

Sonderabdruck
aus 82: Jahrg. (1970), Nr. 45, S. 811—816

Wiener klinische Wochenschrift

Schriftleiter: F. Brücke und J. Böck
Springer-Verlag / Wien · New York

Der Verlag behält sich das ausschließliche Vervielfältigungs- und Verbreitungsrecht aller in der „Wiener klinischen Wochenschrift“ veröffentlichten Beiträge und deren Verwendung für fremdsprachige Ausgaben gemäß den gesetzlichen Bestimmungen vor

Aus dem Institut für Medizinische Chemie der Universität
(Vorstand: Prof. Dr. F. Seelich)
und der
Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik Wien
(Suppl. Leiter: Doz. Dr. P. Berner)

Über den Zusammenhang zwischen der Parkinson-Symptomatik und einer Störung des Aminosäurehaushaltes im ZNS

Von **Else Gründig** und **F. Gerstenbrand**

Mit 1 Abbildung

Biochemisch nachweisbare Defekte beim Parkinson-Syndrom sind seit mehreren Jahren bekannt. So hatte die Arbeitsgruppe um Birkmayer und Hornykiewicz bei Parkinson-Kranken in den extrapyramidalen Zentren einen verminderten Dopamingehalt nachgewiesen¹⁻³ und Hydén und Mitarbeiter festgestellt, daß die in den Gliazellen des Globus pallidus vorhandene Ribonukleinsäure bei Parkinson-Kranken einen höheren Gehalt an Adenin und einen geringeren an Guanin besitzt als bei Gesunden⁴. Es war deshalb naheliegend zu prüfen, welche weiteren Anomalien beim Parkinson-Syndrom bestehen.

Unsere Wahl fiel auf die Messung der Konzentrationen der Aminosäuren und Ketosäuren sowie der Aktivitäten der Transaminasen im Liquor cerebrospinalis, weil für Aminosäuren Hirschränkensysteme bestehen, d. h., daß fast alle Aminosäuren nur mit Hilfe

von aktiven Transportmechanismen vom Blut ins ZNS und umgekehrt gelangen können. Die Konzentrationen dieser Metabolite in Blut und Liquor bzw. Blut und Hirngewebe sind infolgedessen ungleich, weisen aber ein konstantes Verhältnis auf⁵. Zwischen Hirngewebe und Liquor cerebrospinalis bestehen für Aminosäuren keine Transportschranken, so daß deren Konzentration in Liquor diejenige des Hirngewebes widerspiegelt⁶. Da ein enger Zusammenhang zwischen dem Stoffwechsel einiger Aminosäuren — z. B. der Glutaminsäure — und dem der Kohlenhydrate einerseits und zwischen Aminosäuren — (z. B. Glycin, Serin) und Lipidstoffwechsel andererseits besteht, war zu erwarten, daß diese Untersuchungen wertvolle Aufschlüsse über den Zusammenhang zwischen dem klinisch abgrenzbaren Bild des Parkinsonsyndroms und spezifischen biochemischen Störungen geben könne.

Methodik

Analysiert wurden Blutserum und Lumballiquor von Patienten und Kontrollpersonen. Blut und Liquor wurden jeweils gleichzeitig abgenommen. Außerdem erfolgte eine Untersuchung von Hirngewebe und Blut im Tierexperiment. Als Versuchstiere wählten wir Ratten von 250 bis 300 g Körpergewicht, die durch Dekapitieren getötet wurden. Das Blut wurde aufgefangen, das Gehirn sofort in Kohlensäureschnee eingefroren.

