

Aus der Nervenklinik der Universität München
(Prof. K. KOLLE)

Über Xanthurensäure-Bestimmung bei Erkrankungen des Nervensystems

Von

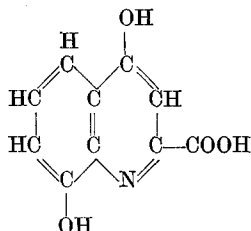
HEINRICH OEPEIN

(Eingegangen am 10. November 1960/8. Juni 1961)

A. Einleitung

Im folgenden wird über Ergebnisse einer routinemäßigen Kontrolle der Xanthurensäure-Ausscheidung bei 101 Patienten der Universitäts-Nervenklinik München berichtet. Die Untersuchung sollte klären, ob sich auf diese Weise charakteristische Unterschiede zwischen verschiedenen Nervenkrankheiten erkennen lassen und welche Folgerungen daraus für die klinische Analyse und die Deutung solcher metabolischer Anomalien abzuleiten sind.

Die Xanthurensäure (Xs)



verdankt ihren Namen einer charakteristischen grünlich-gelben Färbung, die erstmals 1927 in Rattenurin bei Diätversuchen beobachtet wurde. 1930 gelang es, diese Färbung durch Hinzufügung von Eisensulfatlösung zu verstärken, 1934 die Bedeutung der an das Eisensalz gekoppelten Chinolinsäure zu erkennen und 1940 die Formel der Xanthurensäure aufzustellen (: 4,8-Dioxychinolin-2-Carbonsäure). 1942 wurde aus dem Urin von Pyridoxinmangel-Ratten Xanthurensäure isoliert.

Pharmakologisch bietet die Xanthurensäure bisher nur wenig Interessantes. Nennenswerte toxische Eigenschaften sind nicht bekannt. Injizierte Xanthurensäure wird teilweise im Urin, teilweise mit der Galle ausgeschieden. Ein Abbau durch Xanthurenikase und eine Paarung mit Schwefelsäure und Glucuronsäure darf vermutet werden. Auffällig ist ein von der applizierten Dosis Xanthurensäure abhängiger Ascorbinsäure-Abfall in der Nebenniere. Die biologische Wirkung von außen zugeführter Xanthurensäure unterscheidet sich vielleicht von derjenigen einer unter Mitwirkung von Mitochondrienfermenten „endogen“ gebildeten Xanthurensäure. Es ist auch möglich, daß nicht die Xanthurensäure selbst, sondern irgendwelche Ab- und Umbauprodukte für ihre (noch wenig bekannten) physiologischen und pathologischen Effekte verantwortlich zu machen sind. Da es sich um

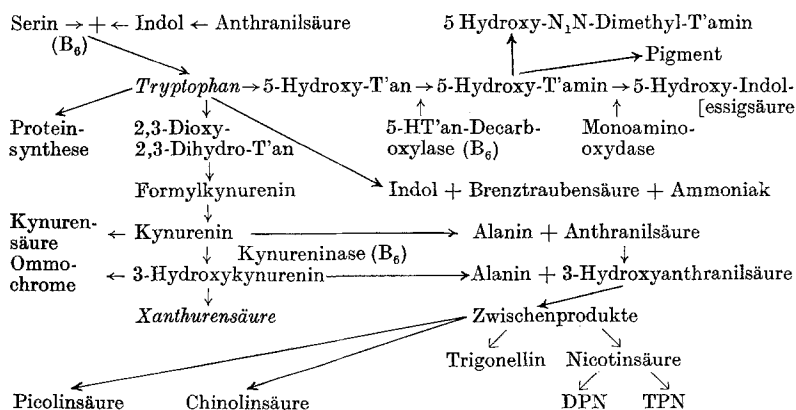
ein 8-Oxychinolin-Derivat handelt, ist unter Umständen der Fähigkeit, mit Schwermetallen (Al, Cd, Fe, Ca, Mg, Th, Ti, Tl, U, Zr, Zn) zu reagieren, besondere Bedeutung beizumessen.

