Der Einfluß der Verabreichung von Aminosäuren, speziell von L-DOPA und α-Methyldopa, auf die Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis bei extrapyramidalen Syndromen

III. Veränderungen der Liquorzusammensetzung bei Patienten mit Chorea Huntington nach Verabreichung von α-Methyldopa und L-DOPA

M. Simanyi, F. Gerstenbrand, E. Gründig, R. Schedl und H. Weiß

Medizinisch-Chemisches Institut der Universität Wien (Suppl. Leiter: Prof. Dr. E. Kaiser) und Neurologische Klinik der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. H. Reisner)

Eingegangen am 12. Juli 1972 / 6. Oktober 1972

The Effect of the Administration of Amino Acids, Especially of L-DOPA and α -Methyldopa, on the Composition of Cerebrospinal Fluid in Extrapyramidal Syndromes

III. Alterations of Cerebrospinal Fluid in Patients with Huntington's Chorea after α-Methyldopa or L-DOPA

Summary. 1. Cerebrospinal fluid (CSF) and blood-serum are analysed in 23 patients suffering from Huntington's chorea. The activity of GPT is increased, the concentration of pyruvate is decreased in CSF. The concentrations of the aminoacids Asp, Glu, Gly and Thr are different to normals. In blood-serum the concentrations of ninhydrin reaktive compounds and of pyruvate is slightly increased, the activities of GPT and GOT are in normal range.

2. In three patients the concentration of Phe decreased in CSF during therapy with α-CH₃-DOPA. In blood-serum the concentrations of Asp and Glu decreased, ANH₂ and GNH₂ increased. The activity of GPT was reduced in CSF as well as in blood-serum. From the clinical point of view the therapy was satisfactory.

3. An intravenous injection of 1×35 to 75 mg L-DOPA (5 patients) showed, that the pattern of aminoacids in CSF and in blood-serum did not change in the same way. The effect of this application lasted not longer than 72 hrs.

Key words: L-DOPA — Alphamethyldopa — Cerebrospinal fluid — Extrapyramidal syndromes — Chorea Huntington — Huntington's chorea — Amino acids — Transaminases.

Zusammenfassung. 1. Es wurden Liquores und Seren von 23 Patienten mit Chorea Huntington analysiert. Im Liquor war die Aktivität der GPT erhöht, die Konzentration der BTS vermindert. Die Konzentrationen der Aminosäuren Asp, Glu, Gly, Thr wichen vom normalen Durchschnitt ab. Im *Serum* waren die Summen der mit Ninhydrin färbbaren Substanzen und die Konzentration der BTS leicht erhöht, die Aktivitäten der Transaminasen waren normal.

- 2. Während der Behandlung von Chorea Huntington-Patienten mit α -Methyldopa (3 Patienten) sank im Liquor u. a. die Konzentration von Phe; Im Serum war der Asp- und Glu-Spiegel vermindert, ANH₂ und GNH₂ erhöht. Die Aktivität der GPT war in Liquor und Serum vermindert. Der Behandlungserfolg war als befriedigend zu bezeichnen.
- 3. Eine Applikation von 1×35 bis 75 mg L-DOPA i.v. (5 Patienten) zeigte, daß die Änderungen des Aminosäurespektrums in Liquor und Serum nicht parallel gingen. Der Effekt war nach 72 Std abgeklungen.

Die Chorea Huntington ist eine Erkrankung mit autosomal dominantem Erbgang. Sicherlich ist es nicht nur von theoretischem Interesse, die dieser Erkrankung zugrundeliegende Störung des Zellstoffwechsels aufzuklären; bei Kenntnis des biochemischen Defektes könnte es möglich sein, bereits vor Auftreten der klinischen Symptomatik mit Hilfe chemischer Untersuchungen eine Diagnose zu stellen.

Bisher wurden zahlreiche biochemische Untersuchungen durchgeführt; der interessanteste dieser Befunde stammt von Hydén [22]: Gehalt und Zusammensetzung der RNS in Nervenzellen und in umliegender Glia sind im Globus pallidus von Chorea Huntington-Patienten anders als bei Kontrollpersonen. Weitere Arbeiten befaßten sich mit dem Elektrolyt- und Wasserhaushalt, dem Lipoid- und Proteinstoffwechsel (s. [4, 6, 21, 27, 36]). Die daraus resultierenden Ergebnisse geben leider ebensowenig Aufschluß über die Ätiologie der Erkrankung wie Untersuchungen über den Aminosäurehaushalt, die von unserer Arbeitsgruppe [1, 13] und anderen Autoren [7, 9, 27—29, 31, 33] durchgeführt wurden.

In einer früheren Publikation [1] haben wir über eine Verzerrung des Aminosäurespektrums im Liquor cerebrospinalis bei Chorea Huntington berichtet: Bei verminderter Glu-Konzentration schienen die Werte für Ser, Gly, Thr, Cys und Met erhöht. Ähnliche Befunde konnten auch bei anderen extrapyramidalen Störungen, insbesondere bei M. Parkinson. erhoben werden [15]; bei Behandlung von Parkinson-Patienten mit L-DOPA hatte sich ergeben, daß ein klinischer Erfolg der Therapie mit einer Änderung des Liquor-Aminosäure-Spiegels in Richtung der Normalwerte gekoppelt war [16, 18]. Dieses Ergebnis veranlaßte uns, frühere Versuche über die Wirkung von α -Methyldopa und L-DOPA auf die Konzentrationen von Liquor-Aminosäuren und ihrer Metabolite [13, 16, 17] auf Liquores von Chorea Huntington-Patienten auszudehnen. Es sollte an einer größeren Zahl von Probanden untersucht werden, ob auch bei diesem Krankheitsbild während der Verabreichung von α -Methyldopa oder L-DOPA eine Korrelation zwischen der klinischen Symptomatik und dem Aminosäurespektrum besteht.

