untersuchten Patienten

	Unipolar manisch	Unipolar depressiv	Bipolar	
Manisch-Depressive	0	18	15	
	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV
Legierungspsychosen	7	7	30	0
	Schizophrene Kerngruppe			
	Ohne Exacerbation	Mit Exacerbation	Summe	
Phase	10	1	11	
Schub	18	2	20	
Primärer Prozeß	11	15	26	
Schub-Prozeßverlauf	10	15	25	

Legierungspsychose Typ I: Entspricht etwa den Emotionspsychosen nach LABHARDT. Sie müssen unter das manisch-depressive Krankheitsgeschehen eingereiht werden.

Legierungspsychose Typ II: Schizophrene Prozeßpsychosen mit periodisch, später chronisch depressiver Verstimmung.

Legierungspsychose Typ III: Manisch-depressive Komponente im Vordergrund, häufig bipolare Verläufe, die am Höhepunkt der Phase schizophrene Symptome zeigen.

Legierungspsychose Typ IV: Rezidivierend depressiv katatone Verläufe.

Diese beiden biochemischen Parameter besitzen die höchste Relevanz, die sich in einer sehr hohen Konkordanz zwischen unabhängig erhobener klinischer Diagnose und dem biochemischen Befund ausdrückt. Die Konkordanz in der Kerngruppe der Schizophrenie beträgt 70–90%, je nachdem ob man einen oder zwei Parameter zur Beurteilung heranzieht. Die Gruppe der Legierungspsychosen weist besondere nosologische Probleme auf, hier beträgt in der Gesamtgruppe die Konkordanz 60–70% (Tab. 7). Der Faktor A wurde bei jedem Einzelfall unter Berücksichtigung von Faktor A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> bestimmt. Dieselben Parameter sind in den Familien manifest Schizophrener, selbst wenn es sich um nicht-psychotische Eltern handelt, mindestens einmal bei beiden Elternteilen positiv.

Wir sehen daher das Ergebnis der biochemischen Untersuchung in diesem Parameter als einen Indicator für den schizophrenen Genotypus und nicht für den Phänotypus der manifesten Psychose an.

Tabelle 7

Klinische Diagnose	N	Biochemische dADP-K ( $\mu$ M/100 g Ery)			Parameter dATP-Q		„Fak- tor A“ (%)	
		$\bar{d}$	$s\bar{d}$	A <sub>1</sub> (%) $\bar{d}$	$s\bar{d}$	A <sub>2</sub> (%)		
Gruppe der Schizophrenen	126	+ 2,7	0,48	73	– 0,54	0,11	66	83,3
Kerngruppe	82	+ 3,3	0,58	78	– 0,62	0,12	69	90,2
„Legierungspsychosen“	44	+ 1,5	0,86	62	– 0,39	0,23	60	70,5
Kontrollgruppen	148	– 2,4	0,55	24	+ 0,39	0,11	27	19,6
Neurosen, Psycho- pathien („Nicht- Psychosen“)	73	– 2,7	0,70	26	+ 0,58	0,14	24	16,7
Manisch-Depressive	33	– 4,7	1,28	21	+ 0,75	0,19	16	12,1
Körperlich begründ- bare Psychosen	24	– 2,3	1,06	17	+ 0,42	0,20	21	12,4
Chron. Alkoholiker (ohne Psychosen)	10	+ 0,9	2,21	50	– 0,74	0,54	40	40,0
Formes frustes	8	+ 5,5	1,90	100	– 1,51	0,45	100	100,0
Eltern	60	+ 1,9	0,70	62	– 0,39	0,17	56	75,0
Geschwister	21	– 2,5	1,62	28	+ 0,39	0,26	26	38,1

Formes frustes siehe ARNOLD, 1966.

N = Anzahl der Untersuchten.

dADP-K = Veränderung der Adenosin-5'-Diphosphat-Konzentration nach Succinat.

dATP-Q = Veränderung des Adenosin-5'-Triphosphat/Adenosin-5'-Diphosphat-quotienten nach Succinat.

