

Serumarginaseaktivität bei phasischen Psychosen

KATHARINA SZILAGYI

Forschungslaboratorium der Landesheilanstalt für Nerven und Geisteskrankheiten
Budapest, Ungarn

Eingegangen am 15. Mai 1971

Serum Arginase-Activity in Manic-Depressive Illness

Summary. Serum arginase activity has been determined in control subjects (healthy persons, patients suffering from neurological diseases) and psychotics of various diagnoses. The serum arginase activity of any type of depressive patient was significantly higher than the activity of the other groups. In manic-depressive illness, a phase-dependent change in serum arginase activity could be observed (normal in manic phases, higher in symptom free intervals, highest during depression).

Key-Words: Serum Arginase — Depression — Manic Depressive Illness — Phase Dependent Changes.

Zusammenfassung. Es wurde die Serumarginaseaktivität von Kontrollpersonen (gesunder Blutspender und an neurologischen Krankheiten leidender Patienten) und einer Anzahl an verschiedenen psychiatrischen Krankheiten leidenden Patienten bestimmt und festgestellt, daß diese bei Depressionen signifikant erhöht ist. Bei biphasischem Psychosenverlauf wurden phasenabhängige Veränderungen des Serumarginasespiegels beobachtet: Normale Werte in der Manie, höhere im Phasenintervall, höchste Aktivität in der Depression.

Schlüsselwörter: Serumarginase — Depression — Manisch-depressives Irresein — Phasenabhängige Enzymveränderungen.

Im Rahmen einer früheren Arbeit über die Arginaseaktivität des Liquors [16] haben wir zu Vergleichszwecken auch die Arginaseaktivität von Blutseren gesunder Kontrollpersonen bestimmt und einen Durchschnittswert von 5,3 E/L¹ mit einer die Streubreite des experimentellen Fehlers wesentlich übersteigenden Standardabweichung von 2,2 E/L erhalten. Weitere Untersuchungen wurden unter Einbeziehung verschiedener neuropsychiatrischer Patienten mit dem Ziel vorgenommen, einerseits festzustellen, ob eventuelle Zusammenhänge zwischen neuropsychiatrischen Krankheitsbildern und der Serumarginaseaktivität

¹ Die Einheit: E der Aktivität ist wie folgt definiert: die Enzymmenge, die bei einer Substratkonzentration von 0,06 molar, bei 37° C und bei einem pH-Wert von 9,5 in 1 min die Bildung von 1 μ Mol Harnstoff bewirkt.

bestehen, andererseits zu ermitteln, inwieweit die beobachteten Abweichungen auf zeitliche Schwankungen der Arginaseaktivität bei einer Person bzw. auf individuelle Unterschiede zurückzuführen sind.

In der vorliegenden Arbeit wird über Veränderungen der Serumarginaseaktivität bei an mono- und bipolaren phasischen Psychosen erkrankten Patienten berichtet. Bei einem Teil der Fälle wurden diese Untersuchungen auch auf die Serum-GOT-Aktivität ausgedehnt.

Methoden und Material

Die Serumarginaseaktivität wurde entsprechend der von Møllerup [10] angegebenen Methode durch photometrische Bestimmung des im Verlaufe einer 2stündigen Inkubation einer L-Argininlösung gebildeten Harnstoffs ermittelt. Serum-GOT-Aktivitätsbestimmungen wurden nach Reitmann u. Frenkel [12] mit standardisierten Chemikalien der Fa. Boehringer ausgeführt. Die Aktivität ist in Karmen-Einheiten angegeben.

Zur Untersuchung gelangten Seren von 28 stationär aufgenommenen Patienten mit mono- und bipolaren phasischen Psychosen (6 Fälle mit organischem Hintergrund, 7 endogene Formen, eine Involutionen-depression, 6 Mischpsychosen sowie eine reaktive, zwei neurotische und 6 symptomatische Depressionen), die therapeutisch Thymoleptica und/oder Li-Salze erhielten. Abgesehen von einigen depressiven Patienten, die erst nachträglich in die Untersuchungen einbezogen wurden und von denen nur ein einziges Mal Serum genommen wurde, ist die Bestimmung der Serumarginaseaktivität öfters (bis zu 14mal) wiederholt worden, und zwar zunächst unregelmäßig jeweils bei der Entnahme von Blut für vom klinischen Gesichtspunkt aus notwendige Untersuchungen (vorwiegend Kontrolluntersuchungen von mit Li-Salzen behandelten Patienten). Später wurde die Arginase bei einem Teil der Patienten zu ganz bestimmten, durch Stimmungsschwünge gekennzeichneten Zeitpunkten oder in regelmäßigen Zeitabständen von jeweils 1 Woche bestimmt.

