

Psychiatrisch-Neurologische Universitätsklinik Wien
 (Vorstand: Prof. Dr. Hans Hoff)
 und Medizinisch-Chemisches Institut der Universität Wien
 (Vorstand: Prof. Dr. Franz Seelich)

Vergleichende biochemische Untersuchungen bei organischen Parkinsonsyndromen und medikamentösem Parkinsonoid

H. BRUCK; F. GERSTENBRAND; H. GNAD; E. GRÜNDIG
 und P. PROSENZ

I. Einleitung

Bald nach Einführung der Neuroleptika in die Therapie schizophrener Psychosen wurden medikamentös bedingte Störungen der extrapyramidalen Motorik beobachtet. Diese extrapyramidalen Syndrome sind im wesentlichen von der Dosis, der chemischen Konstitution, der Applikationsdauer, aber auch von der individuellen Bereitschaft, beziehungsweise «Systembereitschaft des Kranken» [1] abhängig. Die Störungen der Motorik können sowohl hyperkinetisch-dystone als auch hypokinetisch-hypertone bzw. kataleptische Charakteristika aufweisen. Auch epileptische Manifestationen vom Typus des Grand-mal sind wiederholt beschrieben worden. Die extrapyramidalen Störungen können wie beim organischen Parkinsonsyndrom durch Gabe von Anticholinergica unterdrückt werden.

In der von *Selbach* [2] als «trophotrope Auslenkungsphase» bezeichneten Initialphase der Behandlung treten zumeist hyperkinetisch-dystone Symptome auf. Grund dafür ist vielleicht eine Anlageschwäche des extrapyramidal motorischen Systems. Das eigentliche Parkinsonoid mit Hypo- oder Akinese ist für die zweite Behandlungsphase oder «Kurphase» charakteristisch. Von *Selbach* [2] wird die Möglichkeit diskutiert, daß die Symptomatik in dieser Behandlungsphase als gegenregulatorischer Versuch älterer extrapyramidaler Funktionssysteme beim Versagen jüngerer Systeme infolge einer cholinergischen Überbelastung (oder adrenergischen Erschöpfung) aufzufassen ist. Die biochemischen Befunde über die Dopaminverteilung im ZNS, die von *Hornykiewicz et al.* [3] erhoben werden konnten, wonach im Nucleus caudatus und Putamen phy-

siologischerweise hohe Depaminkonzentrationen vorliegen und beim Parkinsonismus diese Strukturen eine starke Verminderung an diesem Amin aufweisen, sprechen für diese Auffassung.

Im Rahmen von Blut- und Liquoruntersuchungen bei degenerativen Erkrankungen des Nervensystems konnten wir [4, 5] bereits früher zeigen, daß es bei den einzelnen Krankheiten zu spezifischen Abweichungen des Aminosäurespektrums im Liquor und auch zu Konzentrationsänderungen im Serum kommt. Auch für das organische Parkinsonsyndrom konnte unabhängig von der Ätiologie ein charakteristisches Verhalten der Aminosäuren beschrieben werden.*

Auf Grund der klinischen Ähnlichkeit medikamentös bedingter extrapyramidaler Störungen mit dem organischen Parkinsonsyndrom interessierte uns auch bei ersteren das Verhalten der Aminosäuren in Liquor und Serum. Die Untersuchungen wurden jetzt auch durch die quantitative Bestimmung einiger Ketosäuren und der Aktivitätsbestimmung von GOT und GPT ergänzt.

II. Patientenauswahl

Insgesamt wurden 19 Patienten mit Parkinsonsyndromen genuiner, post-encephalitischer und arteriosklerotischer Ätiologie und 7 Patienten mit extrapyramidalen motorischen Störungen medikamentöser Verursachung untersucht. Bei den 7 Fällen handelte es sich um chronische schizophrene Psychosen. Einige Patienten wurden wiederholt untersucht und zwar zu Beginn der neuroleptischen Behandlung und damit der extrapyramidal-motorischen Begleiterscheinungen und nach Abklingen derselben. Bei allen Patienten waren Störungen der Motorik klinisch nachweisbar, allerdings in quantitativ stark wechselnder Ausprägung. Fünfmal überwogen hypo- bis akinetische Symptome, zweimal lag ein hyperkinetisch-dystones Zustandsbild vor. 4 Patienten standen unter Majepil® – je 1 Fall unter Haloperidol® –, Largactil® – und Decentanmedikation®. Es handelte sich ausschließlich um jüngere Personen.