Eine Parallele darf in der Zinkverbindung an Dithizon und der dadurch bedingten Entzinkung des Tapetum lucidum des Hundeauges oder des Kaninchenpankreas gesehen werden.

Der *Kohlenhydratstoffwechsel* wird im allgemeinen durch die Xanthurensäure wohl nicht nennenswert beeinflusst. Ob eine Wirkung auf Leber- und Muskelglykogen und das Verhalten von Ketonkörpern und Glutathion besteht und wie sie zu deuten ist, muß erst durch weitere Untersuchungen geklärt werden. Bei einer komplexen Insulin-Zink-Xanthurensäure-Bindung kann volle Insulinaktivität bestehen. Eine dem Dithizon-Diabetes entsprechende diabetogene Wirkung der Xanthurensäure beim Menschen wurde bisher nicht bestätigt; wohl aber ist sie in der Lage, vor einem Alloxan-Diabetes zu schützen.

Der Einfluß des Fettstoffwechsels auf den Tryptophanabbau konnte im Tierversuch durch eine Erhöhung der Xanthurensäure-Ausscheidung nach Applikation von Fettsäuren und Acetessigsäure aber auch von Neutralfetten nachgewiesen werden. Wahrscheinlich spielt dabei eine Erschöpfung an verfügbarem Pyridoxin eine Rolle. Auch einer Verminderung des Körperfettes und des Neutralfettes der Leber und einer abnormen Atherosklerosebildung ließ sich im Tierversuch ein B₆-Mangel zuordnen, der die vermehrte Xanthurensäure-Ausscheidung erklären kann.

Am *Eiweißstoffwechsel* interessiert besonders das Ausgangsprodukt der Xanthurensäure, das Tryptophan. Bei Neurospora und beim Bacterium coli ließ sich zeigen, daß bei der Synthese des Tryptophans aus Indol und Serin das Pyridoxalphosphat mitwirkt; Der Abbau des Tryptophans läßt sich schematisch etwa folgendermaßen darstellen:



Ungefähr 1% des von einem gesunden Erwachsenen mit der Nahrung aufgenommenen Tryptophans wird als 5-Hydroxy-Indol-Essigsäure im Urin ausgeschieden. Etwa 1% werden auf dem Weg über die Nicotinsäure abgebaut und erscheinen im Harn als Trigonellin bzw. Trigonellinamid. Bei B₆-Mangel steigen dagegen die ausgeschiedenen Mengen an Kynurensäure und vor allem an Xanthurensäure stark an, die normalerweise nur als Nebenprodukte gelten. Ursache

für diese veränderte Weichenstellung ist der Ausfall des Vitamins B₆ als Co-Ferment der Kynureninase, wodurch die Bildung von Anthranilsäure (+ Alanin) aus Kynurenin und die Bildung von Hydroxanthranilsäure aus Hydroxykynurenin blockiert wird. Dabei kommen bis zu 50% des aufgenommenen Tryptophans als Xanthurensäure zur Ausscheidung.

Das gleiche ist infolge Erschöpfung der B₆-Reserven bei massiver Zufuhr von Tryptophan oder tryptophanreichen Proteinen (Casein, Fibrin oder wegen gestörter Mengenkorrelation bei Mangel an anderen Vitaminen der B-Gruppe zu beobachten — und es ist die Frage, ob nicht noch weitere Faktoren ähnliche Effekte verursachen. (Literatur bei MAGGIONI u. ASSENSIO, BUDDUCKE und ZBINDEN.)