$\bar{d}$  = Mittelwerte.

$s\bar{d}$  = Standardabweichung des Mittelwertes.

Tabelle 8

Fam.Nr.	Verw.	Ge- schl.	Quer-Längs- schnittverlauf	LA	KD	Pers.	Defekt	Biochemische Parameter		
								Fak- tor A	dR- HDPS erhöht	
I	P	m	S	SPX	16	0/6	I	2	—	+
	V	m	—	—	68	—	S	—	+	—
	M	w	—	—	51	—	Z	—	—	—
II	P	m	EX	RPX	31	3/0	E	2	+	+
	V	m	—	—	—	—	Z	—	+	—
	M	w	—	—	—	—	S	—	+	—
III	P	m	S	S	25	6/0	I	1	+	—
	V	m	—	—	—	—	Z	—	+	—
	M	w	—	—	—	—	S	—	—	—
	S	w	—	—	27	—	Z	—	—	+
IV	P	m	P	PR	21	1/8	I	1	+	—
	V	m	—	—	63	—	S	—	—	—
	M	w	—	—	50	—	Z	—	+	+
V	P	w	S	S	19	0/2	I	0	+	—
	V	m	—	—	—	—	Z	—	—	—
	M	w	—	—	—	—	S	—	+	+
VI	P	m	P	P	17	1/0	I	0	+	+
	P	m	X	PX	25	4/0	I	2	+	—
	V	m	—	—	63	—	S	—	+	+
	M	w	—	—	58	—	Z	—	—	—
VII	P	m	S	S	17	0/1	I	1	+	—
	V	m	—	—	65	—	Z	—	+	—
	M	w	—	—	58	—	S	—	+	+
	B	m	—	—	33	—	Z	—	+	+
	B	m	—	—	31	—	Z	—	—	+
VIII	P	m	X	SPX	25	3/0	I	2	+	—
	V	m	—	—	74	—	Z	—	—	—
	M	w	—	—	64	—	S	—	+	—
IX	P	w	Depr.	LP3	22	1/0	E	1	+	—
				(bipolar)						
	V	m	—	—	71	—	S	—	+	+
	M	w	—	—	69	—	Z	—	+	+
	B	m	—	—	42	—	S	—	—	—
	B	m	—	—	35	—	S	—	—	0
	S	w	—	—	41	—	S	—	+	+
S	w	—	—	39	—	Z	—	+	—	
X	P	w	R	RX	38	19/0	E	0	+	—
	V	m	—	—	70	—	Z	—	+	+
	M	w	—	—	72	—	Z	—	+	—
	S	w	—	—	43	—	Z	—	—	—



Tabelle 8 (Fortsetzung)

Fam.Nr.	Verw.	Ge- schl.	Quer-Längs- schnitt-verlauf	LA	KD	Pers.	Defekt	Biochemische Parameter		
								Fak- tor A	dR- HDPS erhöht	
XI	P	m	Depr.	LP3 (bipolar)	21	4/0	E	1	+	—
	V	m	—	—	70	—	S	—	+	—
	M	w	—	—	58	—	S	—	—	+
	B	m	—	—	34	—	Z	—	—	+
	B	m	—	—	30	—	Z	—	—	+
	S	w	—	—	31	—	S	—	+	+
	T	w	—	—	66	—	S	—	—	+
XII	P	m	P	SP	30	1/0	I	2	+	—
	V	m	—	—	66	—	Z	—	+	+
	M	w	—	—	62	—	Z	—	+	—
	B	m	—	—	27	—	Z	—	—	+
XIII	P	m	X	SPX	33	8/0	I	2	+	—
	V	m	—	—	67	—	Z	—	+	+
	M	w	—	—	62	—	S	—	—	—
	B	m	—	—	28	—	Z	—	+	—
XIV	P	m	P	P	18	0/5	I	1	+	+
	V	m	—	—	65	—	S	—	—	—
	M	w	—	—	66	—	Z	—	+	+
XV	P	m	X	PX	16	1/6	I	2	+	—
	V	m	—	—	53	—	Z	—	+	—
	M	w	—	—	49	—	S	—	+	—
XVI	P	m	S	S	19	0/1	E	0	+	+
	V	m	—	—	76	—	Z	—	+	+
	M	w	—	—	46	—	S	—	—	+
	B	m	—	—	19	—	—	—	—	—
XVII	P	w	Depr.	LP3 (unipolar)	14	0/1	I	0	+	+
	V	m	—	—	33	—	Z	—	+	—
	M	w	—	—	34	—	S	—	+	—
XVIII	P	m	P	P	19	0/2	I	2	+	—
	V	m	—	—	40	—	Z	—	+	+
	M	w	—	—	38	—	Z	—	+	+
XIX	P	w	Depr.	LP3 (unipolar)	15	4/0	I	0	+	—
	V	m	—	—	41	—	Z	—	+	—
	M	w	—	—	37	—	S	—	—	+
	S	w	—	—	17	—	0	—	+	—
XX	P	m	S	S	14	0/1	E	1	—	+
	V	m	—	—	?	—	Z	—	—	+
	M	w	—	—	?	—	Z	—	+	—

