

Monoaminmetabolite und zyklische Nukleotide des Liquor cerebrospinalis bei Wismut- und Quecksilber-Encephalopathien

H. Cramer^{1*}, B. Renaud², M. Billiard³, J. Mouret² und R. Hammers¹

¹ Neurologische Universitätsklinik, Hansastr. 9, D-7800 Freiburg, Federal Republic of Germany

² Laboratoire de Biochimie et Service de Neurophysiologie Clinique,
Hôpital Neurologique CHU, F-6900 Lyon, France

³ Laboratoire de Pathologie Expérimentale, Institut de Biologie, F-3400 Montpellier, France

Monoamine Metabolites and Cyclic Nucleotides in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Bismuth or Mercury Poisoning

Summary. The central metabolism of dopamine, serotonin, cyclic AMP and cyclic GMP was studied by use of the probenecid test in three patients with bismuth encephalopathy and in one patient with mercury encephalopathy. The accumulation of HVA and of cGMP in the cerebrospinal fluid was depressed during the acute phase of bismuth encephalopathy with severe hypersomnia, while it was increased in a patient with regression of clinical symptoms and normal in a patient with more advanced recovery. The patient with chronic mercury poisoning showing a severe cerebellar ataxia and rigidity had an almost complete suppression of HVA accumulation and an increase of cGMP accumulation. No pronounced differences of 5-HIAA and cAMP behavior were found. It is concluded that the central metabolism of dopamine and of cGMP is severely affected in bismuth and mercury encephalopathies.

Key words: Bismuth – Mercury – Encephalopathy – Cyclic nucleotides – Monoamines – Probenecid – Cerebrospinal fluid.

Zusammenfassung. Bei drei Patienten mit akuter Wismutenzephalopathie und einem Patienten mit chronischer Quecksilberenzephalopathie wurden die Monoaminmetaboliten Homovanillinsäure (HVS) und 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIES) sowie die zyklischen Nukleotide cAMP und cGMP im Liquor cerebrospinalis vor und nach Probenecid-Belastung bestimmt. Bei den Patienten mit Wismutenzephalopathie ergaben sich Hinweise auf Änderungen des Dopamin- und des cGMP-Stoffwechsels in Korrelation zum klinischen Schweregrad. Der Anstieg von HVS und von cGMP war im akuten Stadium

* Corresponding author

der schweren Hyposomnie gehemmt und bei einem Patienten in der Rückbildungssphase vermehrt. Bei dem Patienten mit chronischer Hg-Vergiftung war die Akkumulation von HVS fast völlig aufgehoben bei vermehrtem Anstieg von cGMP. Keine eindeutigen Änderungen waren im Verhalten des Serotoninmetaboliten 5-HIES und des cAMP erkennbar. Es wird geschlossen, daß bei Wismut- und Quecksilberenzephalopathie der Stoffwechsel von Dopamin und von cGMP im Hirnstamm und im Kleinhirn gestört ist.

Schlüsselwörter: Wismut – Quecksilber – Enzephalopathie – Zyklische Nukleotide – Monoamine – Probenezid – Liquor cerebrospinalis.

Einleitung

Lösliche Verbindungen von Schwermetallen wirken im Nervensystem als Zellgifte. Während Vergiftungen mit Quecksilber und Blei durch die zunehmende Durchseuchung der Umwelt und industrielle Verwendung regional toxikologische Bedeutung erlangt haben, sind iatrogene Schäden vor allem durch Wismut wegen seiner Verwendung in pharmazeutischen Präparaten möglich. In den letzten 4 Jahren wurden fast ausschließlich in Frankreich und Australien (Buge et al., 1974; Burns et al., 1974) gehäuft auftretende, zumeist reversible Enzephalopathien beobachtet, die auf eine Behandlung mit wismuthaltigen Darmmitteln zurückgeführt werden konnten. Das Erscheinungsbild dieser Enzephalopathie war durch Myoklonien, extrapyramidal-motorische und cerebelläre Symptome, ein organisches Psychosyndrom und gelegentlich generalisierte Krampfanfälle gekennzeichnet (Buge et al., 1977; Burns et al., 1974).