Die Analyse von Blut, Liquor und Gewebe erfolgte prinzipiell in gleicher Weise: Enteiweißung bzw. Extraktion mit 10%iger TCE, Filtration über aktiviertes Al_2O_3 , wobei die „sauren“ Aminosäuren (Fraktion 1) gebunden werden; hierauf Filtration des Al_2O_3 -Filtrates über den Anionenaustauscher Dowex 2×8 , der unter den angegebenen Bedingungen die „neutralen“ Aminosäuren (Fraktion 2) bindet, und schließlich Entsalzung des Dowex- 2×8 -Filtrates an Dowex 50×4 bei pH 2 (Fraktion 3, „basische“ Aminosäuren). Die Fraktionen 1 und 3 wurden sodann papierelektrophoretisch (pH 3,8, 400 V 2 Stunden) und papierchromatographisch (Whatman 1, Steigmittel Phenol, gesättigt mit KCl—HCl-Puffer pH 1) getrennt, die Fraktion 2 nur papierchromatographisch mit dem genannten Steigmittel. Nach Färbung mit Ninhydrin wurden die Streifen im Beckman-Spinco-Analytrol quantitativ ausgewertet. Als Berechnungsgrundlage dienten eingewogene Standards, die in gleicher Weise behandelt wurden. Es konnten durchschnittlich 80% der mit Ninhydrin färbaren Stoffe identifiziert werden.

Die Messung der Gesamtmenge der mit Ninhydrin färbaren Substanzen — im folgenden Gesamtaminosäuren (ΣAS) genannt — erfolgte durch Tüpfeln der TCE-

Extrakte auf Papier, Färben mit Ninhydrin, Elution in $Cu(NO_3)_2$ -Methanol und Messung der Extinktion bei 504 nm⁷. Als Berechnungsgrundlagen dienten wiederum den Extrakten zugesetzte Standards.

Die Konzentration der α -Ketosäuren und die Aktivitäten der Transaminasen wurden mit Hilfe der Testpackungen der Firma Boehringer, Mannheim, bestimmt, zur statistischen Auswertung der Ergebnisse wurde der t-Test verwendet.

Die ausführliche Beschreibung der Methodik wurde bereits früher mitgeteilt^{8, 9}.

Ergebnisse

1. Vergleich der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis von Patienten mit Morbus Parkinson oder postenzephalitischem Parkinsonismus und von Kontrollpersonen^{10, 11}.

Tab. I zeigt die Abweichung der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis der Parkinson-Patienten vom normalen Durchschnitt. Es ist ersichtlich, daß bei gleicher Konzentration der ΣAS das Aminosäurespektrum von Kranken und Gesunden deutlich verschieden ist: die Konzentrationen von Glycin, Serin, Threonin, Cystein + Cystin und Methionin sind bei Parkinson-Patienten erhöht, die der Glutaminsäure erniedrigt — letztere ist bei manchen Patienten nicht nachweisbar. Die Konzentrationen der Aminosäuren Asparaginsäure, Glutamin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Tyrosin, Lysin, Histidin und Arginin, sind unverändert, die der übrigen Aminosäure wurden nicht bestimmt.

Gleichzeitig ist die Konzentration der Brenztraubensäure niedriger als bei Kontrollpersonen, die der α -Ketoglutarinsäure möglicherweise höher, die der Oxalessigsäure normal. Die Aktivitäten der Transaminasen GOT und GPT erscheinen leicht erhöht.

Diese Abweichungen treten isoliert im Liquor auf. Sie konnten im Serum nicht nachgewiesen werden.

2. Die Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis bei Patienten mit Phenothiazin-induziertem Parkinson-Syndrom¹².

Neuroleptika der Phenothiazingruppe, die in der Therapie von Psychosen und schweren Neurosen verwendet werden, können zu extrapyramidalen Störungen mit Symptomen eines Parkinson-Syndroms führen. Von

Tabelle 1. Die Abweichung der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis vom normalen Durchschnitt beim Parkinson-Syndrom (Werte in mg% bzw. I. E./ml)

	Normalwerte n = 20 A		Parkinson-Syndrom n = 19 B			
	Streu- bereich	arithmetisches Mittel \bar{x}_A	Streu- bereich	arithmetisches Mittel \bar{x}_B	$\bar{x}_A - \bar{x}_B$	P
GPT	0,1 — 2,8	0,84	0,05— 5,0	1,40	+ 0,56	0,02
GOT	2,4 —11,6	8,9	4,5 —56,2	24,4	+ 15,5	0,02
BTS	0,39— 0,66	0,53	0,04— 0,61	0,32	— 0,21	0,01
KGS	0,03— 0,15	0,07	0,04— 0,19	0,09	+ 0,02	0,2
Σ AS	7,0 —21,8	11,0	8,5 —24,2	11,8	+ 0,8	0,5
Glu	0,48— 1,32	0,90	0 — 0,35	0,12	— 0,78	0,001
Gly	0,17— 0,67	0,32	0,30— 1,16	0,60	+ 0,28	0,02
Ser	0,18— 0,46	0,36	0,23— 1,20	0,57	+ 0,21	0,05
Thr	0,10— 0,33	0,21	0,08— 1,0	0,41	+ 0,20	0,01
Met	0,01— 0,12	0,07	0,04— 0,33	0,18	+ 0,11	0,02
Cys	0,07— 0,40	0,19	0,22— 0,81	0,41	+ 0,22	0,01