Tabelle 8 (Fortsetzung)

Fam.Nr.	Verw.	Ge- schl.	Quer-Längs- schnitt-verlauf		LA	KD	Pers.	Defekt	Biochemische Parameter	
									Fak- tor A	dR- HDPS erhöht
XXI	P	m	Depr.	LP3 (bipolar)	18	0/1	I	1	+	—
	V	m	—	—	51	—	S	—	+	+
	M	w	—	—	43	—	Z	—	+	—
XXII	P	m	S	S	25	1/0	I	1	+	+
	V	m	—	—	57	—	Z	—	+	—
	M	w	—	—	56	—	Z	—	—	—
XXIII	P	w	Depr.	LP3 (unipolar)	13	1/0	I	0	+	—
	V	m	—	—	44	—	Z	—	+	—
	M	w	—	—	45	—	Z	—	+	+
XXIV	P	m	S	SPX	18	0/4	I	2	+	+
	V	m	—	—	44	—	Z	—	+	+
	M	w	—	—	43	—	Z	—	—	—
	B	m	—	—	15	—	S	—	—	+
	S	w	—	—	17	—	Z	—	+	+
	S	w	—	—	12	—	Z	—	+	+
XXV	P	m	S	SP	17	0/1	I	2	+	—
	V	m	—	—	64	—	S	—	—	—
	M	w	—	—	63	—	S	—	+	—
	S	w	—	—	25	—	Z	—	—	+
XXVI	P	w	S	S	32	0/1	I	1	+	+
	V	m	—	—	61	—	—	—	+	+
	M	w	—	—	60	—	Z	—	+	—
XXVII	P	w	X	SPX	29	14/0	I	2	—	+
	V	m	—	—	62	—	Z	—	+	+
	M	w	—	—	52	—	Z	—	+	—

Fam. Nr.: Fortlaufende Nummer der untersuchten Familien.

Verw.: Verwandtschaftsgrad, P = Proband, manifest Schizophrener, V = Vater, M = Mutter, B = Bruder, S = Schwester, T = Tante.

Geschl.: Geschlecht, m = männlich, w = weiblich.

Quer-, Längsschnittverlauf (der schizophrenen Psychose): zum Zeitpunkt der biochemischen Untersuchung bzw. für den Längsschnittverlauf auf Grund einer Nachuntersuchung aller Fälle im Jahre 1967, R = Phase, S = Schub, P = primärer Prozeß, X = Exacerbation bzw. Kombination dieser, Depr. = Depression, LP (1—3) = Legierungspsychose Typ 1—3.

LA: Lebensalter zum Zeitpunkt der biochemischen Untersuchung (Jahre).

KD: Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der biochemischen Untersuchung (Jahre/Monate).

Pers.: Persönlichkeitstypus, I = introvers, E = extrovers, S = schizoid, Z = cycloid, 0 = nicht bekannt, Defekt, Faktor A, dRHDPS: siehe Tab. 7 und 9.

