Sonderabdruck aus

Nicht im Handel

WIENER ZEITSCHRIFT FÜR NERVENHEILKUNDE
UND DEREN GRENZGEBIETE / SUPPLEMENTUM I

Schriftleitung: H. Hoff, Wien, und H. Reisner, Wien

Springer-Verlag / Wien · New York

F. Gerstenbrand

Über Aminosäurebestimmungen in Serum und Liquor bei extrapyramidalen Krankheitsbildern

Aus der Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik Wien
(Vorstand: Professor Dr. Hans Hoff)

Über Aminosäurebestimmungen in Serum und Liquor bei extrapyramidalen Krankheitsbildern

Von
F. Gerstenbrand

Mit 1 Textabbildung

Erst in den letzten Jahren ist es gelungen, bei einigen neurologischen Krankheitsbildern Stoffwechselstörungen bestimmter Art festzustellen. Als klassisches Beispiel für eine derartige Erkrankung gilt die Oligophrenia phenylpyruvica.

Besonderes Interesse kommt den Aminosäuren als Endprodukte eines Stoffwechseldefektes zu. Pathologische Aminosäureausscheidungen ließen sich bereits bei einigen neurologischen Erkrankungen feststellen.

Ein weiterer Grund für das Interesse am Aminosäurestoffwechsel sind die Untersuchungsergebnisse von Hornykiewicz und Mitarbeitern über den Katecholaminstoffwechsel beim Parkinsonsyndrom und die sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen.

Die Bedeutung der biogenen Amine für das extrapyramidale System ist heute erwiesen und die Katecholaminverabreichung bzw. die Blockierung des Stoffwechsels bereits in die Therapie extrapyramidaler Erkrankungen eingebaut.

Wie aus der Aufbaureihe des Dopamins, das die zentrale Funktionsposition im extrapyramidalen System einzunehmen scheint, hervorgeht, besteht eine enge Verflechtung des Dopamins zu den Stoffwechselkreisen der Aminosäuren, vor allem zum Tyrosin und Phenylalanin.

Nach dem heutigen Wissen kommen den Aminosäuren verschiedene Aufgaben zu. Ein großer Teil der Aminosäuren dürfte einem Pool angehören, der einerseits Aminosäuren für den Umsatz der Hirnproteine, andererseits für Energiegewinnung bereitstellt. Die Umsatzrate der Hirnproteine ist sehr hoch. Wie sich aus verschiedenen Versuchen ergab, sind Aminosäuren in den Energiestoffwechsel des Gehirns miteinbezogen und es spielt der oxydative Abbau der Aminosäuren eine große Rolle.

Die freien Aminosäuren des Zentralnervensystems haben verschiedene Funktionen, die nur zum Teil bekannt sind. So dienen Glutaminsäure, eventuell

auch Asparagin, Glutamin, Arginin, Ornitin, Lysin unter anderem zur Ammoniakentgiftung. Vermutlich werden dabei die Hauptmengen des NH_3 von der Glutaminsäure als Glutamin gebunden und ins Plasma abgegeben. Ferner ist nach Tower bekannt, daß die γ-Aminobuttersäure und eventuell auch die Glutaminsäure katalytische Funktionen besitzen. Die größte Bedeutung der aromatischen Aminosäuren, wie des Tyrosins und Phenylalanins, scheint aber darin zu bestehen, daß diese Substanzen Ausgangsmaterial für die Katecholaminsynthese sind, wie dies unter anderem auch Nilova behauptet.

Unser Interesse für die Aminosäuren hat sich zunächst dem Parkinsonsyndrom zugewendet.

Der Nachweis von Stoffwechseldefekten im Zentralnervensystem ist äußerst schwierig. Wie sich aus den zahlreichen Untersuchungen von Blut und Harn ergibt, sind nur selten spezifische Veränderungen in diesen Medien feststellbar. Eine Entnahme von nativem Gehirnmaterial kann nur in Ausnahmsfällen erfolgen. Am ehesten scheint daher die Untersuchung des Liquors eine Möglichkeit zu bieten, Einblick in die Stoffwechselverhältnisse des Gehirns zu gewinnen.