B. Material und Methodik

Die eigenen Untersuchungen wurden an stationären und ambulanten Patienten (96) und Patientinnen (10) der Universitäts-Nervenklinik München durchgeführt. In fünf Fällen waren die Ergebnisse wegen mangelnder Sorgfalt beim Sammeln des Urins oder wegen anfänglicher labortechnischer Schwierigkeiten unbrauchbar. Die ausgewerteten 101 Fälle gliedern sich nach Diagnosegruppen geordnet folgendermaßen:

Normalpersonen	10	Abnorme seelische Entwicklungen	
Schizophrener Formenkreis	13	und Reaktionen	7
Cyclothymen Formenkreis	13	Alkoholabusus	4
Epileptischer Formenkreis	4	Hirnatrophien	8
Zwangskrankheiten	3	Heredodegenerationen	23
		Sonstige	16

Die von uns angewandte *Methode* der Xanthurensäure-Bestimmung entspricht dem von ROSEN, LOWY u. SPRINGS angegebenen, von WACHSTEIN u. GUDAITIS und zuletzt von MASKE modifizierten Verfahren. Nach dem letztgenannten Autor, der die Spezifität seiner Analysen papierchromatographisch kontrollierte, kann bei Belastung mit nur 5 g d,l-Tryptophan ein zuverlässiger Normbereich bestimmt werden.

Das *eigene Vorgehen* legten wir nach anfänglichen Versuchen wie folgt fest: Der gesamte Urin des jeweiligen Patienten wurde in 12 Std-Portionen in der Zeit von 19—7 und von 7—19 Uhr gesammelt. Eine in kürzeren Zeitabständen erfolgende Sammlung wäre wünschenswert, unterblieb aber zunächst aus Rücksicht auf die damit verbundene, durch die zusätzliche Belastung des Pflegepersonals und der Patienten bedingte, erhöhte Ungenauigkeit. Während des Sommers erwies sich der Zusatz von einigen Tropfen Toluol oder Xylol als vorteilhaft. Eine nennenswerte Beeinträchtigung durch mittlere sommerliche Temperaturen konnte nicht festgestellt werden; trotzdem wurde der Urin möglichst kühl aufbewahrt.

Nach 24 Std erhielten die Patienten 5 g d,l-Tryptophan in Milch, Brei oder süßem Saft. Besonderer Widerwille gegen die Einnahme des Pulvers oder Unverträglichkeitsreaktionen wurden nicht bemerkt. Kontrollbelastungen mit 10—15 g Methionin (Thiomedon „Homburg“) ließen keinen Effekt auf die Xanthurensäure-Ausscheidung erkennen und bedürfen keiner weiteren Erwähnung. Meist wurde 4 · 12 Std gesammelt, bis nach Einnahme des Pulvers der angenäherte Ausgangswert wieder erreicht war. In manchen Fällen war jedoch längeres Sammeln aufschlußreich. Menge und spezifisches Gewicht wurden bestimmt, dann ein Teil des Harns durch weißes Faltenfilter in Kölbchen filtriert. In ein 1. Becherglas wurden 5 cm³ Filtrat + 5 cm³ Wasser und in ein 2. Becherglas 3 cm³ Filtrat + 7 cm³ Wasser gefüllt und mit je 10 cm³ Pufferlösung (I) durch

Umrühren vermischt. Aus jedem Becherglas waren sodann 10 cm³ mit Vollpipette in ein Reagensglas (Hauptwert) und der Rest in ein zweites Reagensglas (Blind- bzw. Leerwert) zu pipettieren. Dem Hauptwert-Glas wurde mit Zuckerpipette 0,1 cm³ Ferriammoniumsulfatlösung (II) zugeführt und sofort vermischt. 10–60 min nach Umschütteln erfolgte die Messung gegen den Leerwert im Eppendorf-Colorimeter (Filter 578). Der gefundene Wert (D^0_0 bzw. Extinktionswert k), auf der Eichkurve abgelesen, ergibt die Xanthurensäure-Menge in γ pro cm³ Urin. Ablesung bei 1 cm³ erlaubt einfaches Umrechnen auf die Tagesmenge.

Kontrollmessungen des Hauptwertes gegen den Leerwert im Stufenphotometer ergaben gute Übereinstimmung. Sehr trüber Urin wurde nicht verwertet.

Das Material. 1. Lösung I, eine 0,4 molare Pufferlösung, wurde hergestellt durch Lösung von Maleinsäure (58 g) und Tris-Hydroxymethyl-Aminomethan (60,6 g) in 500 cm³ Aqua dest., Zufügen von 4 g Tierkohle, Schütteln und Abfiltrieren; 40 cm³ Filtrat + 48,4 cm³ in n-NaOH wurden dann mit Aqua dest. auf 100 cm³ aufgefüllt und auf ein p_H von 7,8 eingestellt.

