

Veränderungen der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis und des Serums bei der amyotrophischen Lateralsklerose

F. GERSTENBRAND, E. GRÜNDIG, R. SCHEDL, M. SIMANYI und R. TEUFELMAYER
Psychiatrisch-Neurologische Universitätsklinik Wien (Suppl. Leiter: Doz. Dr. P. Berner)
Medizinisch-Chemisches Institut der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. F. Seelich)

In den letzten Jahren ist die Zahl der Patienten, die an einer amyotrophischen Lateralsklerose (ALS) erkranken, ständig im Steigen begriffen (Erbslöh et al., 1968). Obwohl die klinische Symptomatik dieses Krankheitsbildes schon seit mehr als hundert Jahren bekannt und beschrieben ist und vielfältige morphologische Untersuchungen von Rückenmark, Gehirn und den atrophischen Muskeln auf strukturelle und histochemische Veränderungen durchgeführt wurden, konnte bis heute die Ätiologie dieser schweren Erkrankung nicht geklärt werden.

Die ALS kann sporadisch oder familiär auftreten und zeigt sich in der Kombination einer schlaffen und spastischen Parese der Extremitäten, des Rumpfes und der von den bulbären Hirnnerven versorgten Muskulatur. Die klinische Symptomatik ist durch die Schädigung der peripheren und zentralen motorischen Neurone bedingt. Die Erkrankung weist eine rasche Progredienz auf; die Überlebenszeit beträgt 2—5 Jahre (Erbslöh et al., 1968). Dem Beginn der Erkrankung bzw. dem bevorzugten Befall entsprechend, werden verschiedene Verlaufsformen der ALS unterschieden (Becker, 1966); initial stehen Muskelatrophie, Spastizität oder bulbäre Symptome im Vordergrund.

Weil über die Ursachen der Erkrankung und die damit verbundenen biochemischen Ausfallserscheinungen noch wenig bekannt ist, versuchten wir durch Analyse von Metaboliten des Liquor cerebrospinalis, die am Aminosäurestoffwechsel beteiligt sind, nähere Aufschlüsse zu erlangen. Durch parallele Untersuchung von Serumproben sollte festgestellt werden, ob etwaige Veränderungen isoliert im Liquor vorliegen oder auch im Serum zu beobachten sind. Bei einigen Patienten wurden die Analysen nach bestimmten Zeitabständen wiederholt, um den Einfluß einer Behandlung auf den Aminosäurestoffwechsel zu prüfen.

Methodik

Untersucht wurde Liquor cerebrospinalis und Blutserum von insgesamt 20 Patienten mit ALS. Über den klinischen Befund und die Erkrankungsdauer gibt Tabelle 1 Auskunft.

Die Durchführung der Bestimmungen erfolgte, wie schon in früheren Arbeiten beschrieben (Gründig, 1962; Gründig et al., 1969). Nach Enteiweißung mit 10%iger TCE wird die Gesamtmenge aller mit Ninhydrin färbbaren Stoffe durch Tüpfeln auf Papier bestimmt (Pantlitschko et al., 1958). Dann erfolgt die Filtration einer 2 ml Liquor äquivalenten Menge bei pH 7 über mit HCl-aktiviertem Al_2O_3 beschickte Mikrosäulen. Gebunden werden saure Metabolite — u. a. Glu, Asp¹ und Cysteinsäure — welche mit 1N NH_3 eluiert, papierlektrophoretisch bei pH 3,8 getrennt und nach Färben mit Ninhydrin im Beckman Spinco-Analytrol quantitativ bestimmt werden.

¹ AS = Aminosäuren, Arg = Arginin, Ala = Alanin, Asp = Asparaginsäure, Asp-NH₂ = Asparagin, Cys = Cystein + Cystin, Glu = Glutaminsäure, Glu-NH₂ = Glutamin, His = Histidin, Ileu = Isoleucin, Leu = Leucin, Lys = Lysin, Met = Methionin, Phe = Phenylalanin, Ser = Serin, Thr = Threonin, Tyr = Tyrosin, Val = Valin, ZNS = Zentralnervensystem, BTS = Brenztraubensäure, OES = Oxallessigsäure, KGS = α -Ketoglutarinsäure, GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase.