Des weiteren wurde auf schwere Schlafstörungen mit Insomie hingewiesen (Billiard et al., 1977). Da sowohl motorische Zentren der Stammganglien, des Kleinhirns und ihrer Zwischenstationen als auch schlafregulierende Zentren der Raphe und des Locus caeruleus monaminerge Systeme darstellen mit Dopamin, Noradrenalin und Serotonin als Transmittern, ist es von Interesse, nach klinisch-chemischen Korrelationen des Monoaminhaushaltes und des damit verbundenen zyklischen Nukleotidstoffwechsels zu den Symptomen und dem Verlauf der Schwermetallvergiftung zu suchen. Die Konzentration von Homovanillinsäure (HVS) und 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIES) als Stoffwechselprodukten von Dopamin und Serotonin und die Spiegel von cAMP und cGMP im Liquor cerebrospinalis lassen Schlüsse auf den Umsatz dieser Transmitter und Zweittransmitter im Zentralnervensystem zu (Olsson und Roos, 1968; Cramer et al., 1973).

Beide Gruppen von Substanzen werden durch ein Probenecid-empfindliches Transportsystem aus dem Liquorraum eliminiert. Der Anstieg dieser sauren Metabolite nach Probenecidbelastung ist daher ein brauchbares Maß für ihre Bildungsrate im Zentralnervensystem.

Im folgenden wird über Untersuchungen des Monoamin- und des zyklischen Nukleotidsstoffwechsels mit Hilfe des „Probenecidtests“ bei drei von uns beobachteten Patienten mit reversibler akuter Wismutintoxikation und einem Patienten mit chronischer Quecksilbervergiftung berichtet.

Methodik

Bei den 4 stationär aufgenommenen Patienten, 2 Männern und 2 Frauen, wurde um 14.30 Uhr eine Lumbalpunktion vorgenommen. Bei 3 Patienten wurde 24 h bis 48 h nach der Basispunktion, 8 h nach Beginn einer i.v. Infusion von Probenezid (75 mg/kg Körpergewicht über 5 h) um 14.30 Uhr eine zweite Punktion durchgeführt. Es wurden jeweils 8 ml Liquor entnommen, der Liquor wurde nach der Entnahme sofort eingefroren. HVA wurde fluorimetrisch nach der Methode von Andén et al. (1963) mit den Modifikationen von Renaud et al. (1974), 5-HIES nach der Methode von Korf und van Praag (1971) bestimmt. cAMP und cGMP wurden radioimmunologisch (Cailla et al., 1976), Wismut im Blut atomabsorptionsspektrometrisch bestimmt.

Im Liquor der 2. Punktions wurde die Probenezidkonzentration spektrophotometrisch gemessen (Korf und van Praag, 1971). Bei den Patienten mit Wismutintoxikation wurde der Nachschlaf in der Nacht vor dem Probenezidtest von 22.00 Uhr bis 8.00 Uhr polygraphisch abgeleitet.

Als Kontrollwerte für die Aminmetabolite wurden Ergebnisse von 5 Patienten ohne zentralnervöse Erkrankung verwendet. Die Basis- und Akkumulationswerte nach Probenezid waren bei ihnen für HVS 47 ± 8 S.D. und 172 ± 30 µg/ml (Δ HVS 125 ± 28), für 5-HIES 21 ± 3 und 114 ± 19 (Δ 5-HIES 93 ± 20) (Renaud, 1974).

Als Vergleichswerte für die zyklischen Nukleotide wurden die Ergebnisse von 59 unausgesuchten neurologischen Patienten herangezogen. Bei ihnen betragen die mittleren Liquorkonzentrationen vor bzw. nach Probenezid für cAMP $19,9 \pm 6,5$ S.D.M. und $36,7 \pm 2,1$ (Δ cAMP $20,1 \pm 2,3$), für cGMP $4,4 \pm 0,4$ und $20,3 \pm 2,2$ (Δ cGMP $19,0 \pm 1,4$).

Kasuistik

Fall 1

G. R., ein 29jähriger Mann, klagte seit 2 Tagen über Zuckungen in den Gliedern und hatte am Tag der Aufnahme einen generalisierten Krampfanfall. Bei der Aufnahme war er verwirrt, hatte optische, akustische und gustatorische Halluzinationen. Neurologisch fanden sich regellose Myoklonien, die einzelne Gliedabschnitte oder ein ganzes Glied betrafen und durch Bewegungen gebahnt wurden, ferner eine Dysarthrie und eine Stand- und Gangataxie. Das EEG zeigte eine Allgemeinveränderung, keine Krampfpotentiale. Das Schlaf-Polygramm ergab anfangs eine fast völlige Insomnie, die sich innerhalb von 3 Wochen progressiv zurückbildete.