Methodik

Bei 23 Patienten mit Chorea Huntington wurden in Lumballiquor und Serum die Konzentration einzelner Aminosäuren, der Gehalt an Ketosäuren und die Aktivität der Transaminasen (GOT und GPT) bestimmt. 3 Patienten erhielten über längere Zeiträume α -Methyldopa (Presinol®) peroral, bei Beobachtung der klinischen Wirkung und gleichzeitiger Untersuchung des Liquors. 5 Probanden erhielten 35—75 mg L-DOPA (Larodopa®) i.v., die Injektionsdauer betrug jeweils 2 min. Die Liquor- bzw. Serumanalysen erfolgten in verschiedenen Zeitabständen.

Nach Enteiweißung von Liquor und Serum wurde die Trennung der Aminosäuren mittels einer Methode durchgeführt, die auf einer Kombination von Säulenchromatographie (Al $_2$ O $_3$, Dowex 2 \times 8, Dowex 50 \times 4), Papierchromatographie (Whatman Nr. 1, eindimensional) und Papierelektrophorese (400 V, pH 3,8) beruht [12, 16, 19, 30]. Die Messung der Ketosäurekonzentrationen und der Transaminaseaktivitäten erfolgte mit Testpackungen der Fa. Boehringer, Mannheim.

Patienten und Behandlungsschema

Es wurden Patienten mit Chorea Huntington untersucht, bei denen Ausprägung und Dauer der Erkrankung verschieden war. 3 Patienten mit klinischen Symptomen mittleren Grades wurden einer Langzeittherapie mit α -Methyldopa unterzogen, 2 von ihnen erhielten zur Überprüfung des therapeutischen Effektes einmal 50 mg L-DOPA i.v.

Patientin S. R., 37 Jahre, klinische Symptome seit 7 Jahren. Es erfolgte eine Einstellung auf α -Methyldopa; begonnen wurde mit einer Dosis von 250 mg/d, und es wurde auf 5000 mg/d als Dauerbehandlung gesteigert. Es kam parallel mit der Steigerung der Dosis zu einer Abnahme der Hyperkinesen; ein befriedigender Erfolg trat ab 4500 mg/d ein. Die Patientin konnte ihre Alltagsverpflichtungen wieder erfüllen. Zu Beginn der Behandlung, nachdem die Patientin 3 Tage hindurch je 500 mg α -Methyldopa erhalten hatte, wurden 50 mg L-DOPA i.v. injiziert. 1 min nach dem Ende der Dopaapplikation kam es zu einem teilweisen Wiederauftreten der bereits medikamentös verminderten Hyperkinesen. Dieser negative Effekt blieb $3\frac{1}{2}$ Std bestehen, nahm dann ab und war nach 7 Std völlig abgeklungen.

Patient G. K., 58 Jahre, klinische Symptome seit 3 Jahren. Es erfolgte eine Einstellung auf α -Methyldopa mit langsamer Dosissteigerung bis zu 5000 mg/d. Der Effekt war mäßig gut, er zeigte sich erst bei 4000 mg/d. Am 50. Tag der Behandlung, nach Erreichen einer Dosis von 5000 mg/d, wurden 50 mg L-DOPA i.v. verabreicht. Klinisch mußte 2 min nach der Injektion eine Zunahme der Hyperkinesen festgestellt werden, die von einem Angstzustand begleitet war. Sie hielt 3 Std an und war nach 5 Std völlig abgeklungen.

Patient A. L., 59 Jahre, klinische Symptome seit 6 Jahren. Der Patient wurde auf 6000 mg α -Methyldopa/d eingestellt, der Behandlungseffekt war als befriedigend zu bezeichnen. Der Patient konnte wieder ohne fremde Hilfe gehen. Als Nebenwirkung trat ein leichtes Parkinsonsyndrom auf.

3 weitere Probanden erhielten eine i.v. Injektion von L-DOPA vor Beginn der α -Methylbehandlung, einer davon eine weitere im Abstand von mehreren Tagen.

Patient H. A., 64 Jahre, klinische Symptome seit 4 Jahren. Außerdem besteht ein Diabetes mellitus (Nadisan®-Einstellung). Die Chorea Huntington-Symptomatik hatte kurz vor der Aufnahme in die Klinik stark zugenommen. 2 min nach Beendigung der Applikation von 50 mg L-DOPA i.v. nahmen die Hyperkinesen zu, gleichzeitig trat psychomotorische Unruhe auf. Dieser Effekt steigerte sich innerhalb der nächsten 20 min. Nach 3 Std kam es zum Abklingen der verstärkten Hyperkinesen; nach 5 Std war der Ausgangszustand wiederhergestellt. Nun erfolgte die Einstellung auf 2000 mg/d α -Methyldopa, wodurch es zu einer befriedigenden Besserung der Hyperkinesen kam. Eine weitere Verlaufskontrolle des Aminosäurestatus wurde nicht durchgeführt.