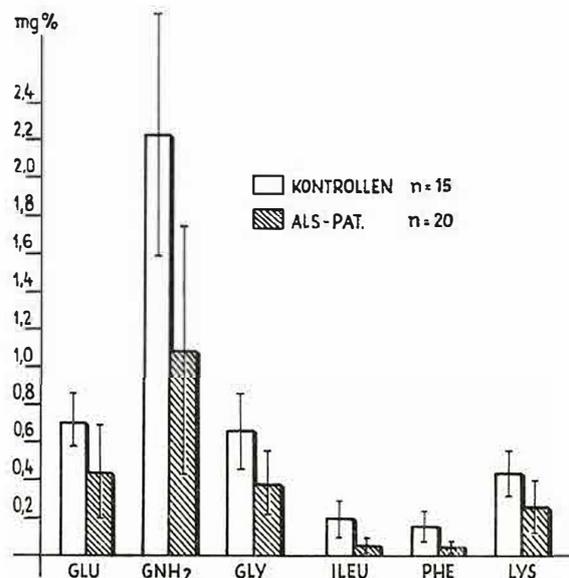


Abb. 1. Die Konzentrationen einiger Aminosäuren im Liquor cerebrospinalis bei 20 Patienten mit ALS im Vergleich mit den Aminosäurewerten von 15 Kontrollpersonen ohne neurologische Erkrankung ($\bar{x} \pm s$ in mg-%). „Gesamt-Aminosäuren“: Normalwerte $10,0 \pm 3,9$ mg-%; ALS-Patienten $5,7 \pm 3,7$ mg-%

Das Filtrat aus den Al_2O_3 -Säulen wird nun über eine mit Dowex 2×8 (2N NaOH) beschickte Kolonne filtriert; die „neutralen“ Aminosäuren werden gebunden und nach Elution mit 1N Essigsäure papierchromatographisch getrennt (Whatman Nr. 1, Steigmittel Phenol pH 1). Lys, His und Arg erhält man durch Papierchromatographie des Filtrats aus der Dowex 2×8 -Kolonne nach Entsalzung an Dowex 50×4 (0,01N HCl) bei pH 2.

Die Bestimmung der Ketosäuren und Transaminasen erfolgte unter Verwendung der Testpackungen der Fa. Boehringer, Mannheim. Zur statistischen Auswertung wurde der *t*-Test herangezogen.

Ergebnisse

Abb. 1 zeigt, daß bei ALS die AS-Konzentration im Liquor wesentlich niedriger ist, als bei neurologisch gesunden Vergleichspersonen: sie beträgt im Mittel nur 57% des normalen Durchschnitts. Es sind vor allem die Werte für Glu, Glu-NH₂, Gly, Ileu, Phe und Lys zu tief, die für Cys, Ala, Val, Tyr und Leu liegen etwas unter der Norm, die der übrigen AS (Asp, Thr, Ser, His und Arg) an der unteren Grenze der Normalwerte.

Im Serum betragen die Gesamtaminosäuren im Mittel 84% der Norm. Die einzelnen Konzentrationen liegen wie die der meisten Liquor-AS an deren unterer Grenze, sodaß signifikant erniedrigte Werte nur für Asp, Arg und Lys gefunden wurden (Abb. 2).

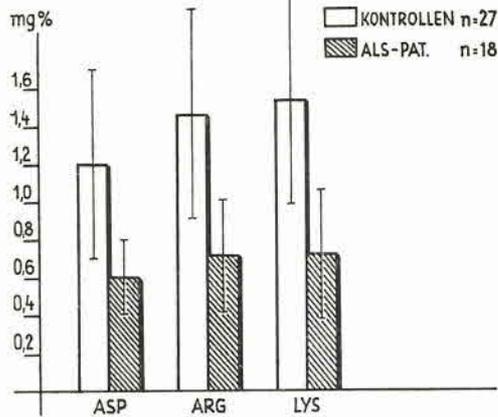


Abb. 2. Die Konzentrationen einiger Aminosäuren im Serum bei 18 Patienten mit ALS im Vergleich mit den Aminosäurewerten von 27 gesunden Kontrollpersonen ($\bar{x} \pm s$ in mg-%). „Gesamt-Aminosäuren“: Normalwerte $28,7 \pm 7,1$ mg-%; ALS-Patienten $24,1 \pm 6,8$ mg-%

