

Erste Erfahrungen mit einem Met-Enkephalin-Analogon in der Behandlung choreatischer Syndrome

F. Gerstenbrand und W. Poewe

Einleitung

Die Strukturaufklärung der beiden Pentapeptide Leucin-Enkephalin und Methionin-Enkephalin durch HUGHES und Mitarbeiter im Jahre 1975 (1) hat intensive Erforschungsmöglichkeiten ihrer pharmakologischen Eigenschaften und Verteilung im Gehirn geboten. Die höchsten Konzentrationen der Enkephaline konnten im Globus pallidus gefunden werden (2). Die immunhistochemische Anfärbung in diesem Kerngebiet entspricht Zellfortsätzen, deren zugehörige Zellkörper im Nucleus caudatus und Putamen lokalisiert sind (3). Die deutlich erniedrigten striatalen Enkephalin-Konzentrationen nach intrastriataler Kainsäure-Injektion bei der Ratte (4) sowie die erniedrigten Enkephalin-Konzentrationen im Globus pallidus von postmortem Gehirnen bei Chorea-Huntington-Patienten (5) weisen auf eine mögliche pathogenetische Rolle eines Enkephalin-Defizits im caudato-pallidalen System bei der Chorea-Huntington hin.

Die klinische Anwendung von Enkephalinen scheiterte bislang an den extrem kurzen Halbwertszeiten dieser Peptide. Durch ein synthetisches Met-Enkephalin-Analogon mit wesentlich verlängerter Halbwertszeit war es möglich, die Substanz bei extrapyramidalen Hyperkinesen anzuwenden.

Patientengut und Methodik

7 Patienten mit einem hyperkinetischen Syndrom, und zwar 4 mit einer Chorea Huntington (3 Männer und eine Frau) und 3 mit Dyskinesien (2 Patienten mit einer Tardive Dyskinesia, ein Mann, eine Frau; ein Mann mit postencephalitischer Dyskinesie) wurden mit dem Met-Enkephalin-Analogon (FK 33-824) behandelt.¹

Die Substanz wurde 6 Patienten in einer Tagesdosis von 100 mg peroral verabreicht, an 4 aufeinanderfolgenden Tagen. Der 7. Patient erhielt das Medikament intravenös in einer Tagesdosis von 5 mg.

Zur Erfassung der Wirkung wurden die Patienten mit einer Videokamera gefilmt, die Bewegungsstörungen durch Auszählen der Frequenz pro Minute der verschiedenen Unruhebewegungen analysiert.

Ergebnisse

Bei 3 der 4 Chorea-Huntington-Patienten konnte nach Applikation des Medikamentes eine signifikante Abnahme der Frequenz der groben oder der feinen Hyperkinesien, bei 2 Patienten beider Formen beobachtet werden (Abb. 1).