Die Interpretation von Untersuchungsbefunden der Aminosäurekonzentration im Liquor ist nicht unproblematisch. Zunächst darf Liquor nicht mit dem übrigen Zentralnervensystem gleichgesetzt werden. Der Liquor selbst ist zum Teil das Produkt einer aktiven Sekretion und nur teilweise das „Abwasser des Gehirns".

Der Übertritt von Aminosäuren aus dem Plasma in den Liquor ist für einige dieser Substanzen leichter möglich, bei anderen, wie z. B. der Glutaminsäure, dem Lysin und Leucin, führt eine Erhöhung des Plasmaspiegels zu keinem Anstieg der Konzentration im Liquor. Aus der Tatsache jedoch, daß der Aminosäuregehalt des Liquors kleiner als der des Serums ist, läßt sich annehmen, daß ein Austausch der Aminosäuren zwischen Serum und Liquor sicherlich erschwert ist. Dies wird durch die Untersuchungen von Wiechert bestätigt, der für zahlreiche Aminosäuren eine Blut-Liquor-Schranke feststellen konnte.

Die Passage zwischen Hirn und Liquor ist demgegenüber weniger behindert. Nach Lajtha und Mitarbeitern ist für den Übertritt von Aminosäuren aus dem Gehirn in den Liquor kein Hindernis vorhanden. Nach Bauer und Mitarbeitern sowie Manery ist die Aminosäurekonzentration des Liquors stark von der des übrigen Zentralnervensystems abhängig.

Es läßt sich daraus folgern, daß ein beträchtlicher Anteil der Liquoraminosäuren in lebhafterem Austausch mit dem ZNS als mit den übrigen Organen steht.

Schließlich ist zu erwähnen, daß das Vorhandensein einer Blut-Hirn-Schranke für Aminosäuren experimentell bewiesen werden konnte. Lajtha und Mitarbeiter stellten fest, daß für den Übertritt von Aminosäuren aus

dem Blut in das Gehirn und aus dem Gehirn in das Blut aktive Transportmechanismen vorhanden sein müssen, die für jede Aminosäure oder zumindest für jede Aminosäure-Gruppe, unabhängig sind.

Aus dem Gesagten ergibt sich, daß ein Teil der Aminosäuren, die im Gehirn vorhanden sind, höchstwahrscheinlich dort selbst gebildet werden und gewisse Rückschlüsse von der Aminosäuren-Konzentration im Liquor auf den Stoffwechsel der Aminosäuren im Gehirn möglich sind.

Unsere Untersuchungen der Aminosäuren im Liquor wurden zunächst an einer Reihe von Parkinson-Patienten durchgeführt. Die Bestimmung erfolgt nach einer von E. GRÜNDIG erarbeiteten Methode, womit auch die Normaldurchschnittswerte im Liquor festgestellt wurden.

Die Gesamtmenge der Aminosäuren im Liquor und Serum ist bei Parkinsonkranken gegenüber den Normalwerten unverändert. Die Zusammensetzung des Aminosäuren-Spektrums weist jedoch im Liquor eine deutliche Abweichung auf. Es läßt sich aus Tab. 1 erkennen, daß der Glutaminsäurespiegel weit unter der Grenze der Norm liegt, teilweise nicht nachweisbar

Tabelle 1. *Aminosäurewerte im Liquor bei normalen Kontrollfällen und beim Parkinson-Syndrom, Serum-Tyrosin-Werte*

Angaben in mg%	Parkinson-Syndrom	
	10 Kontrollfälle	10 Parkinsonfälle
Liquor Gesamtaminosäuren	7,0 —21,8	8,5 —24,2
Glutaminsäure	0,48— 1,32	0 — 0,35
Glykokoll	0,17— 0,67	0,30— 1,16
Serin	0,18— 0,46	0,23— 1,20
Threonin	0,10— 0,33	0,08— 1,0
Cystein	0,07— 0,40	0,22— 0,81
Methionin	0,01— 0,12	0,04— 0,33
Serum-Tyrosin	0,25— 2,3	0,26— 0,81

oder stark vermindert ist. Demgegenüber zeigt das Serum Normalwerte. Eine Reihe von Aminosäuren weisen eine erhöhte Konzentration im Liquor auf, so das Glykokoll, Serin, Threonin, Cystein und Methionin. Die Ergebnisse wurden statistisch mit Hilfe des T-Testes überprüft. Die Konzentration der genannten Aminosäuren im Serum ist demgegenüber normal, mit Ausnahme, daß die Serinwerte eher an der oberen Grenze liegen und der Tyrosingehalt im Serum erniedrigt ist.