Besonders hervorzuheben ist, daß die Pyruvatkonzentration im Liquor im Mittel nur 80% der Normalwerte betrug, die des Ketoglutarats 60%; Oxalacetat war unverändert. Serumwerte für α -Ketosäuren konnten nicht bestimmt werden. Deutlich erhöht waren die Transaminaseaktivitäten im Liquor. GOT nur um 45%, GPT um 400%. Im Serum war die Aktivität

der GOT größtenteils normal, die der GPT auf das Doppelte erhöht (Tabelle 2).

Die für die einzelnen Probanden erhaltenen Ergebnisse wurden mit der Dauer der Erkrankung, der Symptomatik und dem Alter der Patienten verglichen. Wir konnten keinerlei Korrelationen auffinden; in allen Patientengruppen gab es Fälle, bei denen der Aminosäurehaushalt im ZNS stärker und solche, bei denen er weniger in Mitleidenschaft gezogen war (Tabelle 1).

Der Einfluß der Therapie auf die Zusammensetzung von Liquor und Serum ist nur sehr gering, wie die nachstehenden Beispiele zeigen (s. auch Tabelle 1).

Pat. L. W. (Tabelle 3). Therapie: Laevadenyl, Vitamin E und Testosan forte sowie am 2., 8., 11., 15., 18., 22. und 25. Behandlungstag je 25 mg Solu-Prednisolon intrathecal. Nach der Behandlung ergab sich keine Änderung des klinischen Befundes. Die Werte der Gesamt-AS im Liquor waren an den Tagen, an denen Prednisolon intrathecal verabreicht wurde, noch etwas tiefer als der ohnehin schon weit unter der Norm liegende Ausgangswert. Im Serum war diese Beobachtung nicht zu machen; die Konzentrationen der einzelnen AS bewegten sich in der auch bei anderen Versuchspersonen bei mehrmaliger Punktion bestehenden Streubreite.

Pat. Sch. J. (Tabelle 4): Behandlungsschema wie Fall L. W., allerdings nur insgesamt 125 mg Cortison intrathecal. Nach der Behandlung zeigte sich ebenfalls keine Änderung des klinischen Befundes; die Aminosäurekonzentrationen in Liquor und Serum zeigten vorübergehend eine Normalisierungstendenz. Die Kontrolle gegen Ende der Therapie ergab eine Rückkehr der Werte auf das vor der Behandlung gemessene Niveau.

Pat. D. F. (Tabelle 5): Behandlungsschema wie Fall L. W., 270 mg Cortison insgesamt intrathecal. Nach der Behandlung

Tabelle 1. Übersicht über die bei den 20 untersuchten Patienten mit ALS erhobenen klinischen Befunde

Patient	Alter (Jahre)	Dauer der Erkrankung (Jahre)	Symptome einer Vorderhornzellläsion	Symptomatik			Veränderung des Liquor-Aminosäurespiegels
				spastische Symptome	bulbäre Symptome	pseudobulbäre Symptome	
T. H., ♂ ^a	39	1/2	+++	++	+++	—	++
D. K., ♂ ^a	42	1/2	++	+++	—	±	—
F. J. ^a	67	1/2	++	++	+++	—	+
M. M., ♂ ^a	65	1/2	—	+	++	—	+
S. J., ♂ ^a	50	1	++	++	++	—	++
S. F., ♂ ^a	50	1	+	++	—	—	+
K. J., ♂ ^a	58	1	++	+++	—	+	+
S. H. ^a	64	1	++	+	—	—	+
K. S., ♂ ^a	67	1	+	—	+++	+	++
S. K., ♂ ^a	71	1	++	—	+++	+	+++
G. F., ♂ ^a	59	1 1/2	+++	+++	+++	+	+
Sch. J. ^a	70	1 1/2	+++	++	+++	—	+++
L. W. ^a	47	2	+++	+	—	—	+++
P. M., ♂ ^a	66	2	++	++	+++	+	+
J. O., ♂ ^a	64	2	++	+	—	—	+
S. Jo., ♂ ^a	64	3	+++	++	—	+	++
H. F., ♂ ^a	71	3	+	—	+++	—	+++
E. J., ♂ ^a	56	4	++	+	+	—	—
D. F. ^a	54	4	+	+++	+++	±	++
G. R., ♂ ^a	68	5	+++	++	—	—	+

^a Mehrmalige Kontrolluntersuchungen des AS-Spiegels nach Therapie (s. Tabellen 3—7).