2. Lösung II, 1,7%ige Ferriammoniumsulfatlösung (0,85 g Fe NH₄(SO₄)₂ · 12 H₂O in 50 cm³ Wasser gelöst).

3. d,l-Tryptophan lieferten die Firmen Deutsche Hoffmann-La Roche AG in Grenzach/Baden und Merck in Darmstadt.

Die Eichkurve verlief bei mehrfacher Bestimmung der Extinktionswerte gegen die jeweilige Substanzkonzentration gerade. Bei niedrigen Werten (bis zu 2) zeigte sich eine vermehrte Streuung; Extinktionswerte in diesem Bereich wurden deshalb nicht verwertet.

Frau L. SCHEID-SEYDEL möchte ich an dieser Stelle für ihre sachkundige Beratung und die Überwachung der Laborarbeiten herzlich danken. Die Durchführung der Untersuchungen wurde durch großzügige Unterstützung der Deutschen Hoffmann-La Roche AG (Grenzach/Baden), der Firma Merck (Darmstadt) und der Chemiewerke Homburg AG (Frankfurt/Main) ermöglicht, denen ich dafür ebenfalls aufrichtig danke.

C. Ergebnisse

1. Als Normalpersonen wurden zunächst zehn anamnestisch und klinisch symptomarme Patienten mit folgenden Diagnosen untersucht:

Abnorme Persönlichkeit	3	(2 ♂, 1 ♀)
Abnorme Reaktion	3	(3 ♂)
Traumatische Peronäuslähmung	2	(2 ♂)
Stumpfnuralgie/Phantomschmerz	1	(1 ♂)
Fragliche Commotionsfolgen	1	(1 ♂)
	10	(9 ♂, 1 ♀)

Die niedrigsten Tageswerte (7–19 Uhr) betrugen dabei (in mg bzw. γ /cm³ Tagesurin):

unbelastet: weniger als 1 mg bzw. 1 γ /cm³; Urinmenge 200 cm³;
nach 5 g d,l-Tr.: 2,2 mg und 5,5 γ /cm³; Urinmenge 300 cm³;

die höchsten Tageswerte:

unbelastet: 6,3 mg und 14,0 γ /cm³; Urinmenge 815 cm³;
belastet: 8,9 mg und 18,1 γ /cm³; Urinmenge 1200 cm³;

die niedrigsten Nachtwerte (19—7 Uhr):

unbelastet: 1,4 mg und 7,1 γ/cm^3 ; Urinmenge 100 cm^3 ;
 belastet: 4,1 mg und 11,3 γ/cm^3 ; Urinmenge 280 cm^3 ;

die höchsten Nachtwerte:

unbelastet: 9,2 mg und 13,8 γ/cm^3 ; Urinmenge 900 cm^3 ;
 belastet: 20,3 mg und 17,1 γ/cm^3 ; Urinmenge 1400 cm^3 .

Die nächtliche Xanthurensäure-Ausscheidung kann — trotz größerer Harnmenge — niedriger sein als der Tageswert. Beispiel (abnorme Persönlichkeit): N. = 2,1, T. = 4,7, N. = 4,1, T. = 5,1, N. = 2,0 mg (bei Belastung in der 2. Nacht); in diesem Fall ändern sich die Werte mit und ohne Belastung nur gering, die Ausgangswerte liegen niedrig. Bei einem anderen Patienten (Stumpfnuralgie/Phantom-schmerz), der ebenfalls niedrige Ausgangswerte zeigt, erhöht sich die Xanthurensäure im Harn stärker: N. = 1,4, T. = 4,5, (mit Bel.) = 7,0, T. = 8,9, N. = 7,2 mg. Ein Patient mit traumatischer Schädigung des Nervus tibialis und N. fibularis schied nachts ohne Belastung 3,3, nach Tryptophangabe 9,4 mg, am darauffolgenden Tage 4,2, in der nächsten Nacht 5,8 und am letzten Tag 2,3 mg Xanthurensäure aus.