In unserer Untersuchungsserie sehen wir weiteres einen klaren Unterschied zwischen dem manisch-depressiven Formenkreis und dem schizophrenen Formenkreis, der statistisch hoch signifikant ist. Die Ergebnisse der Stoffwechseluntersuchung sind bei Manisch-Depressiven *nicht* von einer nicht-psychotischen Kontrollgruppe verschieden. Wir sehen daher keinen Grund für die Annahme einer Einheitspsychose.

Die Untersuchungen bei Eltern manifest Schizophrener zeigten in etwa Dreiviertel den schizophrenen Genotypus in unseren Untersuchungen an (Tab. 7).

Auch wenn man die kleine Zahl ( $n = 27$ ) der untersuchten Familien mit Vorsicht auswerten wollte, ergibt sich kein klares Bild über den möglichen Erbmodus. Auch unter Heranziehung der Untersuchungen von Geschwistern manifest Schizophrener ( $n = 21$ ) läßt sich aus diesem Parameter allein kein eindeutiger und klarer Hinweis für die Frage recessiv oder dominant erbringen. Es müßte denn sein, daß andere Faktoren im Sinne einer Polygenie eine Rolle spielen.

Tab. 8 gibt die Daten über den Krankheitsverlauf der manifest Schizophrenen als Probanden der Familienserie sowie über Persönlichkeitsstruktur und Ergebnis der biochemischen Untersuchung bei den Familienangehörigen.

Aus anderen Arbeiten [8, 19—23] war die Bedeutung eines pathoplastischen Faktors ersichtlich, der den Längsschnittverlauf der manifesten schizophrenen Psychose mitbestimmt. Ergebnisse der Untersuchungen bei gut remittierenden und chronisch progredienten schizophrenen Verläufen zeigt die Tab. 9 an. Biochemisch zeigt sich eine differente Regulation und Verteilung zwischen dem direkten glykolytischen Abbauweg und dem Hexosemonophosphatshunt in der Radiomarkierung von Fructose-1,6-diphosphat an [18, 22]. Wir sehen zwischen den katatonen Syndromen und den reinen Prozeßverläufen den deutlichsten Unterschied (Faktor S). Mit dieser Untersuchungstechnik läßt sich jedoch keine statistische Signifikanz erzielen (im Gegensatz zu Experimenten mit C-14-Glucose [22]). Es ist aber auch möglich, daß es sich um keinen „reinen“ Faktor handelt (Tab. 10).

Da die Beziehungen zwischen Persönlichkeitsstruktur, Manifestationsrate und Längsschnittverlauf der schizophrenen Psychose oft genug diskutiert wurden, haben wir in unserer Familienserie auch das Persönlichkeitsprofil der Probanden und Angehörigen berücksichtigt.

Unter der Annahme einer Manifestationsförderung des Faktor S (dRHPS erhöht) und bei obligatorischem Faktor A bei manifesten schizophrenen Psychosen und als Ausdruck der Heterozygotie bei der Elterngeneration manifest Schizophrener war der Einfluß der Persönlichkeitsstruktur auf die Manifestationswahrscheinlichkeit der schizophrenen Psychose zu prüfen.

Tabelle 9

Klinische Diagnose	N	$\bar{d}$ RHDPS	$s\bar{d}$	$\bar{d}$ RHDPS erhöht %	Faktor A vorhanden %
Kontrollgruppe (Kerngruppe)	69	+ 12,4	9,84	50	17
Manisch-Depressive	28	— 1,1	10,29	50	12
Cycloide (aus KG)	17	— 15,7	14,56	30	30
Eltern	58	+ 7,4	8,66	45	75
Geschwister } Schizophr.	20	+ 37,2	21,01	70	38
Schizophrene (Kerngruppe)	78	+ 11,5	8,33	57	90
Katatones Syndrom	13	— 13,8	13,88	38	92
Schubverlauf	22	+ 9,0	12,40	50	83
Prozeßverlauf	15	+ 32,4	24,51	60	100
Verläufe mit Exacerbation	28	+ 15,4	14,62	71	90
Legierungspsychose 3	30	— 8,6	7,63	50	73

$N$  = Anzahl der Untersuchten.