Bei Chorea Huntington-Fällen ergab sich interessanterweise in großen Zügen eine ähnliche Situation (Tab. 2). Auch hier ist die Glutaminsäure stark

Tabelle 2. *Aminosäure-Werte im Liquor bei normalen Kontrollfällen und bei Chorea Huntington*

Angaben in mg%	Normalwerte	Chorea Huntington	Durchschnitt	
			normal	Chor. Hunt.
Liquor-Gesamt-AS	7,0 —21,8	7,7 —22,3		
Glutaminsäure	0,48— 1,32	0 — 0,39	0,9	0,19
Glykokoll	0,17— 0,67	0,26— 1,39	0,32	0,81
Threonin	0,10— 0,33	0,25— 0,65	0,21	0,46

vermindert, bis unter die Grenze der Nachweisbarkeit. Threonin, Glykokoll sind auf das Doppelte bis Dreifache erhöht, Serin, Cystein und Methionin zeigen eine leichte Konzentrationserhöhung. Es ergibt sich somit ein dem Parkinsonsyndrom ähnliches Störungsmuster.

Von großem Interesse erscheinen uns die Ergebnisse der Aminosäure-Bestimmung bei medikamentösen Parkinsonbildern, worüber PROSENZ noch genauer berichten wird. Vorweggenommen soll werden, daß bei den durch Phenotiazinkörpern ausgelösten Parkinsonsymptomen sich im Liquor eine analoge Aminosäurekonzentrationsstörung, wie beim organischen Parkinsonsyndrom, feststellen läßt. Dieser Störspiegel ist nach Absetzen des jeweiligen Phenotiazinpräparates völlig reversibel.

Bei der Interpretation dieser Befunde ist folgendes zu sagen: Für die im Liquor aufgefundene Glutaminsäure scheint festzustehen, daß sie im Zentralnervensystem selbst gebildet wird (KAMIN und HANDLER).

Das Fehlen von Glutaminsäuren im Liquor wurde bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen festgestellt, die mit einer Schädigung der Zellen des Zentralnervensystems einhergehen. Es kommt also diesem Befund keine sichere spezifische Bedeutung für das Parkinsonsyndrom zu.

Bei der Betrachtung der im Liquor von Parkinsonkranken erhöhten Aminosäuren fällt auf, daß diese im Stoffwechsel leicht ineinander übergehen können (Abb. 1).

Eine Vermehrung dieser Aminosäuren könnte daher eintreten, wenn

1. eine Blockierung der Weiterverarbeitung des Glykokolls entsteht und
2. durch eine vermehrte Umwandlung der C_3-Säuren im Serum.

Die letzte Hypothese würde darauf hindeuten, daß die Verminderung des Glutaminsäurespiegels mit einer Erhöhung der Konzentration der C_3-Amino-

säuren im Zusammenhang steht und die Relation der Bildung dieser Stoffe gestört ist.

Für die Störung des Aminosäuren-Spektrums bei der Chorea Huntington müßte grundsätzlich das gleiche Konzept angenommen werden. Seine funktionelle Auswirkung aber erscheint uns heute noch nicht erklärbar.

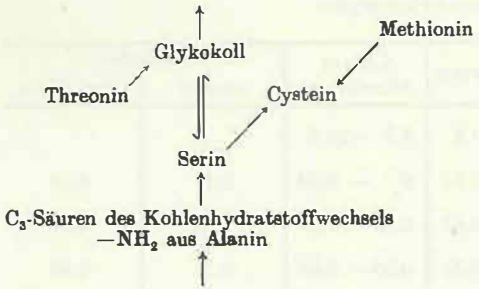

Abb. 1. Schematische Darstellung der Stoffwechselzusammenhänge. C_3-Aminosäuren, die im Liquor des Parkinsonkranken erhöht sind (aus *H. Brucke* et al., Acta Neuropath., 3, 638—644 [1964]).