Verzeichnis der Abkürzungen:

AS = Aminosäuren	Ileu = Isoleucin
Σ AS = Summe aller mit Ninhydrin färbbaren Sub- stanzen	Lys = Lysin
Arg = Arginin	Met = Methionin
Ala = Alanin	Phe = Phenylalanin
Asp = Asparagin- säure	Ser = Serin
Cys = Cystein + Cystin	Thr = Threonin
L-Dopa = L-Dioxy- phenylalanin	Tyr = Tyrosin
GABA = γ -Amino- buttersäure	BTS = Brenztrauben- säure
Glu = Glutaminsäure	KGS = α -Ketoglutarsäure
Glu-NH ₂ = Glutamin	GOT = Glutamat-Oxal- azetat-Trans- aminase
Gly = Glycin	GPT = Glutamat-Pyru- vat-Transaminase
His = Histidin	RNS = Ribonukleinsäure
	TCE = Trichloressigsäure
	ZNS = Zentralnerven- system

Patienten, die während einer Majepitkur eine Parkinson-Symptomatik entwickelt hatten, wurden nach dem Auftreten des vollaussgeprägten Symptomenbildes sowie nach Abklingen desselben Liquor und Serum unter-

sucht (Tab. 2). Die Tabelle zeigt, daß am Höhepunkt der Parkinson-Symptome die gleichen Veränderungen im Liquor vorlagen wie bei Morbus Parkinson oder postenzephalitischem Parkinsonismus (Tab. 1). Die Konzentrationen der in Tab. 2 nicht angeführten Aminosäuren und Ketosäuren entsprachen den bei Gesunden gefundenen. Die Tab. zeigt ferner, daß nach Abklingen der extrapyramidalen Symptome die Liquorzusammensetzung wieder der Norm entsprach. Die Stoffwechselstörung nach hochdosierten Phenothiazingaben ist somit ebenso reversibel wie die extrapyramidale Symptomatik.

Tabelle 2. Die Abweichung der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis bei Patienten mit Phenothiazin-induziertem Parkinsonoid vom normalen Durchschnitt (n = 7; Werte in mg% bzw. I. E./ml)

	Extrapyramidal-motorische Störungen			abge- klungen \bar{x}
	Streubereich	am Höhepunkt		
		$\bar{x} - \bar{x}_{\text{normal}}$	P	
GOT	6,5 —55,8	16,0 — 8,9 = + 7,1	0,1	5,5
GPT	0,9 — 6,0	2,6 — 0,8 = + 2,6	0,02	1,2
BTS	0,06— 0,55	0,31— 0,53 = — 0,22	0,01	0,45
Σ AS	3,6 —26,1	11,8 —11,0 = + 0,8	—	11,5
Glu	nicht nach- weisbar	0 — 0,90		0,20
Gly	0,34— 1,72	0,87— 0,32 = + 0,55	0,01	0,36
Ser	0,23— 0,66	0,46— 0,36 = + 0,10	0,1	0,34
Thr	0,39— 1,13	0,80— 0,21 = + 0,59	0,01	0,29
Met	0,06— 0,52	0,21— 0,07 = + 0,14	0,02	0,05
Cys	0,38— 0,62	0,40— 0,19 = + 0,21	0,02	0,24