$\bar{d}$ RHDPS = Veränderung der spezifischen Aktivität ( $P^{32}$ , counts pro Minute/ $\gamma$  Phosphor) von Fructose-1,6-diphosphat (in Prozent des Ausgangswertes).

$s\bar{d}$  = Standardabweichung des Mittelwertes.

Tabelle 10. Familienserie

bei	Faktor A positiv			$\bar{d}$ RHDPS erhöht		
	0 mal	1 mal	2 mal	0 mal	1 mal	2 mal
Eltern	0	15	12	11	12	4
Geschwister	12	8		7	12	
Probanden (Schizophrene)	3	25		14	14	

Tabelle 11

*Manifest Schizophrene, Eltern und Geschwister aus 27 untersuchten Familien*

Faktor A positiv und  $\bar{d}$ RHDPS erhöht

Persönlichkeitsstruktur	schizoid		cycloid	
	ja	nein	ja	nein
Schizophreniemaniestation				
Fallzahl	9	6	3	17

Dazu haben wir (Tab. 11) alle jene Personen der Familienserie (manifest Schizophrene, Eltern und Geschwister) zusammengefaßt, die sowohl Faktor A aufwiesen als auch  $\bar{d}$ RHDPS erhöht hatten. Es zeigt sich dabei, daß die cycloide Persönlichkeitsstruktur auch in statistisch signifikanter Verteilung (1 %) einen Schutz gegen die Manifestation der schizophrenen Psychose auszuüben scheint. Ein biochemisches Korrelat im Rahmen unserer Untersuchung für diese Persönlichkeitsstruktur konnten wir nicht auffinden. Wahrscheinlich wird erst die im Gang befindliche

Faktorenanalyse und die Aufstellung „reiner“ Faktoren einen gewissen Hinweis geben. Möglicherweise wird man auf die Polarität der Konstitutionstypen von CONRAD [11] zurückgreifen müssen.

### Diskussion

Es wurde versucht, aus dem Krankengut der klinisch untersuchten manifest Schizophrenen eine repräsentative Auswahl herauszugreifen. Dabei wurde zunächst über zwei Jahre jeder manifest Schizophrene biochemisch untersucht, später erfolgte insofern eine Auswahl, als mehr Wert auf Schizophrene als Probanden von Familienserien gelegt wurde.

Dennoch zeigt die Altersverteilung, die Verteilung der Längs- und Querschnittssymptomatik in der schizophrenen Kerngruppe, als auch bei den Legierungspsychosen, den Manisch-Depressiven und den nicht-psychotischen Kontrollpersonen eine repräsentative Auswahl an.

Die Stoffwechseluntersuchung zeigt in ihrer Kombination zwischen physiologischer und biochemischer Methodik eine differente Regulation des Kohlehydrat- und Phosphatstoffwechsels bei Schizophrenen und „Nicht-Schizophrenen“ an. Wir finden in unseren Untersuchungen keinerlei Stütze für die Annahme einer Einheitspsychose. Wir sehen im Gegenteil einen klaren Unterschied zwischen Manisch-Depressiven und Schizophrenen. Das Krankengut der Legierungspsychosen hat an anderer Stelle eine eingehende Besprechung erfahren [5].

Bei Beurteilung von zwei biochemischen Parametern (Faktor A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub>) ergibt sich eine sehr hohe Konkordanz zwischen dem Ergebnis der Stoffwechseluntersuchung und der unabhängig davon gewonnenen klinischen Diagnose. Dabei ist die Übereinstimmung in der Kerngruppe der Schizophrenie, unabhängig vom Längsschnittverlauf, von der Krankheitsdauer und vom Defektniveau eine besonders gute (90<sup>0</sup>/<sub>0</sub>), während bei den Legierungspsychosen etwa 30<sup>0</sup>/<sub>0</sub> falsche Stoffwechselresultate gegenüber der klinischen Diagnostik aufscheinen.