Patient N. S., 11 Jahre, leichte klinische Symptome seit 1 Jahr¹. Vor der Einstellung auf α -Methyldopa erfolgte eine Applikation von 35 mg L-DOPA i.v. Es zeigte sich keine Änderung im klinischen Bild. Nach Einstellung auf 1000 mg/d α -Methyldopa trat eine geringe Besserung ein.

Patientin H. R., 66 Jahre, klinische Symptome seit 9 Monaten. Außer leichten Hyperkinesen lagen deutliche psychische Veränderungen vor. 1 min nach der Injektion von 50 mg L-DOPA i.v. stieg die motorische Aktivität bei gleichzeitiger Anhebung der Stimmungslage. 30 min später stellten sich Schwindel und verstärkte Hyperkinesen ein. Dieser Zustand dauerte 3 Std und klang dann rasch ab. 5 Tage später erfolgte eine zweite L-DOPA-Verabreichung (75 mg i.v.). 12 min nach Injektionsende klagte die Patientin über frontale Kopfschmerzen, nach $2\frac{1}{2}$ Std war eine leichte Vermehrung der Hyperkinesen festzustellen, die etwa 3 Std anhielten und nach weiteren 2 Std abgeklungen waren. Die Patientin wurde dann auf 500 mg/d α -Methyldopa eingestellt.

Ergebnisse der Liquor- und Serumanalysen

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, konnten die früher mitgeteilten Analysenergebnisse [1] im wesentlichen bestätigt werden. Im Liquor war die Summe der mit Ninhydrin färbbaren Substanzen (Σ AS) bei Patienten mit Chorea Huntington und bei Kontrollpersonen unverändert. Von den einzelnen AS waren die Werte für Asp, Gly und Thr höher, für Glu, ILeu und Tyr niedriger als bei Kontrollen. Die Aktivität der GPT war im Durchschnitt auf das Dreifache erhöht, die Konzentration der BTS vermindert.

Im Serum war die Summe der mit Ninhydrin färbbaren Substanzen (ΣAS) deutlich erhöht. Stark vermehrt waren die Aminosäuren Ser und His; bemerkenswert sind die niedrigen Konzentrationen von Asp und Thr. Die Werte der übrigen Aminosäuren, speziell des GNH₂, das etwa 25% der "ΣAS" ausmacht, lagen zum großen Teil an der oberen Grenze der Norm, so daß eine signifikante Zunahme der "ΣAS" resultiert. Die Konzentration der BTS war leicht erhöht.

	Liquor				Serum			
	Normalwerte (A) Chorea (B) $\vec{x} \pm s$ $\vec{x} \pm s$	$\overset{\text{Chorea (B)}}{\bar{x}\pm s}$	\bar{x}_{B} — \bar{x}_{A} P	P	Normalwerte (A) Chorea (B) $\vec{x} \pm s$ $\vec{x} \pm s$	$\begin{array}{l} \text{Chorea (B)} \\ \bar{x} \pm s \end{array}$	$ ilde{x}_{\mathrm{B}}$	Ь
18	$10,0 \pm 3,9$	9.0 ± 3.9	-1,0		$28.7\ \pm 7.0$	38.2 ± 11.0	+9.5	0,001
T(7.2 ± 3.75	9.5 ± 4.7	+2,3	0.2 > P > 0.1	$12.8 \ \pm 4.8$	12.8 ± 6.8	0	1
J.	98.0 ± 98.0	$2.6 \ \pm 1.6$	+1,74	0,02	$7.2\ \pm 3.2$	6.7 ± 4.8	-0,5	1
S	$0,56\pm0,09$	$0.3\ \pm\ 0.21$	-0,26	0,02	0.65 ± 0.09	0.99 ± 0.54	+0,34	0.1>P>0.0
d	0.09 ± 0.03	0.27 ± 0.18	+0,18	0.02 > P > 0.01	1.21 ± 0.7	0.8 + 0.51	-0.41	0,05
n	0.69 ± 0.67	0.29 ± 0.2	4,0	0.05 > P > 0.02	2.36 ± 1.34	2.75 ± 1.6	+0.39	Į
A	0.68 ± 0.21	$1,19 \pm 0.4$	+0.51	0,02	$\textbf{2.14} \pm 0.92$	2.44 ± 1.7	+0.3	1
	0.32 ± 0.15	0.54 ± 0.22	+0,22	0.2>P>0.1	1.33 ± 0.48	$1.8~\pm~0.97$	+0.47	0.1>P>0.0
Thr	0.28 ± 0.09	0.49 ± 0.27	+0,21	0,05 > P > 0,02	$2,17 \pm 0,91$	$1,53 \pm 0,77$	-0,44	0,05
90	0.34 ± 0.29	0.3 ± 0.2	-0.04	1	$1,18 \pm 0.87$	0.83 ± 0.3	-0.35	0.2 > P > 0.1
n	0.2 ± 0.14	0.09 ± 0.08	-0,11	0,1 > P > 0,05	0.41 ± 0.22	0.38 ± 0.25	-0.03	ij
Ŧ	0.25 ± 0.22	0.15 ± 0.08	-0,1	0.1 > P > 0.05	0.92 ± 0.48	0.66 ± 0.38	-0.26	0,1
e	0.16 ± 0.13	0.17 ± 0.15	+0.01		0.54 ± 0.24	0.68 ± 0.32	+0.14	0.2 > P > 0.1
202	0.23 ± 0.09	0.76 ± 0.45	+0,53	0.2 > P > 0.1	0.95 ± 0.34	1.51 ± 0.77	+0.56	0,01
30	0.45 ± 0.11	0.83 ± 0.84	+0.38	0.2 > P > 0.1	1.55 ± 0.8	1.56 ± 0.94	+0.01	