3. Veränderungen der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis bei Hirnverletzten¹³.

Untersucht wurde der Liquor cerebrospinalis von Patienten mit einem traumatischen apallischen Syndrom, die klinisch Parkinson-Symptome verschiedener Ausprägung zeigten. In einem hohen Prozentsatz lag beim traumatischen apallischen Syndrom eine Läsion der Substantia nigra auf einer oder beiden Seiten vor. Aus Tab. 3 ist zu ersehen, daß auch bei dieser Gruppe annähernd die gleiche Störung in der Aminosäurezusammensetzung gefunden wurde: bei normaler Σ AS-Konzentration eine Erhöhung für Glycin, Serin, Threonin, Methionin und Cystein + Cystin — Glutaminsäure

bis an die Grenze der Nachweisbarkeit ($\sim 0,1 \text{ mg}^0/0$) vermindert. Zusätzlich fanden wir noch die Konzentrationen an Asparaginsäure und Histidin erhöht; bei den unter Punkt 1 und 2 zitierten Fällen lagen die Werte für diese Aminosäuren noch an der oberen Grenze der Norm. Die Aktivität der GOT streute stark, die der GPT war leicht erhöht. Die Konzentrationen der Keto-säuren konnten nicht bestimmt werden. Im Serum wurden keine Abweichungen von der Norm gefunden.

Tabelle 3. Die Abweichung der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis bei hirnveterzten Patienten mit nachgewiesenen Mittelhirnläsionen ($n = 13$; Werte in $\text{mg}^0/0$ bzw. mE./ml)

	Streuungsbreite	$\bar{x} - \bar{x}_{\text{normal}}$	P
GPT	0,5 — 3,7	2,1 — 0,8 = + 1,3	0,02
ΣAS	6,2 — 26,9	13,4 — 11,0 = + 2,4	—
Glu	nicht nachweisbar	0 — 0,90	
Gly	0,43 — 2,39	0,96 — 0,32 = + 0,64	0,01
Ser	0,72 — 0,94	0,84 — 0,36 = + 0,48	0,05
Thr	0,78 — 1,89	1,21 — 0,21 = + 1,00	0,001
Met	0,14 — 0,37	0,24 — 0,07 = + 0,17	0,01
Cys	0,46 — 0,78	0,59 — 0,19 = + 0,40	0,05
Asp	0,12 — 1,69	0,57 — 0,09 = + 0,48	0,02
His	0,28 — 1,59	0,66 — 0,23 = + 0,43	0,01

4. Veränderungen des Aminosäure-Gehaltes des Rattenhirns nach Verabreichung von Phenothiazinen¹⁴.

Da wir annahmen, daß die Veränderungen der Liquorzusammensetzung auf Störungen im Hirnstoffwechsel zurückzuführen seien, untersuchten wir den Gehalt an freien Aminosäuren nach Verabreichung von Phenothiazinen in einigen Arealen des Rattenhirns. Dosierung und Präparate wurden so gewählt, daß bei den Tieren ein deutlich nachweisbarer Tremor und Rigor auftrat: 2 mg Randolectil/ die, durch 6 Tage mit dem Futter, am letzten Tag zusätzlich 4 mg Majeptil intraperitoneal; nach 4 Stunden während des Höhepunktes des Effektes Dekapitierung.

Folgende 4 Hirnareale wurden zur Untersuchung ausgewählt: 1. Cortex mit frontalem und parietalem Neopallium und $\sim 20\%$ des Hippocampus; 2. Striatum, Putamen, Globus pallidus, Caput nuclei caudati, Kommissurenplatte und Fornix; 3. Thalamische Region mit Thalamus, Hypothalamus sowie Cauda nuclei caudati und Pedunculi cerebri; 4. Cerebellum.

Tabelle 4. Die Änderungen der Konzentrationen der freien Aminosäuren in einzelnen Regionen des Rattenhirns nach Behandlung mit Phenothiazinen (Dosierung siehe Text; W in $\text{mg}^0/0$)