19<sup>0</sup>/<sub>0</sub> positive Stoffwechselbefunde in der Kontrollgruppe von 148 „Nicht-Schizophrenen“ könnten in Zusammenhang gebracht werden mit der von Humangenetikern in letzter Zeit berechneten Genhäufigkeit für den Morbus Schizophrenie (Heterozygote).

Daß es sich um die Erfassung des *Genotypus* und nicht um den Phänotypus oder um Krankheitsfolgen uncharakteristischer Art handelt, wird durch die Untersuchung der *Eltern manifest Schizophrener* nahegelegt. In dieser Gruppe von 60 Eltern manifest Schizophrener war keine sichere manifeste Psychose feststellbar. Trotzdem war Faktor A in 75<sup>0</sup>/<sub>0</sub> positiv. Bei 21 Geschwistern manifest Schizophrener — ihrerseits wieder psychisch gesund — war Faktor A nur in 38<sup>0</sup>/<sub>0</sub> der Fälle positiv. Heterozygote dürften damit in der Gruppe der Geschwister doppelt so häufig als

in einer „Kontrollgruppe“, jedoch wesentlich seltener als in der Elterngruppe vorhanden sein.

Selbstverständlich ist bei unserer Kontrollgruppe zu bedenken, daß es sich um psychisch auffällige Personen und nicht um gesunde handelt.

Welche Stoffwechselbedingungen dem Faktor A zugrunde liegen, ist derzeit nicht mit Sicherheit zu sagen. Wir wollten nur die experimentell gewonnenen Ergebnisse von Stoffwechseluntersuchungen der klinischen Diagnostik gegenüberstellen.

Die Verteilung von dRHDPS in den einzelnen Diagnosegruppen zeigt in der Gesamtgruppe der Schizophrenen und der Kontrollpersonen keine wesentlichen Unterschiede (57 bzw. 50% Häufigkeit). Wir glauben auch nicht, daß hier eine direkte Beziehung mit der Diagnose Schizophrenie oder dem Morbus besteht. Bei der Unterteilung in bestimmte Längsschnittverläufe der schizophrenen Psychose zeigt sich der Faktor S sehr selten bei den Katatonen und eher häufiger bei den prozeßhaften Verläufen. Es wäre durchaus denkbar, daß der Längsschnittverlauf durch jenen Faktor mitbestimmt wird. Stoffwechselmäßig liegt diesem Faktor ein verschiedenes Ausmaß der Beteiligung des Hexosemonophosphatshunts am Gesamtstoffwechsel unter den Untersuchungsbedingungen zugrunde. Dies wurde durch C-14-Isotopenuntersuchungen nahegelegt [22].

Im Sinne von CONRAD wurde auch die Konstitution als jene „Milieubedingung“ untersucht, in deren Rahmen es zur Manifestationsförderung oder zur Beeinflussung der Prognose schizophrener Verläufe kommen kann.

Wir konnten in unseren Familienuntersuchungen feststellen, daß der cycloiden Persönlichkeitsstruktur unter sonst manifestationsfördernden Bedingungen eine gewisse Schutzfunktion gegen die Manifestation der schizophrenen Psychosen nicht abzusprechen ist. Eindeutige Stoffwechselbedingungen für die Konstitution konnten wir nicht feststellen.

Da wir nachweisen konnten [22], daß eine Neurolepticatherapie gerade die akzidentellen oder pathoplastischen Faktoren, nicht jedoch den Faktor A abzuwandeln imstande ist, liegt eine gewisse Bedeutung für die Therapie gerade in der exakten Erforschung jener modifizierender Faktoren.