ANH2, GNH2, Met, Gly, Ala, Val, Leu, Arg. 2s) zeigten außerdem: KGS, OES,

¹ Wir danken Herrn Prof. Dr. H. Asperger und Herrn Dr. Ch. Groh, Universitäts-Kinderklinik Wien, für die Zusammenarbeit und für die Überlassung der Krankengeschichte.

Tabelle 2. Der Einfluß der Behandlung mit α-Methyldopa auf die Zusammensetzung von Liquor und Serum bei 3 Chorea-Patienten (Angaben: Prozent Zu- oder Abnahme der Konzentrationen bzw. Aktivität)

Patientin S. R.

	Zeitdauer o	der Therapie		
	12 Tage	35 Tage	49 Tage	76 Tage
	Dosis			
	langsam steigend	1750 mg	3 000 mg	5000 mg
Liquor				
ΣAS	27		21	21
GPT	40		0	60
Phe	83	==8	31	31
Serum				
GPT	—7 0	-47	40	82
ANH ₂	+85	+ 130	+60	+ 93
Glu	30	— 52	—71	59
Asp	53	— 3 0	— 73	53

Patient A. L.

	Zeitdauer o	ler Therapie		
	12 Tage	19 Tage	47 Tage	71 Tage
	Dosis			
	$1000~\mathrm{mg}$	$2000 \mathrm{\ mg}$	$4000 \mathrm{\ mg}$	$6000 \mathrm{\ mg}$
Liquor				
ΣAS	0	0	0	44
GPT	53	-44	— 7 0	45
Ser	0	39	42	44
Phe	— 19	12	50	71
Serum				
GPT	— 50	10	40	40
ANH,	+ 152	83		
Glu	67	0		

Patient G. K.

	Zeitdauer d	ler Therapie		
	10 Tage	34 Tage	47 Tage	77 Tage
	Dosis			
	$1000~\mathrm{mg}$	3000 mg	$4000 \mathrm{\ mg}$	5000 mg
Liquor				
Σ AS	-45	53	50	23
GPT	65	60	-46	90
Ser	50	 68	33	-37
Phe	-23	0	25	0
Serum				
GPT	14	-68	-68	 77
Glu	-34	—37	40	-49
Asp	23	— 37	— 37	50

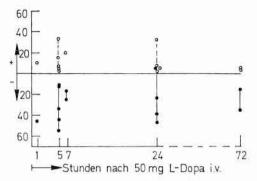


Abb. 1. Die Änderung der Konzentration der Summe aller mit Ninhydrin färbbaren Substanzen in Liquor und Serum von 6 Chorea-Patienten nach Verabreichung von 50 mg L-DOPA i. v. (Prozent Zunahme bzw. Abnahme der einzelnen Meßwerte).

• Liquor, O Serum. 5 Patienten wurden je 3mal, einer 4mal punktiert

α-Methyldopa. Bei 3 Patienten (S. R., A. L., G. K.) wurde der Aminosäurespiegel im Liquor und im Serum während der Behandlung mit α -Methyldopa kontrolliert (Tabelle 2). Es zeigte sich, daß die " Σ AS" im Liquor bei 2 der 3 Probanden bei allen Untersuchungen niedriger war als vor der Verabreichung des Medikaments; bei einem Probanden (A. L.) trat diese Veränderung erst bei höherer Dosierung auf. Bemerkenswert waren ein verminderter Phe-Spiegel bei allen, geringere Ser-Konzentrationen bei 2 Patienten (A. L., G. K.). Die Aktivität der GPT war bei allen 3 Patienten in Serum und Liquor vermindert.

L-DOPA. Bei Verabreichung von 50 mg L-DOPA i.v. zeigte sich, daß im Serum eine Zunahme der Konzentration der "\SAS" zu verzeichnen war, im Liquor eine Abnahme; nach 72 Std war der Effekt abgeklungen (Abb. 1). Ähnliche Verlaufskurven zeigen die Aminosäuren GNH₂, Gly, Val, Leu und Lys; auch die Streuung der Werte ist vergleichbar (Tabelle 3). Bei einer Reihe weiterer Aminosäuren, wie ANH, Ala, His sowie bei der Transaminase GPT waren Konzentrations- bzw. Aktivitätsänderungen nur im Liquor zu verzeichnen. Erwähnenswert ist noch, daß bei einem Patienten (S. R.) 7 bzw. 24 Std nach L-DOPA-Verabreichung die Aktivität der GOT im Liquor stark erhöht und gleichzeitig die Konzentration des Substrates der GOT, der Asp, stark vermindert war. Im Serum fehlte dieser Effekt.

