



Sonderdruck aus:

» ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG «

» DRUG RESEARCH «

Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) **19**, 425—426 (1969)

Editio Cantor KG /Aulendorf i. Württ.

*Aus der Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik Wien (Vorstand: Professor Dr. H. Hoff)
und dem Medizinisch-Chemischen Institut der Universität Wien (Vorstand: Professor Dr. Franz Seelich)*

Untersuchungen der Aminosäuren im Liquor bei Therapie mit hohen Dosen von Neuroleptica

Von J. Bruck, F. Gerstenbrand, E. Gründig und P. Prosenz

Die Begleiterscheinungen einer Behandlung mit hohen Dosen von Neuroleptica, nämlich das hyperkinetisch-dystone Syndrom sowie das hypokinetische, parkinsonähnliche Bild sind gut bekannt. Sie können den einzelnen Phasen der Kur mit Neuroleptica zeitlich zugeordnet werden. Diese Nebenwirkungen sind reversibel; nur in sehr seltenen Fällen kommt es zu einem persistierenden extrapyramidalen Syndrom. Im Anschluß an die hypokinetische, parkinsonähnliche Phase kann es in Einzelfällen bei hoher Dosierung der Neuroleptica zu einem akinetischen Mutismus kommen, der sowohl in den Störungen der Motorik als auch in der Psychopathologie eine Ähnlichkeit mit dem apallischen Syndrom besitzt.

Als Ausgangspunkt der Störphänomene, die sich als die oben beschriebenen klinischen Bilder im Laufe einer Behandlung mit Neuroleptica manifestieren, ist der Brennpunkt motorischer, vornehmlich extrapyramidaler Funktionen, emotioneller Einflüsse und der Bewußtseinslage, nämlich der Hirnstamm anzunehmen.

Werden der hyperkinetischen Phase eine medikamentöse Beeinflussung des Neostriatums und der hypokinetischen, parkinsonähnlichen Phase eine solche des Palaeostriatums zugeschrieben, so müßte dem reversiblen Decerebrationszustand mit der Symptomatik eines apallischen Syndroms eine Blockierung reticulärer Hirnstammformationen und ihrer corticalen Verbindungen zugrunde liegen.

Morphologische Untersuchungen von Spirtes u. Guth im Tierversuch sowie von Liebaldt bei einem Suicid mit Chlorprothixen vermögen diese Annahme bis zu einem gewissen Grad zu unterstützen.

Nachdem an der Universitätsnervenklinik und dem Medizinisch-Chemischen Institut der Universität Wien schon seit längerer Zeit das Verhalten der Aminosäuren sowie einiger Ketosäuren und Transaminasen im Liquor bei extrapyramidalen Syndromen untersucht worden war (Bruck, Gerstenbrand, Gründig u. Prosenz, dort auch weitere Literaturangaben) erschien es interessant, diesbezügliche Vergleiche zwischen dem organischen Parkinson-Syndrom und dem medikamentösen Parkinsonoid anzustellen.

Aus Tab. 1 ist zu entnehmen, daß einige Aminosäuren, Pyruvat und GPT, beim Parkinson-Syndrom signifikante Änderungen gegenüber den Normalwerten aufweisen. Beim medikamentös induzierten Parkinson-Syndrom — hochdosierte Verabreichung von Majeptil, Haloperidol, Largactil und Decentan — sind es genau

die gleichen Substanzen, die um praktisch dieselben Werte verändert sind.

Diese Verschiebung der Aminosäure- bzw. Brenztraubensäure-Konzentrationen beim medikamentösen Parkinson-Syndrom ist reversibel; d. h. mit Ausnahme der noch durch längere Zeit erniedrigten Glutaminsäurekonzentration stellt sich nach dem Abklingen der klinischen Symptome wieder eine normale Liquorzusammensetzung ein. Leider hatten wir noch nicht die Gelegenheit, eine Längsschnittuntersuchung der Liquorzusammensetzung bei einem persistierenden extrapyramidalen Syndrom durchzuführen.

Diese bald nach Einsetzen der neuroleptischen Behandlung auftretenden Liquorveränderungen sind sowohl bei der hyperkinetischen als auch akinetischen Störungsphase der Motorik identisch. Beim Umschlagen der hyperkinetischen Turbulenzphase in das hypokinetische Parkinsonoid ändern sich die Werte dieser Konzentrationsverschiebungen nicht.

Dies stimmt mit Befunden überein, die wir bei einigen Fällen von Chorea Huntington und Athetose erheben konnten. Diese Patienten mit organisch bedingten, rein hyperkinetischen Erkrankungen wiesen die gleichen Konzentrationsverschiebungen im Liquor wie die Parkinson-Patienten auf.

Es scheint demnach die Änderung des Aminosäurespiegels, des Pyruvats und der GPT im Liquor unabhängig vom organischen oder funktionellen bzw. pharmakogenen Charakter dieser Störungen in gleicher Weise zu erfolgen.

Diese kurz skizzierten Analogieschlüsse und Untersuchungsergebnisse weisen so wie viele andere Untersuchungen darauf hin, daß der Angriffspunkt der Neuroleptica auf der Hirnstammebene, und zwar an Funktionssystemen der extrapyramidalen Motorik der reticulären Substanz und ihren ascendierenden Projektionen zu suchen sein wird.