Die größte Spanne zwischen Maximum und Minimum betrug 13,3 mg und 8,7 γ/cm^3 ; die größte zwischen unbelasteten und belasteten Nachtwerten 12,3 mg und 7,1 γ/cm^3 (bei demselben Patienten).

Die Gesamtmenge des 12 Std.-Urins stieg mit zunehmendem Xanthurensäuregehalt, d.h. war in der auf die abendliche Belastung folgenden Nacht größer als sonst; nur in einem Fall, in dem auch der Xanthurensäure-Gehalt nur von 5,4 auf 6 mg anstieg, sank sie von 410 auf 350 cm^3 .

Es gibt Patienten, die nicht nur in der Nacht nach der Belastung, sondern auch in der darauffolgenden einen (jeweils nicht sehr hochgradigen) Xanthurensäure-Anstieg zeigen (also verzögert ausscheiden) und nach Normalisierung in der 3. Nacht bei nochmaliger Belastung in der 4. Nacht einen höheren Wert als in jeder vorausgehenden bieten; Beispiel (fragl. Contusionsfolgen): 1. Nacht = 6,1, 1. Nacht nach Belastung = 8,2, 2. Nacht nach Belastung = 8,8, 3. Nacht nach Belastung = 5,0, 4. Nacht nach der 1. Belastung mit 2. Belastung = 10,8 mg.

Die Vergleichswerte anderer Untersucher sind auf den 24 Std.-Urin bezogen. MASKE gibt bei Belastung mit 5 g d,l-Tryptophan ein Durchschnittsmaximum zwischen 5—10 mg an und bezeichnet Werte über 25 mg als sicher pathologisch. Bei unseren „Normalpersonen“ betrug das Maximum nach Belastung im 24 Std.-Urin mindestens 6,9 mg, höchstens 14,9 mg und im Durchschnitt 10,6 mg (das entspricht einem Xanthurensäure-Index $\left[\frac{\text{mg Xs}/24 \text{ Std}}{\text{g Trypt.} \cdot 100} \right]$ von 212).

Ein auf Grund der genauen internistischen und neuropsychiatrischen Routineuntersuchung zunächst als Normalperson angesehener Mann, der wegen eines Alimentenstreites inhaftiert worden war und nach seiner Entlassung abnorm reagierte, schied vor Belastung 8,0 mg und nach Belastung 20,3 mg allein im Nachturin aus. Der 24 Std.-Wert nach Belastung betrug 27,4 mg. Da somit die Frage auftauchte, ob es sich hier um eine belanglose individuelle Variante oder nicht doch um den Ausdruck einer klinisch nicht erfaßten, für die psychische Verfassung aber nicht gleichgültigen somatischen Funktionsstörung handelte, wurde dieser Patient aus der normalen Vergleichsgruppe ausgeschieden.

2. Die kranken Personen bieten folgendes Bild:

Höchster Tageswert vor Belastung 26 mg bzw. 30 γ/cm^3 und 1645 cm^3 Urin.

Höchster Nachtwert vor Belastung 25,2 mg bzw. 35 γ/cm^3 und 2400 cm^3 Urin.

Niedrigster Tageswert vor Belastung 0,8 mg bzw. 2 γ/cm^3 und 70 cm^3 Urin.

Niedrigster Nachtwert vor Belastung 1,4 mg bzw. 3 γ/cm^3 und 100 cm^3 Urin.

Durchschnittliche Urinmenge vor Belastung am Tage 622 cm^3 , in der Nacht 635 cm^3 .

Nach Tryptophanbelastung ist die Urinausscheidung bei 59 Patienten (bis zu 850 cm^3 gegenüber dem Wert vor Belastung) vermehrt, siebenmal vermehrt und verzögert, einmal bei mehreren Messungen verzögert oder unverändert, fünfmal vermehrt oder vermindert. Drei Patienten zeigen eine Ausscheidungsverzögerung ohne Vermehrung, eine Verminderung (bis zu 190 cm^3). In acht Fällen fehlen Vergleichswerte. Die Vermehrung kann durchweg als echt angesehen werden, die Verminderung ist in zwei Fällen vielleicht auf eine besonders starke Ausscheidung am vorausgehenden Tag zu beziehen.