Tabelle 2. Gesamtaminosäuregehalt, Ketosäurekonzentrationen und Transaminaseaktivitäten bei 20 ALS-Patienten und neurologisch Gesunden in Liquor cerebrospinalis und Serum

	Liquor		Serum	
	ALS-Patienten	Kontrollen	ALS-Patienten	Kontrollen
Gesamt-AS	5,7 ± 3,7 mg-%	10,0 ± 3,9 mg-%	24,1 ± 6,8 mg-%	28,7 ± 7,1 mg-%
BTS	0,11 ± 0,05 mg-%	0,56 ± 0,09 mg-%	—	—
KGS	0,04 ± 0,02 mg-%	0,07 ± 0,01 mg-%	—	—
OES	0,09 ± 0,03 mg-%	0,09 ± 0,02 mg-%	—	—
GOT	10,5 ± 2,8 mU/ml	7,2 ± 3,7 mU/ml	12,4 ± 4,9 mU/ml	12,8 ± 4,8 mU/ml
GPT	4,5 ± 2,3 mU/ml	0,9 ± 0,8 mU/ml	15,3 ± 8,4 mU/ml	7,2 ± 3,2 mU/ml

Tabelle 3. Die Aminosäurezusammensetzung von Liquor und Serum des Patienten L.W. zu verschiedenen Zeitpunkten der Behandlung (Werte in mg-%); vgl. Tabelle 1

	Liquor				Serum	
	vorher	11.Tag	18.Tag	25.Tag	vorher	18.Tag
Gesamt-AS	4,48	3,18	2,56	3,38	10,1	10,0
Glu	0,33	0,31	0,12	—	2,78	1,76
Glu-NH ₂	0,73	0,50	0,40	0,71	3,56	2,75
Ser	0,17	0,16	0,12	0,23	0,25	0,79
Tyr	0,48	0,20	0,30	0,37	—	0,78
Cys	—	—	—	—	—	—
Met	0,05	0,04	—	—	0,15	—
Gly	0,24	0,17	0,18	0,20	0,50	0,77
Ala	0,34	0,20	0,33	0,46	—	0,69
Val	0,06	—	0,06	—	—	—
Leu	—	0,08	—	—	0,42	—
Ileu	0,08	—	0,05	—	—	—
Tyr	0,14	0,08	0,08	0,12	0,39	0,34
Phe	0,03	0,02	0,02	0,03	0,13	0,09
Arg	0,20	0,13	0,11	0,18	0,14	0,20
His	0,13	—	0,06	0,09	0,08	0,14
Lys	0,16	0,13	0,07	0,12	0,09	0,13

Tabelle 5. Die Aminosäurezusammensetzung von Liquor und Serum des Patienten D.F. vor und während der Behandlung (Werte in mg-%); vgl. Tabelle 1

	Liquor		Serum	
	vorher	15.Tag	vorher	15.Tag
Gesamt-AS	5,7	5,4	17,6	10,9
Asp	0,06	0,07	—	—
Glu	0	0,10	2,05	2,33
Glu-NH ₂	1,40	1,79	5,40	3,08
Ser			1,32	0,54
Thr	0,14	0,10	0,69	0,22
Cys	0,13	0,13	—	—
Met	—	0,02	0,17	—
Gly	0,28	0,19	0,52	0,40
Ala	0,17	0,14	0,70	0,10
Val	0,04	0,04	0,35	0,13
Leu	0,07	0,04	0,82	0,53
Ileu	0,05	0,03	0,30	0,22
Tyr	0,08	0,08	0,05	0,25
Phe	0,03	0,04	0,28	0,20
Arg	0,68	0,52	0,48	0,39
His	0,54	0,27	0,28	0,25
Lys	0,67	0,28	0,44	0,21