III. Methodik

Die Konzentrationsbestimmung der Aminosäure erfolgte papierchromatographisch nach einer früher beschriebenen Methode [5]. Die Aktivität der Transaminasen wurde mit Hilfe des Farbtestes der Fa. Boehringer durchgeführt, der Gehalt an Ketosäuren wurde enzymatisch (Testpackungen der Fa. Boehringer) ermittelt [7]. Zur Überprüfung der Signifikanz der Ergebnisse diente der t-Test.

IV. Ergebnisse und Diskussion

Wie schon früher berichtet [4], konnten bei Fällen von organischem Parkinsonsyndrom charakteristische Veränderungen des Li-

* Der Firma Hoffmann-La Roche sei herzlich für die Forschungsbeihilfe gedankt.

quor-Aminosäurespiegels gefunden werden. Einer starken Abnahme der Glutaminsäurekonzentration entsprach eine Zunahme des Gehaltes an den Aminosäuren der «Seringruppe»: Serin, Threonin, Glykokoll, Cystein und Methionin. Die Alaninkonzentration scheint möglicherweise ebenfalls höher zu sein, jedoch ist dieser Befund statistisch nicht signifikant.

Da Ketosäuren Ausgangsmaterial für die Synthese zahlreicher Aminosäuren darstellen, wurden auch die Konzentrationen von BTS, OES und KGS in Liquor und Serum überprüft. Bei gesunden Probanden fanden wir stets die Konzentrationen an BTS in Liquor und Serum etwa gleich, die von KGS und OES im Liquor 25–50 % niedriger als im Serum. Während nun im *Serum* Parkinsonkranker die Konzentrationen der BTS stark streuen, tritt KGS vermehrt auf ($0,05 > P > 0,02$), OES ist normal. Im *Liquor* ist nur der BTS-Gehalt beim Parkinsonsyndrom deutlich erniedrigt ($P > 0,01$), OES ist normal, KGS scheint wieder leicht erhöht zu sein ($P > 0,2$). Hierzu ist folgendes zu bemerken: Alle bisher erwähnten Befunde bezüglich der Abweichung von Metabolitkonzentrationen beim Parkinsonsyndrom konnten nur im Liquor aufgefunden werden, die Serumspiegel waren durchwegs normal – das gilt auch für die im folgenden zu besprechenden Transaminaseaktivitäten. Allein die KGS-Konzentration ist bei zahlreichen Parkinsonkranken im *Serum* deutlich erhöht und es findet sich nur eine schwach ausgeprägte Parallele hierzu im *Liquor*. Die Ursache dafür muß demnach eine grundsätzlich andere sein; die schwache Konzentrationserhöhung der KGS im Liquor dürfte darauf zurückzuführen sein, daß diese Ketosäure die «Blut-Hirn», bzw. «Blut-Liquor»schranke ungehindert passieren kann und wegen des hohen Serumspiegels vermehrt in den Liquor gelangt [8].

Die Überprüfung der Transaminaseaktivität zeigt, daß GOT und GPT im Serum Parkinsonkranker normal ist. Während wir noch kürzlich der Meinung waren [9], daß die GPT-Werte im Liquor bei Parkinsonismus normal seien, bzw. an der oberen Grenze der Norm liegen, zeichnet sich nun nach Untersuchung einer größeren Fallzahl ab, daß höhere Werte doch überwiegen und eine Erhöhung ins Auge zu fassen ist ($0,05 > P > 0,02$). Fanden wir früher GOT beim Parkinsonsyndrom in 3 von 8 Fällen erhöht [9], hat sich diese Relation nunmehr zugunsten der Zahl der Patienten (8 von 12 Fällen), deren GOT-Aktivität im Serum gegenüber Kontrollen angestiegen ist, verschoben (siehe Tabelle I).