¹ Der Firma Sandoz, Basel, ist für die Überlassung des Präparates zu danken

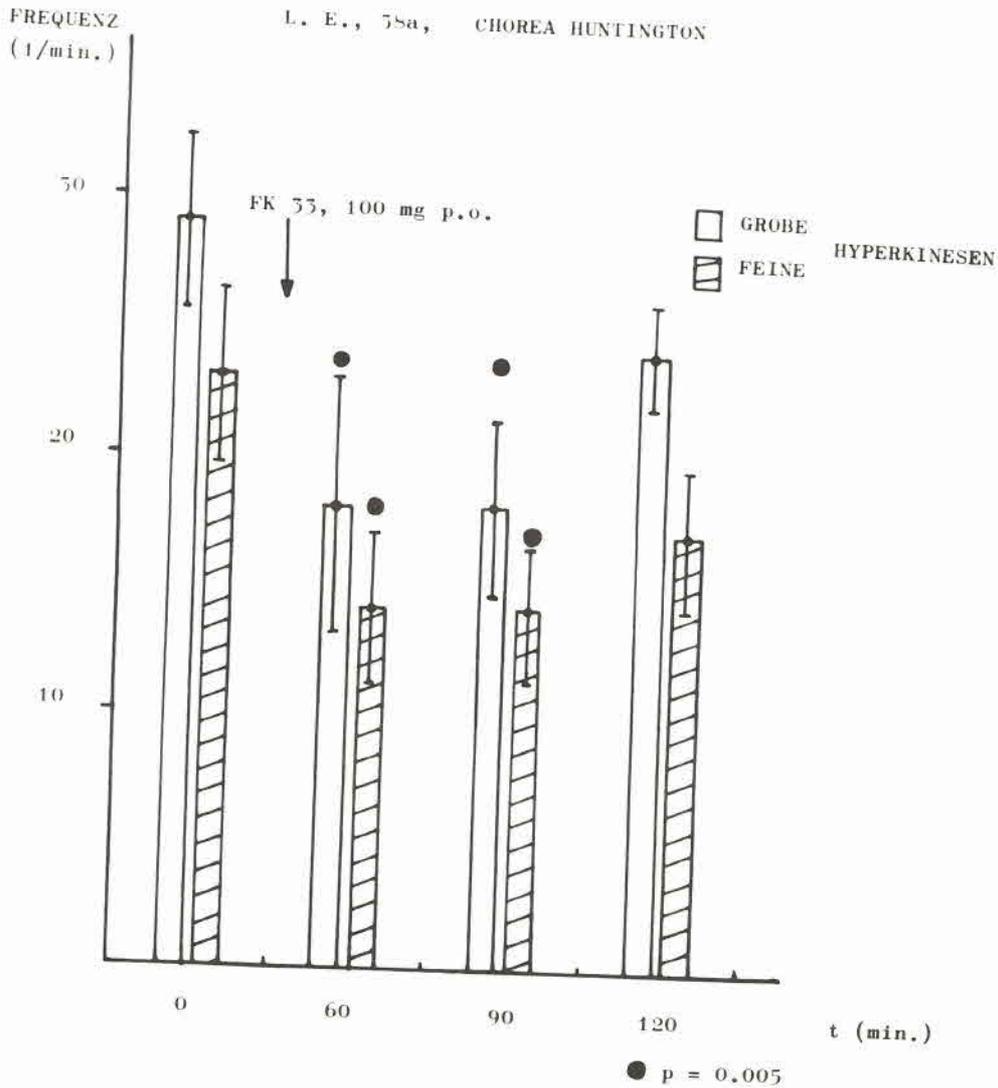


Abb. 1. Signifikante Abnahme der Frequenz der groben und feinen Hyperkinesen 60 und 90 Minuten nach peroraler Applikation von 100 mg FK 33-824 im Fall einer Chorea Huntington

Bei peroraler Applikation trat der Effekt nach einer Stunde ein und war über eine bis 2 Stunden nachweisbar, während nach intravenöser Gabe bereits nach 20 Minuten ein Effekt zu beobachten war. In einem Fall einer Chorea Huntington wurden keine Veränderungen der Hyperkinesen über 3 Stunden nach peroraler Verabreichung von 100 mg beobachtet. Bei diesem Patienten kam es jedoch zu einer signifikanten Abnahme der Basisfrequenz der groben Hyperkinesen am 4. Behandlungstag (Abb. 2).

Bei den Patienten mit Dyskinesien konnte kein Einfluß des Medikamentes auf die Bewegungsstörungen festgestellt werden.