	Kontrollen ($n = 10$)		Behandelte Tiere ($n = 10$)		P
	Schwankungsbreite	\bar{x}_A	\bar{x}_B	$\bar{x}_B - \bar{x}_A$	
ΣAS	2490,0—2030,0	2231,7	2543,0	+ 311,3	—
Glu	855,6—574,3	723,7	635,6	- 88,1	—
Gly	207,8—102,8	157,4	368,9	+ 211,5	0,02 > P > 0,01
Ser	153,7—83,7	113,2	170,8	+ 57,6	0,02 > P > 0,01
Thr	146,0—41,9	70,7	79,6	+ 8,9	—
Glu-NH ₂	281,2—143,3	244,4	290,8	+ 46,4	—
GABA	212,7—87,2	128,9	254,2	+ 125,3	—
ΣAS	2650,0—1400	2035,0	2586,0	+ 551,0	0,02 > P > 0,02
Glu	788,9—357,6	557,1	459,7	- 97,4	0,05 > P > 0,02
Gly	250,4—142,5	186,6	361,6	+ 175,0	0,05 > P > 0,02
Ser	131,0—65,0	96,6	145,8	+ 49,2	—
Thr	102,2—36,5	63,3	83,0	+ 19,7	—
Glu-NH ₂	263,0—130,5	238,3	329,8	+ 91,5	—
GABA	197,4—102,5	159,9	241,2	+ 81,3	0,02 > P > 0,01
ΣAS	2750,0—2080,0	2414,1	2543,0	+ 128,4	—
Glu	925,6—416,6	619,8	558,2	- 61,6	—
Gly	296,6—147,4	217,2	436,7	+ 219,5	0,01 > P > 0,01
Ser	145,1—98,7	118,5	159,5	+ 41,0	0,01 > P > 0,02
Thr	142,7—36,9	75,5	99,9	+ 24,4	—
Glu-NH ₂	312,9—200,1	266,6	367,5	+ 100,9	0,05 > P > 0,02
GABA	227,1—166,4	199,7	320,0	+ 120,3	0,01 > P > 0,02
ΣAS	2490,0—1400,0	2173,0	2413,0	+ 240,0	—
Glu	825,7—387,8	635,9	455,3	- 180,6	—
Gly	173,1—102,5	147,5	484,6	+ 337,1	0,01 > P > 0,05
Ser	162,9—69,0	104,3	157,0	+ 52,7	0,01 > P > 0,02
Thr	80,8—31,3	54,1	84,6	+ 30,5	—
Glu-NH ₂	425,5—111,0	264,7	272,0	+ 7,3	—
GABA	264,3—93,3	144,9	188,0	+ 43,1	—

a) „Cortex“-Region

b) „Striatum“-Region

c) „Thalamus“-Region

d) Cerebellum

Tabelle 5. Übersicht über die Patientengruppen, bei denen das Aminosäurespektrum des Liquor cerebrospinalis untersucht wurde (Werte in mg%)

Erkrankung	Zahl der Fälle	Konzentration erhöht		Konzentration erniedrigt		
		Bereich	$\bar{x} \pm s$	Bereich	$\bar{x} \pm s$	
Chorea Huntington ¹⁵	11	Gly	0,13—2,76	1,02 ± 0,44 0,76 ± 0,31 0,47 ± 0,16 0,36 ± 0,26 0,27 ± 0,18	Glu ~ 0 —0,29	0,08 ± 0,02
		Ser	0,20—1,97			
		Thr	0,41—0,75			
		Cys	0,05—0,50			
		Met	0,09—0,86			
Morbus Wilson ¹⁶	4	Ser	0,57—0,95	0,74 0,61	Glu } 1,21—1,65 Glu-NH ₂ }	1,46
		Thr	0,47—0,85			
		Met	0,45			
Amyotrophische Lateralsklerose ¹⁷	20	keine		Glu 0 —0,86 Glu-NH ₂ 0,16—3,37 Gly 0,04—1,74 Ileu 0,01—0,17 Phe 0,01—0,23 Lys 0,02—0,56	0,45 ± 0,29 1,07 ± 0,78 0,37 ± 0,17 0,08 ± 0,04 0,06 ± 0,04 0,27 ± 0,19	
Morbus Erb ⁵	7	keine		Asp 0,02—0,15 Glu 0,04—0,53 Glu-NH ₂ 0,10—1,95 Gly 0,09—0,28 Ala 0,05—0,23	0,06 0,27 1,14 0,19 0,15	