Tabelle I. Vergleich der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis bei Gesunden, Parkinsonkranken und Patienten mit medikamentös induziertem Parkinsonsyndrom

	10 gesunde Probanden		19 Fälle mit organisch bedingtem Parkinsonsyndrom		7 Fälle mit medikamentös induziertem Parkinsonsyndrom		Wahrscheinlichkeit
	Streuungsbereich (in mg%)	Arithmetischer Mittelwert X	Streuungsbereich (in mg%)	Arithmetischer Mittelwert X	Streuungsbereich (in mg%)	Arithmetischer Mittelwert X	
Gesamt-Aminosäuregehalt	7,0-21,8	11,0	4,5-25,1	11,9	3,6-26,1	11,8	
Glutaminsäure	0,48-1,32	0,90	0-0,35	0,10	0,23-0,06	0,46	$P > 0,001$
Scrin	0,18-0,46	0,36	0,23-2,80	0,79	0,39-1,13	0,80	$P = 0,1$
Threonin	0,10-0,33	0,21	0,08-1,82	0,56	0,34-1,72	0,87	$P < 0,01$
Glykokoll	0,17-0,67	0,32	0,28-1,60	0,62	0,38-0,62	0,40	$P > 0,01$
Cystein	0,07-0,40	0,19	0,14-1,60	0,47	0,06-0,52	0,21	$P = 0,02$
Methionin	0,01-0,12	0,07	0,04-0,33	0,16	0,06-0,55	0,31	$0,05 < P < 0,02$
Pyruvat	0,35-0,66	0,53	0,04-0,61	0,32	0,01-0,07	0,05	$P > 0,01$
α -Ketoglutarat	0,03-0,15	0,07	0,04-0,19	0,09	0,03-0,07	0,05	
Oxalacetat	0,02-0,19	0,08	0,04-0,09	0,07	6,5-55,8	16,0	$0,2 < P < 0,1$
GOT (mE/ml)	4,1-12,0	8,9	4,5-56,2	24,4	0,9-6,0	2,6	$0,05 < P < 0,02$
GPT (mE/ml)	0,1-2,6	0,8	0,05-5,0	1,40			

Weiteres Ziel dieser Arbeit war, wie eingangs erläutert, zu untersuchen, ob das medikamentöse Parkinsonoid neben den klinischen Symptomen auch bezüglich der von uns festgestellten Stoffwechselanomalien mit dem organisch bedingten Parkinsonsyndrom übereinstimmt. Wie Tabelle I zeigt, ist diese Frage zu bejahen. Die einzige Ausnahme bildet die Ketoglutarsäurekonzentration in Serum und Liquor. Sie entspricht der der gesunden Probanden, ein weiterer Hinweis darauf, daß die Erhöhung des KGS-Spiegels mit den übrigen Stoffwechselanomalien nicht in ursächlichem Zusammenhang steht.

Diese Verschiebung der Aminosäure- bzw. BTS-Konzentration bei medikamentösem Parkinsonsyndrom ist reversibel; d. h. mit Ausnahme der niedrigen Glutaminsäurekonzentration stellt sich nach dem Abklingen der klinischen Symptome wieder eine normale Liquorzusammensetzung ein (Tabelle II).

Tabelle II. Konzentrationen einiger Transaminasen, Ketosäuren und Aminosäuren am Höhepunkt des medikamentösen Parkinsonoids und nach Abklingen desselben

	Höhepunkt d. PS	nach Abklingen d. PS
GOT	55,5 mE/ml	5,5 mE/ml
GPT	0,9 mE/ml	1,2 mE/ml
BTS	0,06 mg %	0,45 mg %
Glu	0	0,20 mg %
Ser	0,45 mg %	0,34 mg %
Thr	0,66 mg %	0,29 mg %
Gly	0,46 mg %	0,36 mg %
Cys	0,38 mg %	0,24 mg %
Met	0,19 mg %	0,05 mg %

Die Untersuchung spricht auch dafür, daß die beschriebenen Liquorveränderungen bereits sehr rasch nach Einsetzen der neuroleptischen Behandlung auftreten. Sie sind bei hyperkinetischen und akinetischen Störungen der Motorik analog. Dies stimmt mit Befunden überein, die wir bei einigen Fällen von Chorea Huntington und Athetose erheben konnten [5]. Es scheint demnach die Änderung des Aminosäurespiegels im Liquor sowie die Veränderung der unabhängig von der Ätiologie und auch unabhängig vom organischen oder funktionellen bzw. pharmakogenen Charakter dieser Störungen in gleicher Weise zu erfolgen.

Zusammenfassung

1. Organisch bedingtes Parkinsonsyndrom und medikamentös induziertes Parkinsonsyndrom zeigen neben ähnlichen klinischen Symptomen auch bestimmte gleiche Stoffwechselanomalien; diese sind ausschließlich im Liquor cerebrospinalis zu beobachten, nicht aber im Serum:

a) Die Glutaminsäurekonzentration ist erniedrigt, dafür ist der Gehalt des Liquors an Serin, Threonin, Glykokoll, Cystein und Methionin höher;

b) der Brenztraubensäurespiegel liegt tiefer;

c) die Aktivität der Transaminasen GOT und GPT ist erhöht.