In den ersten Tagen der Aufnahme, 15 Tage nach Absetzen des vorher über Monate eingenommenen Wismut-Subnitrat-haltigen Medikamentes, betrug der Wismutspiegel im Blut 690 µg/l.

Die Myoklonien und das schwere Psychosyndrom bildeten sich nach 11 Tagen zurück, der Patient war danach örtlich und zeitlich orientiert, jedoch noch zwischenzeitlich leicht verwirrt.

Am 2. und 4. Tag nach der Aufnahme wurden Lumbalpunktionen durchgeführt, die 2. Punktions nach Probenezidinfusion. Während die Basiswerte für HVS und 5-HIES im Liquor im Normbereich waren, war nach Probenezid der Anstieg des Dopaminmetaboliten HVS hochgradig vermindert bei normaler Akkumulation des Serotoninmetaboliten 5-HIES. Der cAMP-Spiegel zeigte normale Basis- und Akkumulationswerte. Dagegen war der Anstieg von cGMP subnormal und nur schwach ausgeprägt (Abb. 1).

Fall 2

M. A., eine 39jährige Frau, war seit 5 Tagen verwirrt, hatte am Tage vor der Aufnahme 2 generalisierte Krampfanfälle und bot bei der Untersuchung ein Syndrom mit Verwirrtheit, psychomotorischer Unruhe, Schlaflosigkeit, Myoklonien aller 4 Extremitäten, Dysarthrie und Stand- und Gangataxie. Das EEG zeigte eine Allgemeinveränderung mit einem Grundrhythmus von 7–8 c/s und bilateralen langsam Wellen. 3 Tage nach der Aufnahme betrug der Wismutspiegel im Blut 900 µg/l. Eine Besserung des klinischen Bildes war 2 Wochen nach der

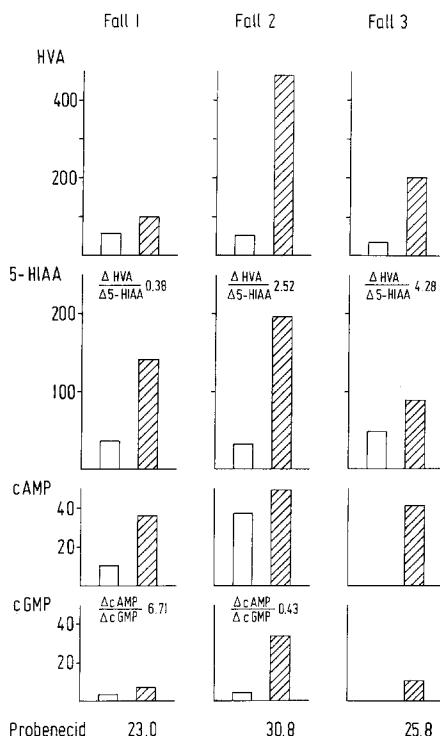


Abb. 1. *Wismutenzephalopathie*. Lumbale Liquor-Spiegel von Homovanillinsäure (HVA), 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIAA), Adenosin-3',5'-Monophosphat (cAMP) und Guanosin-3',5'-Monophosphat (cGMP) vor (weiße Balken) und nach (schraffierte Balken) Probenecid-Belastung bei drei Patienten. Werte für HVA und 5-HIAA sind in ng/ml, für Probenecid in µg/ml, für cAMP und cGMP in pmol/ml Liquor angegeben. Deutliche Verminderung des Probenecid-induzierten Anstiegs von HVA und cGMP bei einem Fall mit akuter Enzephalopathie mit Insomnie (oben links), sehr ausgeprägter Anstieg dieser Metabolite bei einem Fall mit abklingender Enzephalopathie und beginnender Normalisierung des Schlafes

Aufnahme erkennbar, die Myoklonien verschwanden 5 Wochen später. Allmähliche Normalisierung des neurologischen und psychischen Befundes sowie des Schlaf-EEGs mit Zunahme des Gesamtschlafes von 0 auf 6 h 58 min 2 Monate nach der stationären Aufnahme.

Ein Probenecidtest wurde am 25. und 26. Tag der Hospitalisierung durchgeführt. Es fand sich ein Anstieg von HVS auf 462 (Kontrollwerte siehe oben Methodik) und von 5-HIES auf 195 ng/ml. cAMP zeigte bei auffallend hohem Basiswert von 37 pmol/ml einen mäßigen Anstieg.