Außerdem wurden Seren von an verschiedenen anderen Geisteskrankheiten leidenden Patienten untersucht.

Als *Kontrollen* dienten einerseits 27 von der Staatlichen Blutbank bezogene frische Seren gesunder Blutspender, andererseits insgesamt 23 Seren, die von an organischen neurologischen Krankheiten leidenden Patienten bis zu viermal in Zeitabständen von jeweils 1 Woche entnommen wurden.

Ergebnisse

Für die im weiteren als Kontrollgruppe I bezeichneten Seren von Blutspendern wurde eine mittlere Arginaseaktivität von $5,4 \text{ E/L}$ und eine *Standardabweichung* von $2,3 \text{ E/L}$ erhalten. Diese Werte sind etwas, aber nicht wesentlich höher als die von Møllerup [10] angegebenen. 9 Patienten der neurochirurgischen Abteilung bildeten eine weitere nicht-psychotische Kontrollgruppe II. Insgesamt 23 Bestimmungen ergaben für diese Gruppe einen *Mittelwert* von $6,0 \text{ E/L}$ und eine *Standardabweichung* von $3,1 \text{ E/L}$. Die beiden Kontrollgruppen unterscheiden sich hinsichtlich der Serumarginaseaktivität statistisch nicht signifikant voneinander.

Die Arginaseaktivität weist beträchtliche *zeitliche Schwankungen* auf, deren Ursache noch nicht erkannt werden konnte. Es bestehen aber auch

Tabelle 1

Entnahme	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3
1. Woche	2,2	6,6	4,6
2. Woche	1,9	6,6	4,5
3. Woche	3,9	7,0	3,3
4. Woche	7,1	14,4 ^a	7,7

^a Absolut höchster Wert beider Kontrollgruppen.

Tabelle 2

Diagnose	Anzahl der untersuchten Seren	Arginaseaktivität	
		E/L	S.D.
Kontrollgruppe I			
gesunde Blutspender	27	5,4	2,3
Kontrollgruppe II	23	6,0	3,1
Phasische Psychosen	165	7,8	4,5
Schizophrenie	30	7,3	4,4
Epilepsie	22	6,3	4,2
Atrophia cerebri	12	7,7	3,3
Vasculäre Erkrankungen	8	8,9	3,5
Psychopathie	7	6,5	3,4

eindeutig individuelle Unterschiede in den Mittelwerten von über längere Zeiträume hinweg vorgenommenen Bestimmungen. Die in Tab.1 angegebenen Arginaseaktivitäten der von 3 Patienten der Kontrollgruppe II in wöchentlichen Abständen entnommenen Seren vermitteln ein Bild über die Größe dieser Schwankungen bzw. individuellen Unterschiede.

In Tab.2 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Serum-arginaseaktivität der Kontrollgruppen und verschiedener diagnostischer Gruppen zusammengefaßt.

Eine statistische Analyse der in Tab.2 angeführten Werte ergibt, daß sich lediglich die Mittelwerte der sich aus phasischen Psychosen und vasculären Erkrankungen zusammensetzenden Gruppen signifikant von dem der Kontrollgruppe I unterscheiden.

Da bei der Gruppe mit vasculären Erkrankungen einerseits die Zahl der bisher untersuchten Fälle sehr gering ist, andererseits diese Gruppe vom diagnostischen Standpunkt aus als ziemlich heterogen betrachtet werden muß, kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht näher auf diese Erscheinung eingegangen werden.