Die Entstehung des medikamentösen Parkinsonsyndroms ist am ehesten durch die Blockade von Fermentsystemen zu erklären, als deren Folge eine Funktionsstörung im extrapyramidalen System eintritt. Wie weit dabei ein Eingriff in den Dopaminstoffwechsel erfolgt, ist noch nicht zu sagen, Analogieschlüsse zum organischen Parkinsonsyndrom und der dabei nachgewiesenen Störung des Katecholaminstoffwechsels sind aus den Aminosäure-Befunden nicht möglich.

Von großer Bedeutung erscheint jedoch die Tatsache, daß durch Verabreichung eines Medikamentes jederzeit ein Zustandsbild produziert werden kann, das auch stoffwechselmäßig einem echten degenerativen Syndrom des Zentralnervensystems gleicht.

Zusammenfassung

Nach einleitender Besprechung über die Gedankengänge, die zur Untersuchung des Aminosäurespiegels im Liquor und Serum beim Parkinsonsyndrom geführt haben und nach Diskussion über die Schwierigkeiten einer Interpretation von Befunden über den Aminosäurespiegel im Liquor wird festgestellt, daß beim Parkinsonsyndrom ein charakteristischer Störspiegel der Aminosäuren im Liquor vorliegt. Dieser ist durch das praktische Fehlen der Glutaminsäure und eine erhöhte Konzentration einiger C_3-Aminosäuren, wie Glykokoll, Serin usw., gekennzeichnet. Der Aminosäurespiegel im Serum ist demgegenüber bis auf geringe Veränderungen der Serin- und Tyrosin-Werte normal. Bei der Chorea Huntington war nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen ein analoger Störspiegel der Aminosäuren im Liquor zu finden. Von besonderem Interesse ist aber die Feststellung, daß beim medikamentösen Parkinsonsyndrom die gleichen Aminosäurenveränderungen wie beim organischen Parkinsonsyndrom vorliegen. Eine Erklärung der Aminosäureveränderungen bei den extrapyramidalen Syndromen ist derzeit in befriedigender Form nicht möglich. Gedankengänge dazu werden skizziert. Die Tatsache, daß durch Medikamente, die wahrscheinlich eine Fermentblockade verursachen, jederzeit ein Zustandsbild ausgelöst werden kann, das klinisch und stoffwechselmäßig Analogien in einem degenerativen Krankheitsbild aufweist, wird hervorgehoben.

Literatur

BAUER, H. und B. BOESCHE: Klin. Wschr. **35**, 511 (1957). — BRUCK, H., F. GERSTENBRAND, E. GRÜNDIG und R. TEUFELMAYR: Acta Neuropath. (Berl.) **3**, 638 (1964). — KAMIN, H. und P. E. HANDLER: J. of Biol. Chem. **188**, 193 (1950). — LAJTHA, A.: Neurochemistry German. ed.: K. A. C. Elliot: J. H. Quastel und J. Pagel, 2. Aufl. Thomas Springfield, Illinois (1960). — LAJTHA, A. und J. TOTH: J. Neurochem. **9**, 199 (1962). — MANERY, J. F.: Biol. ment. health and disease, S. 124 ff, Hoeber, New York (1952). — NILOVA, H. S.: Dokl. Akad. Nauth SSSR **150**, 1161 (1963). — TOWER, D. B.: Symp. III. Int. Kongr. Biochem. Wien 1.—6. Sept. 1958, London, Bergamon Press 1959. — WIECHERT, P.: Acta biol. med. german. **10**, 305 (1963).

WIENER ZEITSCHRIFT FÜR NERVENHEILKUNDE
SUPPLEMENTUM I

74

SYMPOSIUM ÜBER DEN LIQUOR CEREBROSPINALIS

WIEN, 16. JANUAR 1965

HERAUSGEGEBEN
VON

PROF. DR. FRANZ SEITELBERGER, WIEN

VERANSTALTER:

GESELLSCHAFT ZUR ERFORSCHUNG DES VEGETATIVEN SYSTEMS
UND
VEREIN FÜR NEUROLOGIE UND PSYCHIATRIE IN WIEN

MIT 132 TEXTABBILDUNGEN

1966

SPRINGER-VERLAG / WIEN · NEW YORK

Inhaltsverzeichnis