Tabelle 4. Die Aminosäurezusammensetzung von Liquor und Serum des Patienten Sch. J. zu verschiedenen Zeitpunkten der Behandlung (Werte in mg-%); vgl. Tabelle 1

	Liquor			Serum		
	vorher	5.Tag	22.Tag	vorher	5.Tag	22.Tag
Gesamt-AS	3,10	7,56	4,12	7,9	14,8	8,3
Glu	0	0,57	0,04	1,58	2,37	—
Glu-NH ₂	0,51	1,02	0,94	2,45	4,26	—
Ser	0,07	0,32	0,22	0,51	0,97	—
Thr	0,13	—	0,22	0,50	0,34	—
Cys	0,09	—	—	—	—	—
Met	0,01	0,06	—	—	0,12	—
Gly	0,19	0,28	0,18	0,34	0,48	—
Ala	0,16	0,33	0,17	0,55	0,59	—
Val	0,03	0,15	0,08	—	—	—
Leu	0,05	0,13	—	—	0,70	—
Ileu	0,03	0,04	0,09	—	—	—
Tyr	0,07	0,12	0,16	0,30	0,49	—
Phe	0,03	0,07	—	0,11	0,13	—
Arg	0,34	0,66	0,34	0,16	0,48	—
His	0,19	—	0,13	0,06	0,42	—
Lys	0,34	0,16	0,13	0,10	0,37	—

Tabelle 6. Die Aminosäurezusammensetzung von Liquor und Serum des Patienten F.J. zu verschiedenen Zeitpunkten der Behandlung (Werte in mg-% bzw. mE/ml); vgl. Tabelle 1

	Liquor		Serum	
	5.Tag	11.Tag	5.Tag	11.Tag
Gesamt-AS	10,0	9,6	42,7	55,0
GOT	11,5	14,0	4,5	14,0
GPT	2,5	4,5	8,0	12,5
Asp	0,07	0,08	0,58	1,06
Glu	0,73	0,83	1,11	4,98
Glu-NH ₂	3,37	2,29	6,96	12,0
Ser	1,08	0,71	6,05	4,90
Thr	0,89	1,16	6,28	5,48
Cys	0,10	0,06	0,10	0,48
Met	0,11	0,07	—	1,12
Gly	1,31	1,74	3,65	6,48
Ala	0,54	0,91	2,43	3,45
Val	0,30	0,25	1,84	2,11
Leu	0,16	0,15	0,88	1,17
Ileu	0,09	0,12	0,78	0,84
Tyr	0,53	0,70	3,10	2,58
Phe	0,11	0,20	0,89	1,30
Arg	0,22	0,35	2,08	0,68
His	0,44	0,55	2,47	2,08
Lys	0,32	0,40	1,24	0,94

konnte keine Änderung des klinischen Befundes festgestellt werden. Während des Beobachtungszeitraumes blieb die AS-Konzentration im Liquor im allgemeinen unverändert, im Serum sank die Konzentration der AS, speziell die des Glu-NH₂, Ser, Gly, Tyr und Lys.

Pat. F. J. (Tabelle 6): Behandlung mit Laevadenyl, Vitamin B-Komplex und Vitamin E, kein Cortison und keine anderen Hormone. Nach der Behandlung ergab sich eine geringe Änderung des klinischen Befundes. Auch in diesem Fall blieb aber der AS-Spiegel des Liquor unverändert; im Serum stiegen der Gehalt an Glu und Glu-NH₂ an. Die Aktivitäten der Transaminasen in Liquor und Serum nahmen über die Normalwerte zu.

Pat. S. H. (Tabelle 7): Der Pat. erhielt eine Therapie entsprechend Fall F. J. Es war praktisch keine Veränderung des Aminosäure- oder Transaminasespiegels in Liquor und Serum nachweisbar.