Nichtsdestoweniger möchten wir feststellen, daß auch auf dem Niveau der Stoffwechselregulationen eine Dynamik im Sinne eines Ineinandergreifens mehrerer Faktoren vorhanden ist. Wir sehen jenen Stoffwechselfaktor (Faktor A) als biochemisches Korrelat für den Genotypus des Morbus Schizophrenie an. Er hält damit die Einheit des Morbus trotz aller Verschiedenheit der einzelnen Untergruppen hinsichtlich Querschnittssymptomatik und Längsschnittverlauf aufrecht. Er ist für den gesamten Morbus, der auch die Heterozygoten oder Anlageträger umfaßt, eine *Conditio sine qua non*.

Wir wissen jedoch, daß auch im Bereich der Stoffwechselregulation andere Faktoren im modifizierenden Sinne eingreifen. Diese sind für die Manifestationswahrscheinlichkeit bei gegebener Anlage und nach erfolgter Manifestation dann für den Längsschnittverlauf, für die Prognose und für das Ausmaß des Defektes verantwortlich.

Wir wollen jedoch nicht behaupten, daß nur hereditär begründete oder nur Stoffwechselfaktoren bei der Krankheit Schizophrenie eine Rolle spielen. Wir sahen bei der Erfassung des Persönlichkeitstyps, daß wir noch nicht oder überhaupt nie ein Stoffwechselkorrelat dafür werden finden können. Wir wissen, daß sicherlich eine Reihe von anderen Faktoren, auch zum Teil rein psychogenetische, an der Auslösung, am Längsschnittverlauf und an der sozialen Anpassung schizophrener Erkrankungen eine maßgebliche Rolle spielen.

Damit zeigt sich neben dem Faktor A, der die Einheit des Morbus Schizophrenie (alle Verlaufsformen in Quer- und Längsschnitt sowie Erbträger) als biochemisches Korrelat zum Genotypus konstituiert, einer der pathoplastischen Faktoren für differentiellen Längsschnittverlauf, für die Remissionsfähigkeit und damit für die Prognose schizophrener Erkrankungen. Es besteht ein dynamisches Gleichgewicht auch auf dem cellulären und subcellulären Niveau zwischen mehreren Faktoren, die jedoch für die Genetik des Morbus Schizophrenie ein verschiedenes Gewicht besitzen.

Damit ist nichts über andere Faktoren, z.B. auch über psychogenetische Faktoren bei dieser Erkrankung ausgesagt.

### Literatur

1. ALTSCHULE, M. D., D. H. HENNEMAN, P. D. HOLLIDAY, and R. M. GONCZ: Carbohydrate metabolism in brain disease. Arch. intern. Med. **99**, 22 (1957).
2. ARNOLD, O. H.: Untersuchungen zur Frage des Zusammenhanges zwischen Erlebnisvollzug und Kohlehydratstoffwechsel. Wien. Z. Nervenheilk. **10**, 85 (1954).
3. — Schizophrener Prozeß und schizophrene Symptomgesetze. Wien: Maudrich 1955.
4. — Der Beitrag biochemischer Untersuchungen zum Stellenwert schizophrener Symptomatik. Aus H. KRANZ u. K. HEINRICH (Ed.): Pharmakopsychiatrie und Psychopathologie, S. 159. Stuttgart: G. Thieme 1967.
5. — H. GASTAGER u. G. HOFMANN: Klinische, psychopathologische und biochemische Untersuchungen an Legierungspsychosen. Wien. Z. Nervenheilk. **22**, 301 (1965).
6. —, u. G. HOFMANN: Untersuchungen über Bernsteinsäureeffekte bei LSD 25-Vergiftungen und Schizophrenen. Wien. Z. Nervenheilk. **11**, 92 (1955).
7. — — Ergebnisse einer biochemischen Untersuchungsreihe der Schizophrenie und ihres Erbhintergrundes. Wien. klin. Wschr. **75**, 593 (1963).
8. — — Correlation between biochemical and clinical data in schizophrenics. Aus O. WALLAS (Ed.): Molecular basis of some aspects of mental activity, p. 397. London: Academic Press 1967.
9. BELLAK, L. (Ed.): Schizophrenia. New York: Logos Press 1958.