Spinale progressive Muskelatrophie	5	keine		Glu 0,10—0,36 Glu-NH ₂ 0,08—2,47 Tyr 0,05—0,19 Arg 0,07—0,47	0,20 1,64 0,11 0,25	
Neurale Muskelatrophie ⁵	4	keine		keine		
Contusio cerebri ¹³	12	keine		Glu } 0,09—1,40 Glu-NH ₂ }	0,62 ± 0,41 0,19 ± 0,11 0,15 ± 0,07	
Zerebellare Störungen	7	keine		Glu 0 —0,57 Gly 0,07—0,53	0,39 0,26	
Phenylketonurie	5	Phe	0,74—2,62	1,46 0,36	Gly 0,16—0,36	0,26
		Asp	0,20—0,58			

Normale Durchschnittswerte der in dieser Tabelle angeführten Aminosäuren:

Glu	0,69 ± 0,39	Gly	0,68 ± 0,21	Ileu	0,20 ± 0,11
Glu-NH ₂	2,23 ± 0,84	Ser	0,32 ± 0,15	Phe	0,16 ± 0,08
Asp	0,09 ± 0,03	Thr	0,28 ± 0,09	Tyr	0,25 ± 0,12
Ala	0,47 ± 0,22	Cys	0,34 ± 0,19	Lys	0,45 ± 0,12
		Met	0,09 ± 0,03	Arg	0,56 ± 0,04

Die Summe aller Aminosäuren (Σ AS) war bei Chorea Huntington, Morbus Wilson, neuraler Muskelatrophie und Phenylketonurie im normalen Bereich, sonst erniedrigt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tab. 4 wiedergegeben.

Der Σ AS-Gehalt in „Cortex“, „Thalamus“ und Cerebellum war unverändert, in der „Striatum“-Region jedoch leicht erhöht. Erhöht waren ferner die Konzentrationen folgender Aminosäuren: Glycin in „Cortex“, „Striatum“ und Cerebellum, Serin in „Cortex“, „Thalamus“ und Cerebellum, Threonin im Cerebellum, Glutamin in „Thalamus“, γ -Aminobuttersäure in „Striatum“ und „Thalamus“. Statistisch signifikant vermindert war die Konzentration der Glutaminsäure im „Striatum“, in den übrigen Regionen war der „Glutaminsäuregehalt“ wohl niedrig, aber wegen der relativ hohen Streuung statistisch nicht signifikant. Ketosäuren und Transaminasen konnten wegen der geringen Menge des anfallenden Gewebes nicht bestimmt werden. Die Konzentrationen der in Tab. 4 nicht zitierten Aminosäuren (siehe Punkt 1) blieben unverändert.

Diskussion

Die in der vorliegenden Arbeit mitgeteilten Befunde zeigen, daß in den 4 untersuchten Gruppen identische Ergebnisse erhalten wurden. Es liegt somit eine Korrelation zwischen dem extrapyramidal-motorischen Symptomenbild des Parkinson-Syndroms und der chemisch nachweisbaren Störung des Aminosäurehaushaltes vor. Daraus ergibt sich die Frage, inwieweit dieser biochemische Defekt für das Parkinson-Syndrom spezifisch ist.

In Tab. 5 sind die Ergebnisse für eine Reihe anderer von uns getesteter Patientengruppen mit neurologischen Störungen angeführt. Für Kollektive unter 10 wurden keinerlei Streuungen errechnet und es ist wahrscheinlich, daß dieses vorläufige Ergebnis bei Untersuchungen einer größeren Fallzahl und einer besseren differentialdiagnostischen Aufschlüsselung einer Korrektur bedarf. Aber Abweichungen in der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis, die weitgehend den beim Parkinson-Syndrom gefundenen entsprechen, beobachteten wir ausschließlich bei extrapyramidalen Krankheitsbildern — Chorea Huntington und Morbus Wilson — nicht aber bei anderen neurologischen Defekten.

Wesentlich ist in diesem Zusammenhang die Beantwortung der Frage, ob die Ursachen der festgestellten Stoffwechselstörungen beim Parkinson-Syndrom

und bei Chorea Huntington identisch sind oder ob diese klinisch völlig verschiedenen Symptomenbilder auch biochemisch eindeutig zu differenzieren sind.