Diskussion

Über die Biochemie der ALS ist noch sehr wenig bekannt. Es konnte aber auch ein Teil der von einzelnen Autoren erhobenen Befunde von anderen Arbeitsgruppen nicht bestätigt werden. Dieser Umstand weist darauf hin, daß die

biochemischen Störungen beim Krankheitsbild „ALS“ äußerst heterogen sind. In der Tabelle 8 sind die bisher erarbeiteten Ergebnisse, soweit sie Abweichungen von der Norm betreffen, zusammengestellt. In dieser Tabelle wurden allerdings die zahlreichen Arbeiten, in denen die zitierten Befunde nicht bestätigt werden konnten, ebensowenig aufgenommen, wie einhellige Berichte über Normalwerte.

Wir selbst fanden bei 18 von 20 der von uns untersuchten Patienten deutliche Abweichungen von der Norm, speziell im Liquor cerebrospinalis, dessen AS-Gehalt signifikant verringert war; diese Verminderung war vor allem auf Glu, Glu-NH₂, Gly, Ileu, Phe und Lys zurückzuführen. Außerdem waren der Pyruvat- und der α -Ketoglutarat Spiegel vermindert, die Aktivitäten der Transaminasen gegenüber den Kontrollen erhöht. Im Serum war bei normaler Gesamt-AS-Konzentration der Gehalt an Asp, Arg und Lys statistisch signifikant verringert, GOT war normal, GPT leicht erhöht.

Tabelle 7. Die Aminosäurezusammensetzung von Liquor und Serum des Patienten S.H. zu verschiedenen Zeitpunkten der Therapie (Werte in mg-% bzw. mE/ml); vgl. Tabelle 1

	Liquor		Serum	
	vorher	14. Tag	vorher	14. Tag
Gesamt-AS	13,7	14,0	21,1	28,8
GOT	12,0	14,0	21,5	9,5
GPT	4,5	4,5	15,5	12,5
Asp	0,17	0,14	0,58	0,53
Glu	0,37	0,24	1,76	1,40
Glu-NH ₂	1,79	1,83	2,60	5,29
Ser	0,99	0,87	0,40	1,51
Thr	0,56	0,34	0,57	1,67
Cys	0,22	—	—	—
Met	0,05	—	0,16	0,25
Gly	1,73	1,27	0,75	1,54
Ala	0,66	0,51	0,57	0,99
Val	0,22	0,12	0,25	0,48
Leu	0,16	0,09	0,40	0,55
Ileu	0,03	0,06	0,19	0,34
Tyr	0,15	0,35	0,26	0,44
Phe	0,13	0,10	0,34	0,58
Arg	0,65	0,95	0,90	1,13
His	0,52	0,75	1,30	0,89
Lys	0,61	0,31	0,68	0,97

Auf Grund dieser Befunde ist zunächst festzustellen, daß die Veränderungen in Liquor und Serum nicht parallel gehen. Dieser Umstand deutet darauf hin, daß es sich um Störungen des Zellstoffwechsels handelt, die nicht ubiquitär sind, sondern lokal auftreten. Allgemein kann zumindest eine partielle Kompensation im Serum relativ leicht stattfinden; das Gleiche ist jedoch im ZNS nicht möglich, da die Hirnschrankensysteme eine freie Aufnahme von Nährstoffen wie Glucose und Aminosäuren nicht gestatten. Letztere Behauptung erscheint durch Tabelle 9 erhärtet: Es ist der Quotient

$$\frac{\text{Konzentration der AS im Serum}}{\text{Konzentration der AS im Liquor}}$$

für zahlreiche Aminosäuren bei ALS-Patienten höher als bei Normalpersonen, was — außer für Glutaminsäure — besonders für essentielle Aminosäuren zutrifft.

Verminderte Glu-Konzentration findet man im ZNS grundsätzlich dann, wenn die Glucoseverwertung der Gehirnzellen in irgend einer Weise gestört ist. Die geringen Konzentrationen der meisten der übrigen AS im Liquor könnten darauf zurückzuführen sein, daß zu wenig Energie zum aktiven Transport der AS vom Serum in das ZNS zur Verfügung steht. Sind die Konzentrationen der AS sehr niedrig, sinkt auch der Umsatz dieser Stoffe, woraus niedrige Werte für Glu-NH₂, das die Hauptmenge des vom ZNS abgegebenen Aminostickstoffs enthält, resultieren. Eine verminderte Resorption von Aminosäuren könnte zu einer vermehrten Synthese im ZNS selbst Anlaß geben, wodurch der Bedarf an Ketosäuren zusätzlich erhöht ist; die erhöhte Aktivität der Transaminasen fügt sich in dieses Bild ein.