Es muß festgehalten werden, daß die durch L-DOPA verursachten relativen Änderungen der Konzentrationen einzelner Aminosäuren unabhängig davon waren, ob die Probanden L-DOPA vor oder während der Behandlung mit α -Methyldopa erhalten hatten.

Metabolite, bei denen keine Konzentrations- bzw. Aktivitätsänderungen gefundam mundan aind in dan Tahalla night angafühnt

Serum von 6 Chorea-Patienten nach Verabreichung von Tabelle 3. Die Konzentrationsänderungen einiger Aminosäuren in

	Liquor	Liquor (Stunden nach 50 mg r-DOPA i.v.)	g r-DOPA i.v.)		Serum (Serum (Stunden nach 50 mg L-DOPA i.v.)	g L-DOPA i.v.)	
	1	5—7	24	72	-	57	24	75
	-88	-50 bis -20	0 bis —60	1	+ 65	+90 bis $+120$	$0 ext{ bis} + 50$	
	06-	0 bis - 70	0 bis - 70	-50	0	0 bis + 200	0 bis + 240	+
	-65	-25 bis -80	—20 bis —55	-70	+200	+40 bis + 125	0 bis + 120	+
	-55	-25 bis -80	-20	-70	+ 10	+10 bis + 140	+50 bis + 100	
	-45	-50 bis -70	0 bis -45	-35	+ 40	+	0	
ANH,	-35	-20 bis -85	-60 bis -90	-70	0	0	0	
	08-	-45 bis -70	$0 \mathrm{bis} - 80$	50	0	0	0	
	-50	-15 bis -80	0 bis -50	-30	0	0	0	
	-40	0 bis -60	$0 \mathrm{bis} - 75$	0	0	0	0	
	-75	0 bis -60	$-15 \mathrm{\ bis} -60$	45	0	-25 bis -85	0 bis -48	Į,
	-50	-25 bis -55	—65 bis —85	-65	+ 35	0 bis + 60	0	
	Ĩ	1		1	0	0 bis + 150	0	
	Ì	1	1	Ì	0	0 bis + 75	0	

Diskussion

Obwohl über Ursache und Pathomechanismus der Chorea Huntington viel gearbeitet wurde, ist die Primärstörung noch unbekannt. Man findet u. a. eine Atrophie des Neostriatums mit einem Verlust an kleinen Zellen des Nucleus caudatus und des zentralen Anteils des Putamens. Die Zahl der Astrocyten ist vermehrt, desgleichen der Lipofuscingehalt im Cytoplasma. Vergleichbare Veränderungen finden sich in den Frontallappen. Aus autoptischen Befunden an Kindern aus Chorea Huntington-Familien geht hervor [34], daß die kleinen Zellen im Striatum schon Degenerationszeichen aufweisen, bevor die Krankheit klinisch manifest wird.

Eine entscheidende Frage ist, ob es eine Möglichkeit gibt, eine Stoffwechselstörung schon vor dem Auftreten der klinischen Symptomatik nachzuweisen [5, 23]. Wir nahmen an, daß — falls eine solche innerhalb des ZNS vorliegt — ein Nachweis am besten im Liquor cerebrospinalis möglich sein müßte. Unsere Wahl fiel auf die Analyse der Aminosäurezusammensetzung, weil 1. Aminosäuren nur mit Hilfe von aktiven Transportmechanismen vom Serum in das ZNS gelangen können und 2. eine Untersuchung des breiten Spektrums dieser Stoffgruppe Rückschlüsse auf Protein-, Lipid- und Glucosestoffwechsel, auf Fragen der Permeabilität usw. zu ziehen erlaubt [8, 24].

Aminosäureanalysen im Liquor von Patienten mit Chorea Huntington wurden in letzter Zeit von Oepen [27] und Perry et al. [31] durchgeführt. Oepen gibt an, in 5 Liquores und in 23 Seren erhöhte Lysinwerte gefunden zu haben. Unsere Analysen ergaben ebenfalls hohe Lysinwerte im Liquor, nicht aber im Serum. Perry berichtet u. a. über erniedrigte Tyr-Konzentrationen in Liquor und Serum (P < 0.02, bzw. P < 0.05), ein Befund, den wir schon früher erhoben hatten [1] und den wir jetzt neuerlich bestätigen konnten. Die Konzentrationen von Ala, Val, Leu, Tyr fand Perry im Liquor erniedrigt, im Serum außerdem diejenigen von Pro und ILeu. Bruyn [3] fand im Serum ausschließlich Normalwerte.

Wir selbst berichteten [1] nach einer Untersuchung von 11 Patienten, daß der Glu-Spiegel im Liquor niedrig, Gly, Met, Ser, Thr und Cys jedoch erhöht seien. Eine Überprüfung dieses Befundes an 23 Patienten ergab, daß bei allen Glu vermindert war, Gly und Thr erhöht, Ser, Cys und Met jedoch bei einigen Patienten Normalwerte hatten. Im Serum fielen hohe Ser-Konzentrationen auf. In diesem Zusammenhang ist von Interesse, daß Cowie et al. [6] und Sinzi et al. [33] im Harn eine verminderte Ausscheidung von Ser und Gly fanden, Sinzi darüber hinaus eine erhöhte Ausscheidung von Glu.