Schon früher hatte sich ergeben, daß bei Chorea Huntington zum Unterschied von Morbus Parkinson keine Verminderung des Dopamingehaltes in den extrapyramidalen Zentren nachweisbar war¹. Ferner weicht die Zusammensetzung der Glia-RNS des Globus

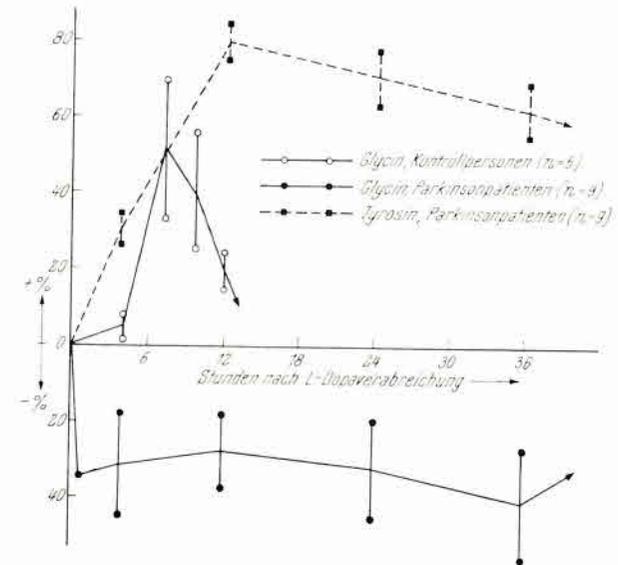


Abb. 1. Die prozentuale Änderung des Glycin- und Tyrosingehaltes des Liquors cerebrospinalis nach Verabreichung von 100 mg L-Dopa intravenös. Bei 5 Kontrollpersonen blieben die Tyrosinwerte unverändert. Choreapatient: Glycin nach 4 Stunden + 270%; nach 24 Stunden + 150%; Tyrosin nach 4 Stunden + 210%; nach 24 Stunden + 90%

pallidus bei Chorea Huntington und bei Morbus Parkinson auf verschiedene Art von der Norm ab, so daß sich für das Verhältnis Guanin + Cytosin : Adenin + Uracil bei Gesunden der Quotient 1,68, bei Parkinson-Patienten 1,74 und bei Choreapatienten 1,04 ergibt — ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Krankheitsbildern⁴.

Eine weitere biochemische Differenz zwischen Parkinson- und choratischem Syndrom fanden wir anläßlich einer Untersuchung über die Wirkung von

L-Dopa (Abb.)¹⁸. Während bei Gesunden nach L-Dopa der Glycinspiegel des Liquor cerebrospinalis um etwa 50% anstieg, kam es bei Parkinson-Patienten zu einem Absinken des erhöhten Glycingehaltes bis auf Normalwerte; bei dem von uns getesteten Choreapatienten stieg nach Gaben von L-Dopa der ohnedies erhöhte Glycinspiegel weiter an. Aus diesen Befunden kann man schließen, daß bei diesen beiden extrapyramidalen Syndromen, die klinisch verschieden sind, auch verschiedene Stoffwechselstörungen vorliegen.

Die Abb. 1 zeigt noch einen weiteren Zusammenhang auf: Im gleichen Ausmaß, in dem beim Parkinson-Patienten nach L-Dopa-Verabreichung der Glycingehalt sank, stieg die Tyrosinkonzentration im Liquor bei gleichzeitiger Besserung des klinischen Zustandes. Nach Abklingen der L-Dopa-Wirkung stellten sich die ursprünglichen Werte wieder ein.

Ein Zusammenhang zwischen der Parkinson-Symptomatik und der Störung des Aminosäurehaushaltes ist auf Grund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse wahrscheinlich. Weitere Arbeiten sollen diesen Zusammenhang klären.

Zusammenfassung

1. Bei Morbus Parkinson und postenzephalitischem Parkinsonismus weicht die Aminosäurezusammensetzung vom normalen Durchschnitt ab. Während die Gesamtmenge der Aminosäuren unverändert ist, sind die Konzentrationen an Glycin, Serin, Threonin, Cystein-Cystin und Methionin erhöht, die der Glutaminsäure erniedrigt.