Tabelle 8. Von verschiedenen Autoren erhobene biochemische Befunde bei Patienten mit ALS

Befund	Zahl der Patienten		Literatur		
	untersucht	gestört			
Liquor cerebrospinalis	Nicht hämoglobingebundenes Eisen erhöht		Kjellin, 1967 Still et al., 1969 Simanyi et al., 1969		
	4	1			
Serum	Gesamt-Aminosäuren erniedrigt vor allem Glu, Gl-NH ₂ , Ala, Val, Tyr, Lys und Ileu		20	18	
	1	1			
Serum	Aktivität der <i>Leucinaminopeptidase</i> erhöht		5	5	Quick et al., 1967 Araki et al., 1967
	bei normaler <i>Amylase</i> aktivität verstärkte Reaktion auf Neostigmin		3	3	
	erhöhte Aktivität der <i>GOT</i> und <i>GPT</i>		94	94	Sercl et al., 1967 Steinke et al., 1964
	gestörte <i>Glucosetoleranz</i> :				
	anormale Reaktion auf Tolbutamid		15	15	Quick, 1967 Jonasecu, 1964
	anormale Insulintoleranz		13	13	
	Glucosetoleranz wie bei Diabetikern		60% der untersuchten Fälle		Cumings, 1962
	normale Glucosetoleranz, aber starker <i>Pyruvatanstieg</i> nach Glucosebelastung		36	15	
	vermindert ¹³¹ J- <i>Triolein</i> resorption bei normaler ¹³¹ J- <i>Ölsäure</i> resorption		5	5	Quick et al., 1967
	<i>Albumine</i> vermindert, <i>Globuline</i> erhöht		—	—	
	<i>Gesamt.-EW</i> erhöht		125	—	Quick et al., 1967; Bauman, 1962; Cumings, 1962 Jonasecu et al., 1961
	verminderte Arginintoleranz		—	—	
verminderter Gehalt an <i>Ala</i> , <i>Tyr</i> und <i>Lys</i>		20	11	Poser et al., 1964 Simanyi et al., 1969	

Tabelle 9. Vergleich der Quotienten

	$\frac{\text{Konzentration der AS im Serum}}{\text{Konzentration der AS im Liquor}}$				
	Kontrollpersonen		ALS-Patienten		$\bar{x}_P - \bar{x}_K$
	N	$\bar{x}_K \pm s$	N	$\bar{x}_P \pm s$	
Gesamt-AS	40	4,7 ± 1,8	18	3,8 ± 1,5	-0,9
Glu	40	2,0 ± 1,6	18	4,60	+458 ^a
Cys	13	4,0 ± 2,2	10	7,0 ± 4,8	+3,0 ^a
Ileu	10	5,3 ± 2,8	10	8,7 ± 4,8	+3,4 ^a
Arg	39	2,1 ± 1,7	14	3,9 ± 3,8	+1,8 ^a
Lys	37	2,8 ± 1,7	15	3,4 ± 2,1	+0,6 ^a

^a Bei Patienten hat das AS-Verhältnis zugunsten des Serums zugenommen.

Die Konzentrationen der AS im Serum sind ebenfalls geringer als bei Gesunden. Ob es sich hier um eine primäre Resorptionsstörung aus dem Verdauungstrakt handelt, um einen Defekt der renalen Rückresorption, oder ob andere Ursachen vorliegen, läßt sich nicht sagen. Jedenfalls berichtet Cumings (1962), daß bei 6 von 8 der von ihm untersuchten Patienten eine α -Aminoacidurie vorlag.

Die hier mitgeteilten Befunde zeigen deutlich, daß bei ALS die neurologischen Erscheinungen mit schwerwiegenden biochemischen Defekten einhergehen. Es ist anzunehmen, daß eingehende Untersuchungen dieser Abweichungen auch zur Klärung der Ätiologie der Erkrankung beitragen werden.