Tabelle 3

Zustand	Arginaseaktivität			GOT-Aktivität		
	Fälle	E/L	S.D.	Fälle	KE	S.D.
Depressiv	47	10,1	5,0	21	18,0	13,7
Symptomfrei	47	8,1	4,1	36	16,5	13,5
Manisch	71	6,0	3,3	33	12,2	8,6

Bei den phasischen Psychosen fiel auf, daß hohe Aktivitäten in der überwiegenden Zahl der Fälle bei Depressionen zu beobachten waren. Es wurde deshalb eine weitere Unterteilung der Ergebnisse in drei Gruppen vorgenommen, für die der psychische Zustand der Patienten zum Zeitpunkt der Blutentnahme kennzeichnend ist. In Tab.3 sind die für die Serum-Arginase- und Serum-GOT-Aktivität erhaltenen Mittelwerte und Standardabweichungen zusammengefaßt.

Die Unterschiede der Arginaseaktivität zwischen der symptomfreien und manischen Gruppe sowie zwischen der depressiven und manischen Gruppe sind statistisch signifikant ($p < 0,002$ bzw. $p < 0,001$), nicht aber der zwischen der manischen und symptomfreien Gruppe ($0,05 > p > 0,02$). Die Verteilung der Einzelwerte der drei Gruppen ist in Form eines Punktdiagramms in Abb.1 dargestellt.

Bei der manischen Gruppe erhält man praktisch die gleichen Werte wie bei der Kontrollgruppe II. *Im symptomfreien Zustand* und — noch ausgeprägter — bei *depressiven* Patienten verschieben sich die Serumarginaseaktivitäten nach *höheren Werten* hin, ein gewisser Teil sogar in außerordentlich großem Maße. Bei mehreren Patienten wurden die Serumarginasebestimmungen über längere Zeiträume hinweg wöchentlich einmal wiederholt. Die Ergebnisse von vier dieser Fälle sind in den Diagrammen der Abb.2—5 wiedergegeben, aus denen ebenfalls deutlich ein paralleler Verlauf von Arginaseaktivität und psychischem Zustand hervorgeht.

Es soll an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß diese Arginaseaktivitätsveränderungen *unabhängig von der Medikation* sind.

Bei der Diskussion dieser Ergebnisse ist in Betracht zu ziehen, daß sich die Serumarginaseaktivität verhältnismäßig schnell ändern kann. Nach unseren Erfahrungen können ausgesprochen hohe Werte in 3—4 Tagen bis auf eine als normal anzusehende Restaktivität abklingen². Es ist deshalb durchaus möglich, daß die Serumarginaseaktivität nur in einer bestimmten Periode der depressiven Phase sehr stark erhöht ist, dieses

² Schimke [14] hat bei in vivo-Untersuchungen mit Isotopenmethoden für Rattenleber-Arginase eine biologische Halbwertszeit von etwa 4 Tagen festgestellt.

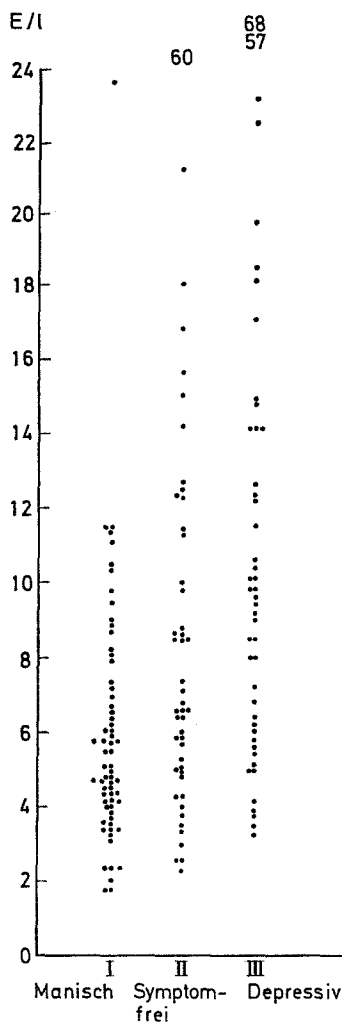


Abb. 1. Im manischen (I.), symptomfreien (II.) und depressiven (III.) Zustand gefundene Serummarginaseaktivitäten. Drei extrem große Werte sind zahlenmäßig angegeben