2. Bei organisch bedingtem Parkinsonsyndrom, nicht aber bei medikamentösem, liegt der Ketoglutarsäurespiegel des Serums höher als normal, ein Effekt, der sich im Liquor nur schwach widerspiegelt.

3. Die Stoffwechseleränderungen beim medikamentösen Parkinsonsyndrom sind reversibel.

Summary

1. Parkinsonism of organic origin and Parkinsonian syndromes pharmacologically induced show, along with similar clinical symptoms, certain similar metabolic anomalies. These are found only in the C.S.F. but not in the blood serum:

a) The concentration of glutamic acid is lowered, but the C.F.S. has a higher content of serin, threonin, glycocoll, cystein and methionin.

b) The pyro-acid level is lower.

c) There is a greater activity of the transaminases GOT and GPT.

2. In the Parkinsonism of organic origin but not in that which is pharmacologically induced, the keto-glutaic acid of the serum is higher than normal, an effect which is only slightly reflected in the C.F.S.

3. The metabolic changes in the pharmacologically induced Parkinsonism are reversible.

Résumé

1. Les syndromes parkinsonniens d'origine organique et les syndromes parkinsonniens provoqués par médicaments présentent, à côté de symptômes cliniques semblables, également une certaine analogie dans un nombre déterminé de troubles du métabolisme; ces

troubles s'observent exclusivement dans le liquide céphalo-rachidien et non dans le sérum :

a) La concentration en acide glutamique est diminuée, par contre le contenu du liquide céphalo-rachidien en Serin, Threonin, Glykoll, Cystein et Methionin est plus élevé;

b) Le BTS est plus bas;

c) L'activité des transaminases GOT et GPT est augmentée.

2. Chez les syndromes parkinsonniens d'origine organique à la différence des syndromes parkinsonniens d'origine médicamenteuse, le taux des acides keto-glutamiques du serum est plus élevé que la norme: il s'agit là d'une constatation qui n'est que peu évidente dans le liquide céphalo-rachidien.

3. Les changements métaboliques dans les syndromes parkinsonniens d'origine médicamenteuse sont réversibles.

LITERATUR

1. *Helmchen, H. und Hippus, H.: Kranz und Heinrich; in Neuroleptie und Schizophrenie (Thieme, Stuttgart 1962).*
2. *Selbach, H.: Über regulationsdynamische Wirkungsgrundlagen der Psychopharmaka in anthropologischen und naturwissenschaftlichen Grundlagen der Pharmako-Psychiatrie (Thieme, Stuttgart 1963).*
3. *Hornykiewicz, O. und Birkmayer, W.: Der L3, 4-Dioxyphenylalanin (= Dopa)-Effekt bei der Parkinson-Akinese. Wien. klin. Wschr. 73: 787-788 (1961).*
4. *Bruck, J.; Gerstenbrand, F.; Gründig, E. und Teufelmayer, R.: Über Ergebnisse von Liquoranalysen beim Parkinsonsyndrom. Acta neuropath. 3: 638 (1964).*
5. *Gründig, E.: Über die Aminosäurezusammensetzung des Liquor cerebrospinalis. Wien. klin. Wschr. 77: 246-254 (1965).*
7. *Gründig, E.: Trennungsgang zur quantitativen Bestimmung von Keto- und Aminosäuren in kleinen Mengen des Liquor cerebrospinalis. Clin. chim. Acta 7: 498-505 (1962).*
8. *Gründig, E. und Bretschneider, R.: Über den Stoffwechsel der Glutaminsäure. Wien. klin. Wschr. [im Druck].*
9. *Bruck, J.; Gerstenbrand, F.; Gründig, E. und Prosenz, P.: Symposium über den Liquor cerebrospinalis. Wien. Z. Nervenhlk., Suppl. 1: 1-53 (Janner, Wien 1965).*

Adresse der Autoren: Dr. H. Bruck, Dr. F. Gerstenbrand und Dr. P. Prosenz, Neurologische Universitätsklinik, Spitalgasse 23; Dr. H. Gnad und Dr. E. Gründig, Medizinisch-Chemisches Institut der Universität, Währingerstraße 10, Wien 9 (Österreich)