Der Basiswert für cGMP lag mit 4,8 pmol/ml im Bereich von Kontrollpatienten, jedoch fand sich nach Probenecid eine Erhöhung um das Siebenfache auf 33,0 pmol/ml.

Fall 3

L. A., eine 54jährige Frau, wurde wegen einer Enzephalopathie mit raum-zeitlicher Desorientierung, Myoklonien, cerebellarer Ataxie und Schlafstörungen untersucht. Anamnestisch ergaben sich mehrere zurückliegende Episoden mit den gleichen Beschwerden, die sich nach Unterbrechung der wegen eines Darmleidens durchgeführten Wismutbehandlung jeweils zurückgebildet hatten. 4 Wochen nach Beendigung der letzten Behandlung wurde ein Probenecid-

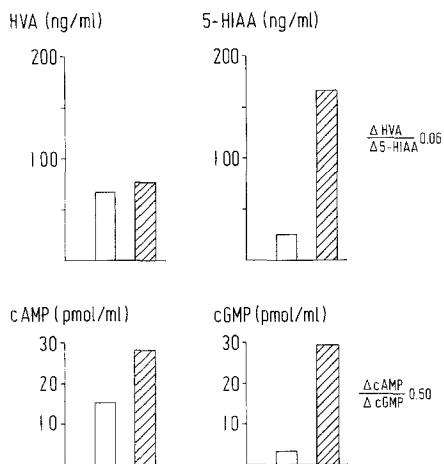


Abb. 2. Quecksilberenzephalopathie. Lumbale Liquor-Spiegel von Homovanillinsäure (HVA), 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIES), Adenosin-3',5'-Monophosphat (cAMP) und Guanosin-3',5'-Monophosphat (cGMP) vor (weiße Balken) und nach (schraffierte Balken) Probenzidbelastung bei einem Patienten mit chronischer Hg-Intoxikation. Fast völliges Ausbleiben des HVA-Anstiegs nach Probenzid bei ausgeprägtem 5-HIES-Anstieg, deutliches Überwiegen der cGMP-Akkumulation gegenüber der cAMP-Akkumulation, ausgedrückt in einem erniedrigten Quotienten $\Delta \text{cAMP} / \Delta \text{cGMP}$

test durchgeführt, der einen im wesentlichen normalen Anstieg von Aminmetaboliten ergab (Abb. 1). Die HVS-Akkumulation war etwas ausgeprägter als die 5-HIES-Akkumulation. Zyklische Nukleotide wurden im 2. Liquor (nach Probenzid) bestimmt. Die Werte lagen mit 41 pmol/ml (cAMP) und 10,5 pmol/ml (cGMP) im Bereich von Kontrollpatienten.

Bei dieser Patientin betrug der Wismutspiegel 92 µg/l im Serum und 90 µg/l im Harn. Das Wach-EEG war normal. Das Schlaf-EEG zeigte außer häufigeren Wachperioden und einer verminderten Zahl von REM-Phasen keine Abweichungen. Gesamtschlaf 6 h 58 min, Tiefschlaf (D + E-Stadien) 104 min, REM-Schlaf 122 min (29,1%).

Fall 4

G. E., ein 25jähriger Arbeiter, war in seinem Betrieb seit 3 Jahren Quecksilberdämpfe ausgesetzt, daneben gelegentlich Kontaktexposition der Hände. 1–2 Monate vor der Aufnahme klagte er zunächst über schmerzhafte Parästhesien an Armen, dann über Zittern der Arme und eine Sprechstörung. Neurologisch fand sich ein schweres cerebelläres und extrapyramidal-motorisches Krankheitsbild mit Dysarthrie, Gangataxie, beidseitigem Intentions- und Halte-Tremor, Rigor und Adiadochokinese, keine Pyramidenbahnzeichen, Pallästhesie und Lagesinn erhalten. Im Harn fand sich außer einer Albuminurie von 3,7 g/l eine stärker erhöhte Quecksilberausscheidung von 1,6 mg/l; Blutdruck 110/50 mm Hg. Behandlung mit Penicillamin (125 mg/die über 6 Tage). Nach Absetzen des Medikamentes wurde ein Probenzidtest durchgeführt. Die Probenzid-Konzentration im Liquor betrug 21,0 g/ml bei der zweiten Punktion. Die Hg-Konzentration im Harn betrug zum Zeitpunkt des Testes 2,4 mg/l, Hg-Ausscheidung 1,9 mg/24 h. Bei dem Probenzidtest (Abb. 2) fehlte eine Akkumulation von HVS, 5-HIES stieg verstärkt um mehr als das 6fache auf 165 ng/ml an. Bei den zyklischen Nukleotiden fanden sich normale Basiswerte. Nach Probenzid war cAMP mäßig auf fast das Doppelte, cGMP sehr stark um das Neunfache auf 29,2 pmol/ml erhöht.