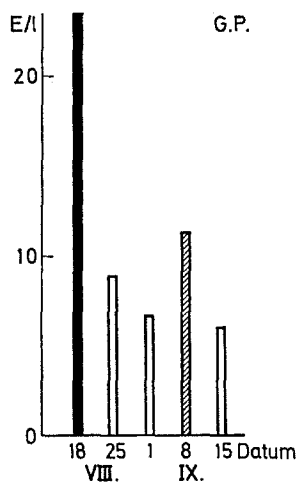


Abb. 3. Zeitverlauf der Serummarginaseaktivität und des psychischen Zustandes eines manisch-depressiven Patienten. Therapie: Tizercin (Metopromazin), Elenium (Chlordiazepoxid), Melipramin (Imipramin), Glutaminsäure. Kennzeichnung des psychischen Zustandes wie in Abb. 2

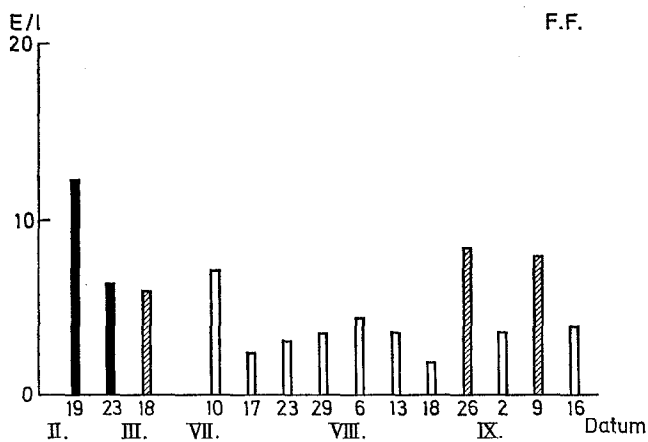


Abb. 2

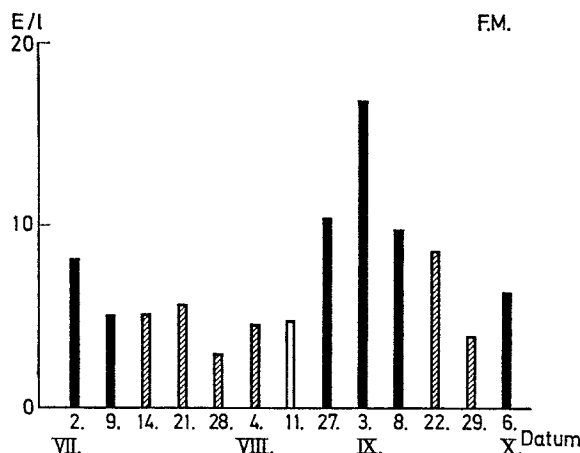


Abb. 4. Zeitverlauf der Serumarginaseaktivität und des psychischen Zustandes eines manisch-depressiven Patienten. Therapie: Lithium, Hibernal (Chlorpromazin), Pipolphen (Promethazin). Kennzeichnung des psychischen Zustandes wie in Abb. 2

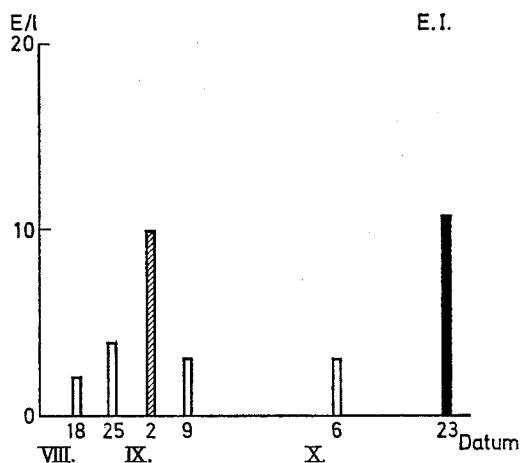


Abb. 5. Zeitverlauf der Serumarginaseaktivität und des psychischen Zustandes eines manisch-depressiven Patienten. Therapie: Tizercin (Metopromazin), Pipolphen (Promethazin), Frenolon. Kennzeichnung des psychischen Zustandes wie in Abb. 2

Abb. 2. Zeitverlauf der Serumarginaseaktivität und des psychischen Zustandes eines manisch-depressiven Patienten. Therapie: Lithium, Hibernal (Chlorpromazin), Pipolphen (Promethazin). Schwarze Säulen bei depressivem, schraffierte Säulen bei symptomfreiem und leere Säulen bei manischem Zustand

Maximum aber bei nur wöchentlicher Blutentnahme nicht immer erfaßt wird.