2. Die gleiche Störung liegt bei Patienten mit Parkinson-Symptomatik nach einem traumatischen apallischen Syndrom vor.

3. Beim phenothiazin-induzierten Parkinson-Syndrom findet sich beim Menschen dieselbe Veränderung der Aminosäurezusammensetzung im Liquor, ist aber ebenso wie das klinische Bild völlig reversibel.

4. Nach Verabreichung von Phenothiazinderivaten an Ratten findet man nach Ausbildung einer extrapyramidalen Störung mit Rigor und Tremor analoge Änderungen im Gehalt an freien Gehirnaminoäuren.

5. Das verzerrte Aminosäurespektrum im Liquor scheint für bestimmte extrapyramidale Erkrankungen spezifisch zu sein, wie aus dem Vergleich mit anderen Patientengruppen mit anderen neurologischen Defekten hervorgeht.

Literatur: ¹ Ehringer, H. und Hornykiewicz, O.: *Klin. Wschr.*, 38 (1960), S. 1236. — ² Bernheimer, H. und Hornykiewicz, O.: *Klin. Wschr.*, 43 (1965), S. 711. — ³ Bernheimer, H., Birkmayer, W. und Hornykiewicz, O.: *Wien. klin. Wschr.*, 78 (1966), S. 417. — ⁴ Hyden, H.: *Production of RNA in Neurons and Glia in Parkinson's Disease Indicating Genetic Stimulation*. In: *Biochemistry and Pharmacology of the Basal Glia*. S. 195 ff. New York: Raven Press, Hewlett, 1965. — ⁵ Gründig, E.: *Wien. klin. Wschr.*, 77 (1965), S. 246. — ⁶ Lajtha, A. und Toth, J.: *J. Neurochem.*, 9 (1962), S. 199. — ⁷ Pantlitschko, M. und Gründig, E.: *Mh. Chemie*, 89 (1958), S. 274. — ⁸ Gründig, E.: *Clin. Chim. Acta*, 7 (1962), S. 498. — ⁹ Gründig, E. und Hanbauer, I.: *J. Neurochem.*, 16 (1969), S. 1077. — ¹⁰ Bruck, H., Gerstenbrand, F., Gründig, E. und Teufmayr, R.: *Acta Neuropath.*, 3 (1964), S. 638. — ¹¹ Gründig, E.: *Wien. Zschr. Nervenhk.*, Suppl. I (1966), S. 143. — ¹² Bruck, H., Gerstenbrand, F., Gnad, H., Gründig, E. und Prosenz, P.: *Psychiatr. Neurol.*, Basel, 151 (1966), S. 81. — ¹³ Gerstenbrand, F., Gründig, E. und Simanyi, M.: *In Vorbereitung*. — ¹⁴ Gründig, E. und Hanbauer, I.: *J. Neurochem.*, 17 (1970), S. 215. — ¹⁵ Bruck, H., Gerstenbrand, F., Gnad, H., Gründig, E. und Prosenz, P.: *J. Neurol. Sci.*, 5 (1967), S. 257. — ¹⁶ Zimprich, H., Gründig, E., Gerstenbrand, F., Widhalm, S. und Simanyi, M.: *Zschr. Pädiatrie und Pädologie*. (Im Druck.) — ¹⁷ Simanyi, M. und Gründig, E.: *2nd Int. Meeting of the internat. Soc. for Neurochemistry*, Milano, 1. bis 5. September 1969. Abstracts S. 367. Milano: Tamburini Editore. — ¹⁸ Gründig, E., Gerstenbrand, F., Bruck, H., Gnad, H., Prosenz, P. und Teufmayr, R.: *Dtsch. Zschr. Nervenhk.*, 196 (1969), S. 236.

Anschrift der Verfasser: Doz. Dr. Else Gründig, Institut für Medizinische Chemie der Universität, Währinger Straße 10, A-1090 Wien, und Doz. Dr. F. Gerstenbrand, Psychiatrisch-Neurologische Universitätsklinik, Spitalgasse 23, A-1090 Wien.

Manzsche Buchdruckerei, Wien IX
Printed in Austria