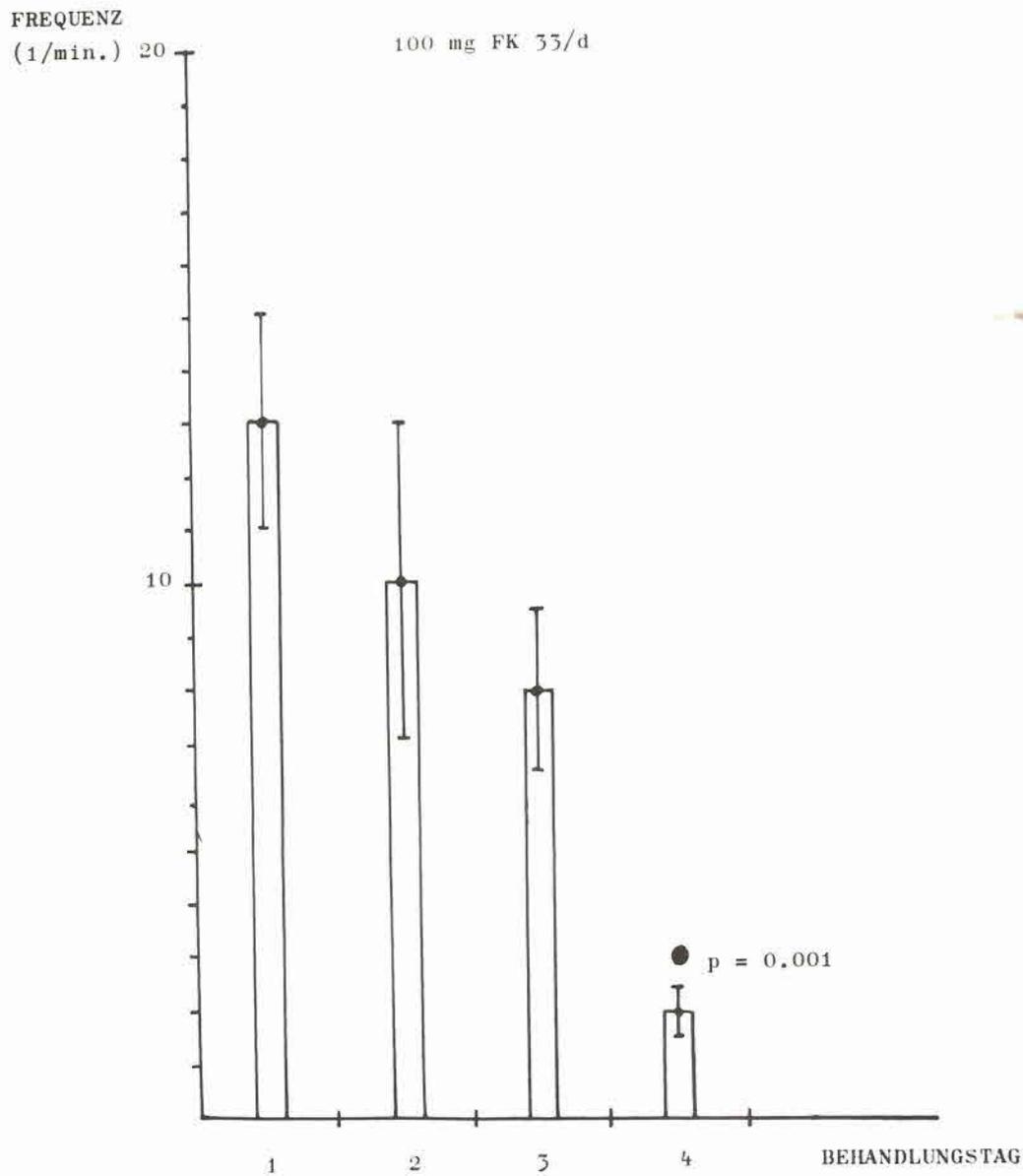


Abb. 2. Signifikante Abnahme der Basisfrequenz der groben Hyperkinesen, nach viertägiger Behandlung mit täglich 100 mg FK 33-824 per os bei einem Fall einer Chorea Huntington

Die Nebenerscheinungen waren durchwegs flüchtig. Es kam bei allen Patienten zu einer leichten Müdigkeit verbunden mit Schweregefühl der Glieder, ein Zustand, der eine Stunde nach der oralen Verabreichung

anhielt. Bei 5 Patienten trat eine halbe Stunde nach oraler Applikation eine vorübergehende Gesichtsrötung und Chemosis auf, die ebenfalls über eine Stunde anhielten. In 4 Fällen kam es nach peroraler Applikation zu leichter Übelkeit. Die Patientin, die die Substanz intravenös erhielt, zeigte eine über Stunden nach Verabreichung anhaltende Reizbarkeit.

Reizbarkeit wurde auch in einem Selbstversuch beobachtet (25-jähriger Arzt). Auf Entspannung und Ausgeglichenheit über 40 Minuten folgten innere Unruhe und Reizbarkeit, die ungefähr 17 Minuten anhielt. Die normale Motorik war ausgeglichener und zielsicherer. Die Ergebnisse der Flimmerverschmelzungsfrequenz waren besser. Vermehrte Diurese wurde beobachtet.

Die Routine-Laborwerte zeigten bei allen 7 Patienten keine signifikanten Veränderungen. Das gleiche gilt für Blutdruck und Puls. Der Serumspiegel von Prolactin stieg bei allen Patienten deutlich an, der des HGH gering.

Zusammenfassung

Zusammenfassend läßt sich nach den ersten Behandlungsergebnissen mit einem Met-Enkephalin-Analogon (FK 33-824) eine Wirksamkeit auf die Unruhebewegungen in Fällen einer Chorea Huntington feststellen. Bei Patienten mit Dyskinesien war keine Wirkung zu beobachten. Die Beeinflussung der Chorea-Hyperkinesen hielt über 1 1/2 Stunden an. Bemerkenswert ist die psychotrope Wirkung nach i.v. Applikation, die sowohl im Selbstversuch, als auch bei einer Chorea-Huntington-Patientin beobachtet wurde, ebenso der Anstieg von Prolaktin und HGH.

Literatur

1. Hughes J, Smith T, Morgan B, Fothergill L (1975) Purification and properties of enkephalin - the possible endogenous ligand for the morphine receptor. *Life Sci* 16: 1753-1758
2. Hong JS, Yang HYT, Fratta W, Costa E (1977) Determination of methionine enkephalin in discrete regions of rat brain. *Brain Res* 134: 383-386
3. Watson SJ, Akil H, Sullivan S, Barchas JD (1977) Immunocytochemical localization of methionine enkephalin. *Life Sci* 21: 733-738
4. Childers SR, Schwarz R, Coyle JT, Snyder SH (1978) Radioimmunoassay of enkephalins: levels of methionine- and leucine-enkephalin in morphine-dependent and kainic-acid lesioned rat brains. In: Costa E, Trabucchi M (eds) *Adv in Biochem Psychopharmacology*, Vol 18: The Endorphins. Raven Press, New York, p 161-173
5. Arregui A, Iversen LI, Spokes EGS, Emson PC (1979) Alterations in postmortem brain angiotensin converting enzyme activity and some neuropeptides in Huntington's disease. In: Chase TN et al. (eds) *Advances in Neurology*, Vol 23. Raven Press, New York, p 517-525

Sonderdruck aus

Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Band 1

Pathologische Erregbarkeit des Nervensystems und ihre Behandlung

Membranfunktion, Neurotransmitter und Hirnpeptide bei Epilepsien,
extrapyramidalmotorischen, neuromuskulären und neuroendokrinen Erkrankungen

Herausgegeben von H. G. Mertens und H. Przuntek

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1980
Printed in Germany. Nicht im Handel.



Springer-Verlag
Berlin Heidelberg New York