Die GOT-Aktivitäten liegen in allen Fällen im physiologischen Bereich (0—40 Karmen-Einheiten). Die sich bei einer Unterteilung nach dem psychischen Zustand ergebenden Mittelwerte unterscheiden sich voneinander nicht signifikant, zeigen jedoch bis zu einem gewissen Grade einen parallelen Verlauf mit der Arginaseaktivität (s. Tab.3). Andere Stoffwechseluntersuchungen wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht vorgenommen.

Diskussion

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten, zum größten Teil stationär behandelten Patienten wurden ständig beobachtet, um sie gemäß dem jeweiligen psychischen Zustand einer der drei Untergruppen (manisch, symptomfrei, depressiv) zuordnen zu können. Diese Zuordnung war aber trotzdem in manchen Fällen mit Schwierigkeiten verbunden und nicht ganz ohne eine gewisse Willkür vorzunehmen. Es ist nämlich bei den — insbesondere am Anfang einer Phase — nur schwach ausgebildeten und oft nicht charakteristischen Symptomen schwer zu entscheiden, ob der psychische Zustand noch als „symptomfrei“ zu kennzeichnen ist. Trotz dieser — natürlich nur in einigen Fällen auftretenden — Schwierigkeiten ist eine eindeutige, signifikante Erhöhung der Serumarginaseaktivität im depressiven Zustand zu beobachten. Bei weiterer Unterteilung nach den einzelnen Symptomen des depressiven bzw. manischen Zustandes sind keine Zusammenhänge zwischen Serumarginase Spiegel und den einzelnen Symptomen festzustellen.

In der vorliegenden Arbeit wurde lediglich noch die Serum-GOT-Aktivität bestimmt, die im depressiven Zustand keine signifikante Veränderung aufweist. In der Literatur sind jedoch zahlreiche und verschiedenartigste Stoffwechselanomalien bei Depressionen beschrieben worden (vgl. z.B. die Literaturübersichten von Feer, König u. Linder [5] und Coppen u. Smythies [4]), darunter auch Veränderungen von Enzymaktivitäten. Rose, Davies u. Lehmann [13] berichten z.B. über eine Erhöhung der Pseudocholinesteraseaktivität, Birkmayer u. Linauer [3] über Anomalien der Tyrosin-Transaminase- und Tryptophan-Pyrrolase-Aktivität bei endogen depressiven Patienten. In den letzten Jahren sind auch bei phasischen Psychosen einige phasenabhängige Stoffwechselveränderungen erkannt worden, die eine gewisse Analogie zu den hier beschriebenen Serumarginaseaktivitäts-Veränderungen aufweisen. Ein solches phasenabhängiges Verhalten zeigen z.B. die Serumlipidkonzentration [8], die Harnsäureausscheidung im Urin [2] und die Ausscheidung von cyclischem 3',5'-Adenosinmonophosphat im Urin [1,11].