Unser Wissen über den Zusammenhang zwischen den nachweisbaren Veränderungen des Aminosäure- und Monoamingehaltes dieser Formationen (Birkmayer, Hornkiewicz u. Mitarb.) bzw. deren Reflexion im Liquor und den klinisch faßbaren Störungen der Motorik konnte zweifelsohne erweitert werden. Wie jedoch diese biochemischen Tatsachen mit der Wirkung der Neuroleptica auf psychopathologische Phänomene zusammenhängen, ist noch weitgehend unklar.

Tal. 1: Vergleich der Zusammensetzung des Liquor cerebrosinalis bei Gesunden, Parkinsonkranken und Patienten mit medikamentös induziertem Parkinsonsyndrom. Aus: Vergleichende biochemische Untersuchungen bei organischen Parkinsonsyndromen und medikamentösem Parkinsonoid. Psychiat. Neurol. Basel 154, 81—87 (1966).

	10 gesunde Probanden		10 Fälle mit organisch bedingtem Parkinsonsyndrom				7 Fälle mit medikamentös induziertem Parkinsonsyndrom			
	Streuungsbereich (in mg%)	Arithmetischer Mittelwert \bar{x}	Streuungsbereich (in mg%)	Arithmetischer Mittelwert \bar{x}	Werte höher ↑ oder mit Kontrollwert identisch ○	Wahrscheinlichkeit	Streuungsbereich (in mg%)	Arithmetischer Mittelwert \bar{x}	Werte höher ↑ oder mit Kontrollwert identisch ○	Wahrscheinlichkeit
Gesamt-Aminosäuregehalt	7,0—21,8	11,0	4,5—25,1	11,9	○		3,6—26,1	11,8	○	
Glutaminsäure	0,48—1,52	0,90	0—0,55	0,10	↓	P = 0,001	○	○	↓	P ≧ 0,001
Serin	0,18—0,46	0,36	0,23—2,80	0,79	(↑)	0,2 > P > 0,1	0,23—0,06	0,46	(↑)	P = 0,1
Threonin	0,10—0,35	0,21	0,08—1,82	0,56	(↑)	0,2 > P > 0,1	0,59—1,15	0,80	↑	P ≧ 0,01
Glykokoll	0,17—0,67	0,32	0,28—1,60	0,62	↑	0,1 > P > 0,05	0,34—1,72	0,87	↑	P > 0,01
Cystein	0,07—0,40	0,19	0,14—1,60	0,47	↑	0,05 > P > 0,02	0,58—0,62	0,40	↑	P = 0,02
Methionin	0,01—0,12	0,07	0,04—0,55	0,16	↑	0,05 > P > 0,02	0,06—0,52	0,21	↑	0,05 > P > 0,02
Pyruvat	0,35—0,66	0,53	0,04—0,61	0,32	↓	P ≧ 0,01	0,06—0,55	0,51	↓	P > 0,01
α-Ketoglutarat	0,05—0,15	0,07	0,04—0,19	0,09	○		0,01—0,07	0,05	○	
Oxalacetat	0,02—0,19	0,08	0,04—0,09	0,07	○		0,05—0,07	0,05	○	
GOT (mE/ml)	4,1—12,0	8,9	4,5—56,2	24,4	(↑)	P = 0,02	6,5—55,8	16,0	(↑)	0,2 > P > 0,02
GPT (mE/ml)	0,1—2,6	0,8	0,05—5,0	1,40	↑	0,05 > P > 0,02	0,9—6,0	2,6	↑	0,05 > P > 0,02

Zusammenfassung

Die klinischen Bilder, die als Nebenerscheinungen bei hochdosierter Therapie mit Neuroleptica auftreten können, werden beschrieben. Ein seltenes als akinetischer Mutismus bezeichnetes Stadium wird in Analogie zum apallischen Syndrom gesetzt. Verschiedene Hirnstammstrukturen, und zwar extrapyramidale und reticuläre Formationen, werden in Beziehung zu den klinischen Bildern gesetzt. Über eigene Untersuchungen des Gehaltes des Liquors an Aminosäuren, einigen Ketosäuren und Transaminasen beim Parkinson-Syndrom und beim medikamentösen Parkinsonoid wird berichtet. Eine Übereinstimmung der Konzentrationsverschiebungen in beiden Fällen wird festgestellt. Diese Verschiebungen bleiben sowohl bei hyperkinetischen als auch hypokinetischen Störphänomenen gleich.

Summary

Studies on Amino Acids in the Liquor during Therapy with Large Doses of Neuroleptic Drugs

The clinical pictures that may occur as side effects during therapy with large doses of neuroleptic drugs

are described. A rarely seen state called akinetic mutism is set in analogy to the apallie syndrome. Various brain stem structures, extrapyramidal and reticular formations, are considered in relation with the clinical pictures. Own studies on the content of amino acids, some keto-acids, and transaminases in the liquor during Parkinson syndrome and drug-induced parkinsonoid are reported. It is stated that the changes in concentration run parallel in both cases. These changes remain the same both in hyperkinetic and hypokinetic phenomena.

Literatur

- Birkmayer, W. u. Hornykiewicz, O., Arch. Psychiat. (1964)
 Bruck, H., Gerstenbrand, F., Gründig, E. u. Prosenz, P., Fortschr. Neurol. Psychiatrie 12, 677—691 (1965)
 Lieballdt, G., Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 14, 596—598 (1964)
 Spirtes, M. A. u. Guth, P. S., Int. Rev. Neurobiol. 7, 251—278 (1964)

Für die Verf.: Dr. P. Prosenz, Psychiatrisch-Neurologische Universitäts-Klinik Wien, A-1090 Wien, Spitalgasse 23 (Österreich)