Diskussion

Die Pathogenese der durch unlösliche Wismutsalze verursachten Enzephalopathie ist nicht geklärt (Buge et al., 1977). Das gehäufte Auftreten in nur wenigen Ländern lässt neben Beziehungen zur Verschreibungshäufigkeit einen noch unbekannten Faktor vermuten, der zur Umwandlung und Aufnahme von Wismutverbindung aus dem Darmlumen führt (Martin-Bouyer, 1976). Die bisher mitgeteilten Fälle hatten gegenüber klinisch symptomlosen wismutbehandelten Patienten (Hillemand et al., 1977) außerordentlich hohe Wismutblutwerte von 600—700 µg/l (Supino-Viterbo et al., 1977). Die morphologischen Befunde in den wenigen bisher untersuchten Fällen waren unspezifisch und betrafen, wie das klinische Bild vermuten ließ, zahlreiche Hirnregionen (Escourrolle et al., 1977). Bemerkenswert ist, daß von 5 Patienten mit Wismutbestimmungen bei drei Patienten die höchsten Konzentrationen in der grauen Substanz des Kleinhirns, bei zwei Patienten im okzipitalen Cortex gefunden wurden. Im Rückenmark waren die Werte niedrig, Werte über den Hirnstamm werden nicht angegeben.

Wenige biochemische Untersuchungen des Hirnstoffwechsels bei Wismut-Intoxikation liegen bisher vor. Krüger et al. (1976) fanden bei Enzephalopathie durch Mißbrauch wismut- und quecksilberhaltiger Hautcreme eine Abnahme der cerebralen Durchblutung, Sauerstoff- und Glukose-Utilisation und nahmen cerebrale Enzymschädigungen durch die Schwermetalle (insbesondere Wismut) an. Billiard et al. (1977) wiesen auf klinische Parallelen zur hypoxischen Spätenzephalopathie hin. Die Spontan- und Aktionsmyoklonien bei Wismutenzephalopathie unterschieden sich jedoch von jenen bei hypoxischer Enzephalopathie durch das Fehlen von paroxysmalen EEG-Veränderungen. Die Myoklonien, die schwere Schlafstörung und Koordinationsstörungen weisen auf eine topische Bevorzugung von motorischen Hirnstammarealen, Kleinhirn und Zentren der Schlafregulation hin. In diesen Systemen sind dopaminerige, noradrenerge und serotonerge Neurone zentriert (Dahlström und Fuxe, 1964; Jouvet, 1972). Auffallend war bei unseren Patienten neben Myoklonien und Koordinationsstörungen die initial sehr schwere Schlafstörung im Rahmen des Psychosyndroms. Agrypnie kann bei Tieren mit experimentellen Läsionen (Jouvet, 1972) und bei Patienten (Fischer-Perroud et al., 1974) mit einem cerebralen Serotoninmangel einhergehen, während bei einigen Formen der Hypersomnie ein vermehrter Dopaminsatz (Mouret et al., 1976) und eine cGMP-Erhöhung (Cramer et al., 1977) mit dem Probenezidtest nachgewiesen wurden.

Mit dem Probenezidtest im Liquor lassen sich Stoffwechseländerungen anionischer Transmittermetabolite und zyklischer Nukleotide in den Liquorräumen benachbarter Strukturen, vor allem Hirnstamm und Stammganglien, Kleinhirn und Rückenmark, erfassen (Cramer et al., 1978). Unsere Befunde bei drei Patienten mit Wismutintoxikationen sind uneinheitlich, scheinen jedoch eine Korrelation zum Stadium und zum Verlauf der Enzephalopathie zu erlauben. Einschränkend ist festzustellen, daß die von Fall zu Fall regional unterschiedliche Anhäufung von Wismut im Gehirn (Escourrolle et al., 1977) sich in unterschiedlichen Befunden äußern kann, jedoch waren das klinische Bild und der Verlauf bei unseren Patienten nahezu identisch. Fall 1 mit schwerer Enzephalopathie und polygraphisch verifizierter Hyposomnie (Gesamtschlaf 3 h