Die bei Depressionen festgestellte Erhöhung der Serumarginaseaktivität scheint also mit einer ganzen Reihe von Stoffwechselreaktionen einherzugehen, die miteinander biochemisch gesehen nicht in einem direkten oder näheren Zusammenhang stehen. Das Auftreten dieser verschiedenartigsten Anomalien könnte aber als Teil der von Selye [15] unter dem Begriff des allgemeinen Adaptationssyndroms oder auch der von Hoff [7] als „vegetative Gesamtumschaltung“ zusammengefaßten Reaktionen aufgefaßt werden. Diese beiden physiologischen Begriffe sind miteinander nahe verwandt. Da in der vorliegenden Arbeit ein Enzym Gegenstand der Untersuchung war, ist in diesem Zusammenhang interessant, daß nach Hauss, Gerlach u. Schürmeyer [6] eine Hyperfermentämie als Teilerscheinung von körperlichen Krankheiten, bei denen eine vegetative Gesamtumschaltung vor sich geht, auftreten kann. Nach Hoff [7] können auch psychische Reaktionen, wie Erregtheit und Wut, eine vegetative Gesamtumschaltung auslösen. Vom Standpunkt der Diagnostik aus (z. B. bei Herzinfarkt) ist die Frage nach der Ursache der Erhöhung von Serumenzymaktivitäten sicher von nicht zu großer Bedeutung. Hinsichtlich der Pathogenese der verschiedenen Krankheiten jedoch kann es sehr wohl wichtig sein zu wissen, ob z. B. eine tatsächliche Zellschädigung, eine vorübergehende Durchlässigkeit der Zellmembranen, Energieversorgungsstörungen oder anderes im Hintergrund der Enzymaktivitätsveränderungen stehen [9]. Deshalb werden die Untersuchungen mit dem Ziele fortgeführt, Ursachen für die Arginaseaktivitätsveränderungen und möglicherweise bestehende Zusammenhänge mit anderen Stoffwechselanomalien aufzufinden.

Frl. Piroshka Engi und Frl. Maria Payer sei an dieser Stelle für die sorgfältige Assistenzarbeit gedankt.

Literatur

1. Abdulla, Y. H., Hamadah, K.: 3',5'-Cyclic adenosine monophosphate in depression and mania. *Lancet* **1970** *I*, 378.
2. Anumonye, A., Reading, H. W., Knight, F., Ashcroft, G. W.: Uric-acid metabolism in manic-depressive illness and during lithium therapy. *Lancet* **1968** *I*, 1290—1293.
3. Birkmayer, W., Linauer, W.: Störung des Tyrosin- und Tryptophanmetabolismus bei Depressionen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **213**, 377—387 (1970).
4. Coppen, A. J., Smythies, J. R.: Manie und Depression. Biologische Psychiatrie. Hrsg. J. R. Smythies, A. Coppen u. N. Kreitman. Stuttgart: Thieme 1970.
5. Feer, H., König, U., Linder, M.: Neuere pathophysiologische Untersuchungen bei Depressionen. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.* **100**, 131—158 (1967).
6. Hauss, W. H., Gerlach, U., Schürmeyer, E.: Über die Pathogenese und die klinische Bedeutung der Hyperfermentämie. *Dtsch. med. Wschr.* **83**, 1310—1315 (1958).
7. Hoff, F.: *Klinische Physiologie und Pathologie*. Stuttgart: Thieme 1957.
8. Hullin, R. P., Court, G.: Fasting blood lipid concentrations in manic-depressive psychosis. *Brit. J. Psychiat.* **117**, 275—285 (1970).

9. Kröner, H.: Zellschädigung und Serumenzyme. Dtsch. med. Wschr. **96**, 551 bis 553 (1971).
10. Møllerup, B.: Colorimetric method for rapid determination of serum arginase. Clin. Chem. **13**, 900—908 (1967).
11. Paul, M. I., Ditzion, B. R., Janowsky, D. S.: Affective illness and cyclic-A.M.P. excretion. Lancet **1970 I**, 88.
12. Reitmann, S., Frenkel, S.: A colorimetric method for the determination of serum glutamin oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. Amer. J. clin. Path. **28**, 95 (1966).
13. Rose, L., Davies, D. A., Lehmann, H.: Serum-pseudocholinesterase in depression with notable anxiety. Lancet **1965 II**, 563—566.
14. Schimke, R. T.: The importance of both synthesis and degradation in the control of arginase levels in rat liver. J. biol. Chem. **239**, 3808—3817 (1964).
15. Selye, H., Fortier, C.: Adaptive reactions to stress. Life stress and bodily disease. Edit. M. G. Wolff, S. G. Wolf, and C. C. Hare. Baltimore: The Williams & Wilkins Co. 1950.
16. Szilágyi, A. K.: Über die Arginaseaktivität des Liquors. J. neurol. Sci. **10**, 407—408 (1970).

Dr. med., Dipl. chem. C. Sc.

Á. Katharina Szilágyi

Budapest II.

Vöröshadsereg-utja 116/Ungarn