Der Glucosegehalt ist im Liquor niedriger als bei Kontrollen [14]. Damit stimmt überein, daß wir bei hohen Transaminaseaktivitäten nied-

rige Werte für BTS und Glu sowie für Asp finden; diese Liquorbefunde — speziell die niedrigen Glu-Konzentrationen — sind Indicatoren für eine Störung des Glucoschaushaltes im ZNS (s. z. B. [14]). Ein Anstieg der Ser-Konzentration, wie wir ihn häufig im Liquor von Chorea Huntington-Patienten fanden, erfolgt z. B. im Gehirn von Versuchstieren während der Insulinhypoglykämie und ist vielleicht ein Anzeichen dafür, daß Phosphatide und ihre Vorläufer zur Energiegewinnung herangezogen werden [6, 16]. Auf Grund dieser Ergebnisse kann man annehmen, daß der noch unbekannte Primärdefekt eine Störung der Glucoseverwertung beinhaltet.

Als nächsten Schritt prüften wir, ob das Aminosäurespektrum im Liquor von Chorea Huntington-Patienten therapeutisch beeinflußbar ist. Unsere Wahl fiel auf die Untersuchung der Wirkung von α -Methyldopa, welches bei dieser Erkrankung therapeutisch eingesetzt wird. Aus der einschlägigen Literatur geht hervor, daß bei Chorea Huntington speziell in der subcorticalen grauen Substanz ein Ungleichgewicht der Neurotransmitter vorliegt, über dessen Ursache man aber noch im unklaren ist. Wir erwarteten durch die Verabreichung von α -Methyldopa als "falschem Transmitter" (s. z. B. [25]) einen Einblick in einen etwaigen Zusammenhang zwischen Katecholamin-bzw. Serotoninwirkung und Aminosäurehaushalt im ZNS zu erlangen.

Wie schon früher mitgeteilt, führt eine einmalige Verabreichung von 50 mg α -Methyldopa i.v. lediglich zu einer Art Streß im Intermediärstoffwechsel — vermutlich infolge der Verdrängung und Ausschüttung von Katecholaminen aus ihren Speichern [17]. Bei langdauernder Behandlung von Chorea Huntington-Patienten mit α -Methyldopa ist vor allem eine Abnahme der Aktivität der GPT im Liquor und Serum festzustellen. Im Serum, nicht aber im Liquor, finden wir eine Abnahme der Konzentrationen der Aminosäuren Glu und Asp bei gleichzeitigem Ansteigen von ANH $_2$ und vermutlich auch von GNH $_2$ als Ausdruck einer Beeinflussung des gesamten Stoffwechsels. Wir nehmen an, daß die Hirnschrankensysteme eine derartige Veränderung der Versorgungslage der Zellen des ZNS verhindern.

Die Menge des freien Phe im Liquor ist geringer als bei Kontrollen; wahrscheinlich wird der Transport dieser Aminosäure vom Blut in das ZNS durch α -Methyldopa kompetitiv gehemmt. Jedenfalls berichten Granerus et al. [11], daß die Absorption von Phe verhindert wird, wenn L-DOPA und Phe gleichzeitig peroral gegeben werden. Da α -Methyldopa und L-DOPA bei allen bisher untersuchten Reaktionen analog reagieren, ist diese Überlegung angebracht. Die Tyr-Konzentration bleibt jedoch unbeeinflußt. Die bei Chorea Huntington-Patienten fallweise beobachtete Erhöhung des Serinspiegels wird durch α -Methyldopa aufgehoben.

Bei früheren Untersuchungen war festgestellt worden [2, 10], daß ein im Verlauf einer Reserpintherapie bei Chorea Huntington-Patienten auftretendes "Reserpin-Parkinsonoid" durch L-DOPA (50 mg i.v.) abgeschwächt werden kann, obwohl gleichzeitig die Hyperkinesen verstärkt werden. Wir wollten nun wissen, ob die durch L-DOPA induzierte Veränderung des klinischen Bildes einen Niederschlag im Liquor findet, wie es etwa bei Parkinsonpatienten der Fall ist [16, 17]. Wie Tabelle 3 zeigt, erhielten wir aber ein eher unspezifisches Bild; mit Sicherheit ist nur zu sagen, daß die Konzentrationsänderungen in Liquor und Serum keineswegs parallel gehen.

Der Mechanismus des L-DOPA-Effektes ist noch nicht ganz geklärt. Die Vorstellung, L-DOPA passiere die Hirnschrankensysteme, werde zu Dopamin decarboxyliert und dieses substituiere einen Dopaminmangel, wie sie zur Erklärung des therapeutischen Effektes beim Parkinsonsyndrom herangezogen wurde, scheint doch zu stark vereinfacht. Im Tierversuch zeigte sich, daß in Regionen, die durch Hirnschrankensysteme geschützt sind, nach Injektion von L-DOPA i.p. innerhalb der Neurone eine Fluorescenz erst dann auftritt, wenn gleichzeitig Decarboxylasehemmer verabreicht werden oder L-DOPA längere Zeit in hohen Dosen gegeben wird [35]. Dieser Befund widerspricht der Annahme einer sofortigen Wirkung von L-DOPA. Ng et al. [26] halten es darüber hinaus für möglich, daß exogenes L-DOPA in Nervenendigungen serotoninhaltiger Neuronen eindringt, zu Dopamin decarboxyliert wird und das endogene Indolamin verdrängt. Es käme dann zu einer Freisetzung von Dopamin und Serotonin, ein Umstand, der für therapeutische und/oder Nebeneffekte von L-DOPA verantwortlich sein könnte. Da darüber hinaus L-DOPA noch in die Regulation des Zellstoffwechsels eingreift — es kommt zur Mobilisierung von Glucose, einer Steigerung des Umsatzes einiger Aminosäuren wie GNH, und Arg etc. [16, 20] —, ist es zur Zeit nicht möglich, die in Tabelle 3 wiedergegebenen Befunde zu erklären.