50 min, REM-Anteil 3%) bot eine sehr schwache Akkumulation von HVS als Hinweis auf eine starke Verminderung des Dopaminumsatzes im ZNS. Die disproportionale Akkumulation von Dopamin und Serotoninmetaboliten drückte sich in einem niedrigen Quotienten der Veränderungen von HVS und 5-HIES aus. Bei Fall 2 war der Gesamtschlaf (wie in Fall 1 anfänglich totale Schlaflosigkeit) zur Zeit des Probenezidtestes bereits auf 4 h 43 min und der REM-Anteil auf 12% wieder angestiegen. Die extrem starke Akkumulation von HVS, weniger der mäßig erhöhte Anstieg von 5-HIES, sind als rebound-Effekt in der Rückbildungsphase der Enzephalopathie deutbar.

Die Bestimmung der zyklischen Nukleotide ergab in Fall 1 eine ausgeprägte Verminderung der cGMP-Akkumulation mit Erhöhung des Quotienten (Δ cAMP/ Δ cGMP auf 6,71). Im Fall 2 dagegen ging der „rebound“ von HVS mit einer sehr starken Zunahme des cGMP-Anstieges einher (Δ cAMP/ Δ cGMP 0,43). Fall 3 mit klinisch weiter zurückgebildeter Enzephalopathie 3 Wochen nach Absetzen des Medikamentes zeigte mit lediglich relativer Erhöhung der HVS- gegenüber der 5-HIES-Akkumulation und mit unauffälligen Akkumulationswerten der zyklischen Nukleotide nur uncharakteristische Veränderungen.

Während sich für cAMP somit nur geringe Unterschiede zwischen den Patienten ergeben, ist das parallele Verhalten von HVS und cGMP im Probenezidtest auffallend. Die cAMP-Konzentration zeigt im gesamten Gehirn nur geringe Unterschiede (Cramer et al., 1971). Als wichtigste Funktion von cAMP wird im Zentralnervensystem wie in anderen Organen in erster Linie die eines second messenger für Katecholamine angenommen (Cramer und Schultz, 1977). cGMP zeigt dagegen die relativ höchsten Werte im Cerebellum, in welchem seine Synthese durch cholinerge Stimulation, GABA-Antagonisten und Glutamat gesteigert wird (Biggio et al., 1977; Ferrendelli et al., 1970, 1974). Indirekt führt eine Dopaminrezeptorstimulation zu einer Erhöhung von cGMP im Kleinhirn über die Kletterfasern (Burkard et al., 1976; Biggio et al., 1977), wobei es sich um den Ausdruck eines arousal-Mechanismus handeln kann (Opmer et al., 1976). Offen bleibt daher, ob die starke Depression des cGMP-Stoffwechsels, die bei Fall 1 im akuten Stadium der Wismutenzephalopathie angezeigt wurde, Folge einer direkten Kleinhirnschädigung ist oder ob cGMP-Depression und „rebound“ Ausdruck einer funktionellen Beziehung zu dopaminerger Hirnstammaktivität sind.

Die Enzephalopathie bei chronischer Quecksilbvergiftung zeigt klinisch und anatomisch (Snyder, 1972) der Wismutenzephalopathie ähnliche Veränderungen. Myoklonien stehen jedoch nicht im Vordergrund, und ein striäres Syndrom kann, wie in unserem Fall 4, ausgeprägt sein. Bei unserem Fall ist die extreme Abschwächung des Anstieges von HVS nach Probenezid mit großer Wahrscheinlichkeit Ausdruck eines striären Dopaminmangelsyndroms. Eine HVS-Erniedrigung wurde schon von Olsson und Roos (1968) bei Parkinsonpatienten gefunden und später von verschiedenen Autoren bestätigt. Während beim Parkinsonsyndrom im höheren Lebensalter der Probenezidtest auch eine Verminderung des Serotoninstoffwechsels ergibt (Renaud, 1974), scheint die biochemische Läsion des Aminstoffwechsels bei unseren Patienten selektiver zu sein, da die 5-HIES-Akkumulation erhalten und der Δ HVS/ Δ 5-HIES-Quotient extrem niedrig war.