Zusammenfassung. 1. Bei ALS-Patienten ist der Aminosäurehaushalt im ZNS gestört: Die Konzentrationen der Aminosäuren im Liquor cerebrospinalis, speziell von Glu, Glu-NH₂, Gly, Ileu, Phe und Lys sind vermindert, desgleichen

die der α -Ketosauren BTS und KGS. Die Aktivitäten der Transaminasen GOT und GPT sind erhöht.

2. Eine Korrelation zu Dauer und klinischer Verlaufsform der Erkrankung konnte nicht gefunden werden.

3. Die Störungen werden durch therapeutische Intervention nicht behoben.

4. Auch im Serum liegt die Konzentration zahlreicher Aminosäuren an der unteren Grenze der Norm; eine statistisch signifikante Abnahme wurde jedoch nur für Asp, Arg und Lys gefunden. Die Störung des AS-Haushaltes im ZNS spiegelt sich somit im Serum nur in einer sehr beschränkten Weise wider.

Literatur

- Araki, S., Shibasaki, H.: *Lancet* **1967**, 1006—1011.
 Baumann, L. K.: *Z. neuropat. psychiat.* **62**, 833—841 (1962).
 Becker, P. E.: *Humangenetik*, Bd. V/1, S. 368—400. Stuttgart: Thieme 1966.
 Cumings, J. N.: *Proc. roy. Soc. Med.* **55**, 1023—1024 (1962).
 Erbslöh, F., Kunze, K., Recke, B., Abel, M.: *Dtsch. med. Wschr.* **93**, 1131—1141 (1968).
 Fullmer, H. M., Lazarus, G., Gibson, W. A., Stam, A. C. Jr., Link, C. Jr.: *Lancet* **1966 I**, 1007—1009.
 — Siedler, H. D., Krooth, R. S., Kurland, C. T.: *Neurology (Minneapolis)* **10**, 717—724 (1960).
 Gründig, E.: *Clin. chim. Acta* **7**, 498—505 (1962).
 — Hanbauer, I.: *J. Neurochem.* **16**, 1077—1089 (1969).
 Jonasesco, V., Luca, N.: *Psychiat. Neurol. Basel* **142**, 31—42 (1961).
 — — *Acta Neurol. scand.* **40**, 47—57 (1964).
 Kjellin, K. G.: *Acta Neurol. scand.* **43**, 299—313 (1967).
 Pantlitschko, M., Gründig, E.: *Mh. Chemie* **89**, 274—284 (1958).
 Poser, C. H., Johnson, M., Bunch, L. D.: *Trans. Amer. neurol. Ass.* **31**, 245—249 (1964).
 Quick, D. T., *Neurology (Minneapolis)* **17**, 284 (1967).
 — Geer, M.: *Neurology (Minneapolis)* **17**, 112—116 (1967).
 Sercl, M., Kovařík, J., Jicha, J.: *Sbornik vědeckých prací Lékařské fakulty KU Hradci Králové* **10**, 483—489 (1967).
 Simanyi, M., Gründig, E.: *Amyotrophic lateral sclerosis: reduced amino acid concentration in the liquor cerebrospinalis and in blood serum*. 2nd internat. Meeting of the internat. Soc. for Neurochemistry, Mailand, 1.—5. 9. 1969, p. 367; Abstracts; Tamburini editore s. p. a. Milano.
 Steinke, J., Tyler, H. R.: *Metabolism* **13**, 1367—1381 (1964).
 Still, C. H., Gadden, R. H., Hiers, W.: *Cerebral Neurosiderosis: Possible pathogenetic role of iron in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)*. 2nd internat. Meeting of the internat. Soc. for Neurochemistry Mailand, 1.—5. 9. 1969, p. 380; Tamburini editore s. p. a. Milano.

Doz. Dr. F. Gerstenbrand
 Psychiatr.-Neurolog. Univ.-Klinik
 A-1090 Wien IX
 Spitalgasse 23

Doz. Dr. E. Grundig
 Universitätsinstitut
 für medizinische Chemie
 A-1090 Wien IX
 Währingerstr. 10
 Österreich