Abschließend ist leider zu sagen, daß auch die vorliegenden Befunde zwar weitere Einzelheiten zur Kenntnis des Krankheitsbildes "Chorea Huntington" beitragen, jedoch kein Anhaltspunkt zur Klärung der Ätiologie der Erkrankung gewonnen werden konnte.

Verzeichnis der Abkürzungen

ΣAS	= Summe aller mit Ninhydrin	Cys	= Cystein $+$ Cystin
	färbbaren Substanzen	L-DOPA	= L-Dihydroxyphenylalanin
Arg	= Arginin	Glu	= Glutaminsäure
Ala	= Alanin	GNH_2	= Glutamin
Asp	= Asparaginsäure	His	= Histidin
ANH_2	= Asparagin	ILeu	= Isoleucin

 $KGS = \alpha$ -Ketoglutarsäure Leu = Leucin OES = Oxalessigsäure Lvs = Lvsin GOT = Glutamat-Oxalacetat-Trans-Met = Methionin aminase Phe = Phenylalanin GPT = Glutamat-Pyruvat-Trans-Ser = Serin aminase Thr = Threonin RNS = Ribonucleinsäure Tvr = TvrosinZNS = Zentralnervensystem Val = Valin

BTS = Brenztraubensäure

Literatur

- Bruck, H., Gerstenbrand, F., Gnad, H., Gründig, E., Prosenz, P.: Über Veränderungen der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis beim choreatischen Syndrom. J. neurol. Sci. 5, 257—265 (1967).
- Bruck, J., Gerstenbrand, F., Prosenz, P.: Klinische Erfahrungen mit L-Alpha-Methyl-Dopa in der Behandlung extrapyramidaler Hyperkinesen. Praxis 52, 1517—1520 (1963).
- Bruyn, G. W.: Biochemical studies on Huntington's Chorea. III. Aminoacids in serum and urine. Psychiat. Neurol. Neurochir. (Amst.) 69, 139—142 (1966).
- Bruyn, G. W.: Progress in Neuro-Genetics, Vol. I: Proceedings of the 2nd Int. Congr. of Neuro-Genetics and Neuro-Ophthalmology, Montreal, Sept. 1967, pp. 566—570, A. Barbeau, J. R. Brunette (eds.), Int. Congr. Series No. 175. Amsterdam: Exerpta Medica Foundation 1969.
- Cawein, M., Turney, F.: Test for incipient Huntington's Chorea. New Engl. J. Med. 284, 504 (1971).
- Cowie, V.: Progress in Neuro-Genetics, Vol. I; Proceedings of the 2nd Int. Congr. of Neuro-Genetics and Neuro-Ophthalmology, Montreal, Sept. 1967, pp. 573—576, A. Barbeau, J. R. Brunette (eds.), Int. Congr. Series No. 175. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation 1969.
- Cowie, V., Seakins, J. W. T.: Urinary alanine excretor in a Huntington's Chorea family. J. ment. Sci. 108, 427—431 (1962).
- Dawson, R. M. C.: Studies on the glutamine and glutamic acid of the rat-brain during insuline hypoglycaemia, Biochem. J. 47, 386—390 (1950).
- Forrest, A. P.: Some observations on Huntington's Chorea. J. ment. Sci. 103, 507—509 (1957).
- Gerstenbrand, F., Pateisky, K., Prosenz, P.: Erfahrungen mit L-Dopa in der Therapie des Parkinsonismus. Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.) 146, 246—261 (1963).
- Granerus, A. K., Jagenburg, R., Rödjer, S., Svanborg, A.: Inhibition of L-phenylalanine absorption by L-DOPA in patients with Parkinsonism. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 137, 942—944 (1971).
- Gründig, E.: Trennungsgang zur quantitativen Bestimmung von Keto- und Aminosäuren in kleinen Mengen des Liquor cerebrospinalis. Clin. chim. Acta 7, 498—502 (1962).
- Gründig, E.: Enzymbestimmungen im Liquor bei extrapyramidalen Krankheitsbildern. Wien. Z. Nervenheilk., Suppl. 1, 143—148 (1965).
- Gründig, E.: Der Stoffwechsel der Aminosäuren im Zentralnervensystem. Wien. klin. Wschr. 78, 625—628 (1966).
- Gründig, E., Gerstenbrand, F.: Über den Zusammenhang zwischen der Parkinsonsymptomatik und einer Störung des Aminosäurehaushaltes im ZNS. Wien, klin. Wschr. 82, 811—816 (1970).