Schwieriger sind, wie in den Fällen von Wismut-Intoxikation, die Veränderungen der zyklischen Nukleotide zu interpretieren. Während die Akkumulation von cAMP wesentlich erniedrigt war, war die von cGMP außerordentlich erhöht. Da im gesamten Zentralnervensystem die höchsten Konzentrationen von cGMP im Cerebellum gefunden werden, war ein hoher cGMP-Anstieg bei der klinisch ausgeprägten Kleinhirnschädigung an sich nicht zu erwarten. Nachdem die cGMP-Synthese im Nervensystem durch Cholinergika und Stimulantien wie Oxotremorin und Harmalin stimulierbar ist, liegt die Annahme einer Hyperaktivität cholinriger Neurone in dem Liquorraum benachbarten Strukturen mit vermehrter cGMP-Bildung nahe. Eine relative cholinerge Hyperaktivität wird seit langem für das Parkinsonsyndrom angenommen. Andere Erklärungen sind jedoch möglich. cGMP mediert nicht wie cAMP die noradrenerge Hirnstammprojektion auf den Kleinhirncortex, sondern ist second messenger in der excitatorischen Kleinhirnafferenz der Kletterfasern und vielleicht der Moosfasern (Burkard et al., 1976; Biggio et al., 1977), die bei der chronischen Kleinhirnschädigung ausgespart und kompensatorisch überaktiv sein können.

Wegen der komplexen Beziehung zwischen den biogenen Aminen als Neurotransmittern und den zyklischen Nukleotiden als Zweitmessengern und der noch weitgehend offenen Regulation vor allem des cGMP-Stoffwechsels (Cramer und Schultz, 1977) ist eine Interpretation klinisch-biochemischer Befunde im Liquor bisher nur ansatzweise möglich. Hinweise auf die Pathogenese der Störungen ergibt vor allem das unterschiedliche Verhalten des Stoffwechsels von *Dopamin* und *cGMP*, welche bei Schwermetallenzephalopathien besonders betroffen zu sein scheinen. Weitere Untersuchungen von Patienten mittels des Probenezid könnten helfen, diese Zusammenhänge zu klären.

Literatur

- Anden, N. E., Roos, B. E., Werdinius, B.: On the occurrence of HVA in brain and CSF and its determination by a fluorometric method. *Life Sci.* **2**, 448—460 (1963)
- Biggio, G., Costa, E., Guidotti, A.: Pharmacologically induced changes in the 3':5'-cyclic guanosine monophosphate content of rat cerebellar cortex: Difference between apomorphine, haloperidol and harmaline. *J. Pharmacol. exp. Therap.* **200**, 207—215 (1977)
- Billiard, M., Besset, A., Renaud, B., Baldy-Moulinier, M., Passouant, P.: L'insomnie de l'encéphalopathie bismuthique. *Rev. EEG, Neurophysiol.* **7**, 147—152 (1977)
- Buge, A., Rancurel, G., Dechy, H.: Encéphalopathies myocloniques bismuthiques, formes évolutives, complications tardives durables ou définitives. *Rev. Neurol. (Paris)* **133**, 401—415 (1977)
- Buge, A., Rancurel, G., Poisson, M., Dechy, H.: Encephalopathies myocloniques par les sels de bismuth. *Nouv. Presse méd.* **3**, 2315—2320 (1974)
- Burkard, W. P., Pieri, L., Haefeli, W.: In vivo changes of guanosine 3',5'-cyclic phosphate in rat cerebellum by dopaminergic mechanisms. *J. Neurochem.* **27**, 297—298 (1976)
- Burns, R., Thomas, D. W., Barrow, V. J.: Reversible encephalopathy possibly associated with bismuth subgallate ingestion. *Br. med. J.* **1974 I**, 220—223
- Cailla, H. L., Vannier, C. J., Delaage, M. A.: Guanosine 3',5'-cyclic monophosphate assay at the 10^{-15} Mole level. *Anal. Biochem.* **70**, 195—202 (1976)
- Cramer, H., Cailla, H. L., Renaud, B.: Cyclic guanosine 3',5'-monophosphate in cerebrospinal fluid: Effects of disease and Probencid (Abstr.). 11th World Congress of Neurology. Excerpta Medica Internat. Congress Series No. 427, Abstr. 413 (1977)
- Cramer, H., Hammers, R., Clarenbach, P., Horstmann, R.: Occurrence and significance of cyclic nucleotides in the cerebrospinal fluid. *Internat. J. Neurol.* (im Druck)