10. BENEDETTI, G., M. BLEULER, H. KIND u. F. MIELKE: Entwicklung der Schizophrenielehre seit 1941. Basel: B. Schwabe 1960.
11. CONRAD, K.: Der Konstitutionstyp als genetisches Problem. Berlin: Springer 1941.
12. FROHMAN, CH. E.: Biochemical studies of a serum factor in schizophrenia. Aus: Walaas, 1967.
13. GJESSING, R.: Beiträge zur Kenntnis der Pathophysiologie periodisch katonischer Zustände. Arch. Psychiat. Nervenkr. **108**, 525 (1939).
14. HEATH, R. G.: Schizophrenia: Biochemical and physiologic aberrations. Intern. J. Neuropsychiat. **2**, 597 (1966).
15. HEATH, R. G., S. MARTENS, B. E. LEACH, M. COHEN, and C. A. FEIGLEY: Behavioural changes in non-psychotic volunteers following the administration of taraxein, the substance obtained from serum of schizophrenic patients. Amer. J. Psychiat. **114**, 917 (1958).
16. HOFF, H., u. G. HOFMANN: Die Beziehungen zwischen Verlaufsform, Stoffwechselbefund und Therapie schizophrener Psychosen. Acta psychiat. scand. **41**, 286 (1965).
17. HOFFER, A.: Quantification of malaria. Intern. J. Neuropsychiat. **2**, 559 (1966).
18. HOFMANN, G.: Experimentelle Grundlagen der multifaktoriellen Genese der Schizophrenie. Wien: Springer 1963.
19. — Biochemische Forschungsrichtungen und ihr Aussagewert für die Klinik der Schizophrenie. Wien. Z. Nervenheilk. **24**, 85 (1966).
20. — Stoffwechseluntersuchungen zum Pathomechanismus des exogenen Reaktionstyps. Arzneimittel-Forsch. **16**, 229 (1966).
21. — Operationelle Denkmodelle in einer Stoffwechselforschung bei psychiatrischen Krankheitsgruppen. Wien. Z. Nervenheilk. **25**, 204 (1967).
22. — Die Regulation des Kohlehydratstoffwechsels im Ablauf einer depressiven Phase (MDK). Acta neuroveg. (Wien) **30**, 110 (1957).
23. —, and O. H. ARNOLD: Results of biochemical investigations in schizophrenics. Aus: O. WALAAS 1967.
24. JACKSON (Ed.): The etiology of schizophrenia. New York: Basic Books 1960.
25. KETY, S. S.: Biochemical theories of schizophrenia. Aus: JACKSON, D. D. (Ed.). (1960).
26. — Biochemical theories of schizophrenia. Intern. J. Neuropsychiat. **1**, 409 (1965).
27. LINGJAERDE, S.: Biochemical investigations in mental diseases. Oslo: Universitetsforlaget, Monographs on Medical Sciences 1966.
28. LOSOVSKI, D. B.: Biochemical theories of schizophrenia. Intern. J. Neuropsychiat. **1**, 438 (1965).
29. OERSTROEM, A., u. O. SKAUG: The isolation from the blood of chronic schizophrenic patients of compounds active in radioactive phosphate turnover. Acta psychiat. scand. **25**, 437 (1950).
30. RIEBELING, C.: Stoffwechselpathologie der Psychosen. Aus: Psychiatrie der Gegenwart, Bd. I, 1 B. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1964.
31. RICHTER, D.: Schizophrenia, somatic aspects. London: Pergamon 1957.
32. VARTANJAN, M. E.: zit. bei LOSOVSKI, D. B. (1965).
33. WAELSCH, H., u. H. WEIL-MALHERBE: Neurochemistry and psychiatry. Aus: Psychiatrie der Gegenwart, Bd. I, 1 B. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1964.
34. WALAAS, O (Ed.): Molecular basis of some aspects on mental activity. London: Academic Press 1967.

Prof. Dr. HANS HOFF  
 Psychiatr.-Neurologische Univ.-Klinik  
 A 1090 Wien (Österreich), Spitalgasse 23