- 16. Gründig, E., Gerstenbrand, F., Bruck, J., Gnad, H., Prosenz, P., Teuflmayr, R., Binder, I.: Der Einfluß von Aminosäuren, speziell von L-DOPA und α-Methyldopa, auf die Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis bei extrapyramidalen Syndromen. I. Veränderungen der Liquorzusammensetzung nach L-Dopa-Gaben bei Parkinsonpatienten und Gesunden. Dtsch. Z. Nervenheilk. 196, 236—255 (1969).
- 17. Gründig, E., Gerstenbrand, F., Bruck, H., Gnad, H., Prosenz, P., Simanyi, M.: Der Einfluß von Aminosäuren, speziell von L-DOPA und α-Methyldopa, auf die Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis bei extrapyramidalen Syndromen. II. Veränderungen der Liquorzusammensetzung bei Parkinson- und Choreapatienten nach Verabreichung von α-Methyldopa. Dtsch. Z. Nervenheilk. 196, 256—265 (1969).
- Gründig, E., Gerstenbrand, F., Oberhummer, I., Simanyi, M., Schedl, R., Weiß, J.: Biochemische Aspekte der L-DOPA-Wirkung bei Parkinsonpatienten. Z. Neurol. 203, 73—90 (1972).
- Gründig, E., Hanbauer, I.: Veränderungen der Aminosäurekonzentrationen im Rattenhirn bei Verringerung von K⁺-Zufuhr in vivo. J. Neurochem. 16, 1077—1084 (1969).
- Håkanson, R., Lundquist, I., Rerup, C.: On the hyperglycaemic effect of DOPA and dopamine. Europ. J. Pharmacol. 1, 114—119 (1967).
- Hooghwinkel, G. J. M., Bruyn, G. W., DeRooy, R. E.: Biochemical studies in Huntington's Chorea. VII. The lipid composition of the cerebral grey and white matter. Neurology (Minneap.) 18, 408—412 (1968).
- Hydén, H.: Biochemistry and pharmacology of the basal ganglia, pp. 195—204.
 Eds.: E. Costa, L. J. Côté, M. D. Yahr. New York: Raven Press, Hewlett 1966.
- Klawans, H. C., Paulson, G. W., Barbeau, A.: Predictive test for Huntington's Chorea. Lancet 1970 II, 1185—1186.
- Knauff, M. G., Böck, F.: Der Einfluß der Insulinhypoglykämie auf die freien Aminosäuren und das Äthanolamin des Gehirnes. Wien. klin. Wschr. 38, 553—558 (1960).
- Kopin, I. J.: False adrenergic transmitters. Ann. Rev. Pharmacol. 8, 377—394 (1968).
- Ng, K. J., Chase, T. N., Colburn, R. W., Kopin, I. J.: L-DOPA-induced release of cerebral amines. Science 170, 76—77 (1970).
- Oepen, H.: Progress in Neuro-Genetics, Vol. I; Proceedings of the 2nd Int. Congr. of Neurogenetics and Neuro-Ophthalmology, Montreal, Sept. 1967, pp. 571—572, A. Barbeau, J. R. Brunette (eds.), Int. Congr. Series No. 175. Amsterdam: Exerpta Medica Foundation 1967.
- Oepen, I., Oepen, H.: Tryptophanbelastungstest bei Huntingtonscher Chorea. Humangenetik 7, 197—202 (1969).
- Oepen, I., Oepen, H., Pape, C.: Argininbelastungstests bei Huntingtonscher Chorea, Humangenetik 7, 255—257 (1969).
- Pantlitschko, M., Gründig, E.: Über die Aminosäurenzusammensetzung von trypsinresistenten Phosphopeptonen aus α-Casein. Mh. Chemie 89, 274—279 (1958).
- Perry, T. L., Hansen, S., Diamand, S., Stedman, D.: Plasma-aminoacid levels in Huntington's Chorea. Lancet 1969 I, 806—808, 7599.
- Schoen, R., Südhof, H.: Biochemische Befunde in der Differentialdiagnose innerer Erkrankungen, 2. Aufl. Stuttgart: Thieme 1965.

- 80 Simanyi et al.: Einfluß von Aminosäuren bei extrapyramidalen Syndromen. III
- Sinzi, C., Colucci, F., Amato, D.: Abnormalita della escruzione degli aminoacidi liberi urinari nella corea di Huntington. Acta neurol. (Napoli) 21, 265—269 (1966).
- Tellez-Nagel, I.: Biological problems of Huntington's Disease, Pacific Palisades, Calif., 12.—13.
 3. 1971, cit. nach BIS Conference Report 17, 29.
 10. 1971. UCLA Brain Inf. Service, L.A.
- de la Torre, J. C., Boggan, W. O.: 1st Ann. Meeting, Soc. of Neuroscience, Washington, 27. 10. 1971.
- Wherrett, J. R., Brown, B. L.: Erythrocyte glycolipids in Huntington's Chorea. Neurology (Minneap.) 19, 489—493 (1969).

Dr. Margarete Simanyi Psychiatrisches Krankenhaus der Stadt Wien Baumgartnerhöhe 1 A-1140 Wien, Österreich Univ.-Doz. Dr. F. Gerstenbrand Neurologische Universitätsklinik Lazarettgasse 14 A-1097 Wien, Österreich