- Cramer, H., Ng, L. K. Y., Chase, T. N.: Adenosine 3',5'-monophosphate in cerebrospinal fluid. Effect of drugs and neurologic disease. *Arch. Neurol. (Chic.)* **29**, 197—199 (1973)
- Cramer, H., Paul, M. I., Silbergeld, S., Forn, J.: Determination of regional distribution of adenosine 3',5'-monophosphate in rat brain. *J. Neurochem.* **18**, 1605—1608 (1971)
- Cramer, H., Schultz, J. (eds.): *Cyclic 3',5'-nucleotides: Mechanisms of action*, 554 p. London-New York-Sydney-Toronto: John Wiley and Sons 1977
- Dahlström, A., Fuxe, K.: Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I—Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain-stem neurons. *Acta Physiol. Scand.* **62**, Suppl. 232, 1—55 (1964)
- Escourolle, R., Bourdon, R., Galli, A., Galle, P., Jaudon, M. C., Hauw, J. J., Gray, F.: Etude neuropathologique et toxicologique de douze cas d'encéphalopathie bismuthique (EB). *Rev. Neurol. (Paris)* **133**, 153—163 (1977)
- Ferrendelli, J. A., Chang, M. M., Kinscherf, D. A.: Elevation of cyclic GMP levels in central nervous system by excitatory and inhibitory aminoacids. *J. Neurochem.* **22**, 535—540 (1974)
- Ferrendelli, J. A., Steiner, A. L., McDougal, D. B., Kipnis, D. M.: The effect of oxotremorine and atropine on cGMP and cAMP levels in mouse cerebral cortex and cerebellum. *Biochem. biophys. Res. Comm.* **41**, 1061—1067 (1970)
- Fischer-Perroudin, C., Mouret, J., Jouvet, M.: Sur un cas d'agrypnie (4 mois sans sommeil) au cours d'une maladie de Morvan. Effet favorable du 5-hydroxytryptophane. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* **36** 11—3618 (1974)
- Hillemand, P., Pallière, M., Laquais, B., Bouvet, P.: Traitement bismuthique et bismuthémie. *Sem. Hôp. Paris* **53**, 1663—1669 (1977)
- Jouvet, M.: The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergebn. Physiol. Rev. Physiol.* **64**, 166—307 (1972)
- Korf, J., van Praag, H. M.: Amine metabolism in the human brain: further evaluation of the probenecid test. *Brain Res.* **35**, 221—230 (1971)
- Krüger, G., Thomas, D. J., Weinhardt, F., Hoyer, S.: Disturbed oxidative metabolism in organic brain syndrome caused by bismuth in skin creams. *Lancet* **1976 I**, 485—487
- Martin-Bouyer, G.: Intoxication par les sels de bismuth administrés par voie orale. Enquête épidémiologique. *Thérapie* **31**, 683—702 (1976)
- Mouret, J., Debilly, G., Renaud, B., Blois, R.: Narcolepsy and hypersomnia: diseases or symptoms? Polygraphic and pharmalogical studies. In: *Narcolepsy*, C. Guilleminault, W. C. Dement, P. Passouant (eds.), pp. 571—581. New York: Spectrum publications Inc. 1976
- Opmer, F. A., Gumulka, S. W., Dinnendahl, V., Schönhöfer, P. S.: Effects of stimulatory and depressant drugs on cyclic guanosine 3',5'-monophosphate levels in mouse brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **292**, 259—265 (1976)
- Olsson, R., Roos, B. E.: Concentrations of 5-hydroxy indole—acetic acid and homovanilllic acid in the cerebrospinal fluid after treatment with probenecid in patients with Parkinson's disease. *Nature* **219**, 502—503 (1968)
- Renaud, B.: Contribution à l'étude pharmacologique du métabolisme cébral de la Dopamine et de la Sérotonine chez l'homme. Thèse, Lyon, 225 p (1974)
- Renaud, B., Quenin, P., Quincy, C.: Détermination fluorimétrique en flux continu de l'acide homovanilllique. Application au liquide céphalo-rachidien. *Clin. Chim. Acta* **52**, 179—185 (1974)
- Snyder, R. D.: The involuntary movements of chronic mercury poisoning. *Arch. Neurol. (Chic.)* **26**, 379—381 (1972)
- Supino-Viterbo, V., Sicard, C., Risvegliato, M., Rancurel, G., Buge, A.: Toxic encephalopathy due to ingestion of bismuth salts: clinical and EEG studies of 45 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **40**, 748—752 (1977)