Höchster Tageswert nach Belastung 45 mg bzw. 30 γ/cm^3 Xanthurensäure.

Höchster Nachtwert nach Belastung 39,6 mg bzw. 73,4 γ/cm^3 Xanthurensäure.

Die Xanthurensäure-Ausscheidung lag nachts meist höher als am Tag.

Acht Patienten schieden nachts 30 mg und mehr, vier weitere 25–30 mg und 13 mehr als 20 mg aus. In Gamma gemessen lag die Ausscheidung bei 64 Patienten von 93 über unserer Vergleichsnorm; davon 3mal über 70 γ/cm^3 , 5mal zwischen 50 und 70 γ/cm^3 , 3mal zwischen 40 und 50 γ/cm^3 , 17mal zwischen 30 und 40 γ/cm^3 , 31mal zwischen 20 und 30 γ/cm^3 und 5mal unter 20 γ/cm^3 . — Alle Patienten mit mehr als 25 mg Xanthurensäure und 11 von 13 mit mehr als 20 mg zeigen auch Gammawerte von mindestens 25 γ/cm^3 . — Die größte Spanne zwischen Nachtwerten vor und nach Belastung betrug 38,6 mg oder (bei einem anderen Patienten) 67,3 γ/cm^3 .

Bei der *Ordnung nach Krankheitsgruppen* stellt sich die Xanthurensäure-Ausscheidung 24 Std vor und nach Tryptophanbelastung folgendermaßen dar:

Von 91 Fällen reagierten auf Tryptophanbelastung 39 sicher pathologisch (Anstieg über 25 mg/24 Std), 37 lagen im Grenzbereich, wenn man diesen als die Spanne zwischen dem höchsten Wert der eigenen Vergleichsgruppe und dem von MASKE angegebenen Maximalwert definiert. Zehnmal zeigte sich eine leichte bis deutliche Senkung der Xanthurensäure-Ausscheidung.

Tabelle 1. Befunde in diagnostischer Ordnung

Nr.	♂ ♀	Alter (Jahre)	Diagnose	mg/ 24 Std vor Be- lastung	Anstieg in mg- %	mg/ 24 Std nach Be- lastung	Xs- Index	Therapie
23	♂	17	Dementia simplex	9,4	44	13,5	270	Serpasil
47	♂	20	Dementia simplex	8,1	263	29,5	590	Serpasil
25	♀	20	Schizophrenie	10,1	103	20,4	408	Phasem
46	♂	20	Schizophrenie	7,3	366	33,6	672	—
57	♂	22	Schizophrenie	11,6	257	41,5	830	—
66	♂	23	Schizophrenie	15,5	221	49,7	994	—
72	♂	27	Schizophrenie	13,2	184	37,5	750	Serpasil Mephenamin
73	♂	37	Schizophrenie	11,3	139	27,0	540	Serpasil
90	♂	25	Schizophrenie	23,2	68	39,0	780	—
78	♂	22	Katatonie	18,9	79	34,0	680	Insulin
92	♀	22	Angst-Glücks- Psychose	8,5	102	17,2	344	—
64	♂	34	Schizophr. Defekt	8,4	164	22,2	444	—
99	♂	23	Schizophr. Defekt	14,5	83	26,6	530	—
26	♀	36	Reakt. Depression	5,3	117	11,5	230	—
49	♂	54	Rückb. Depression	13,8	131	31,9	631	—
				(23,2)	35	(31,5)	630	
56	♂	61	Rückb. Depression	11,8	88	22,1	440	Doriden
67	♂	62	Rückb. Depression	16,8	113	35,8	716	—
70	♂	59	Rückb. Depression	16,8	52	25,5	510	—
82	♂	56	Rückb. Depression	33,3	—2	32,6	652	—
50	♂	30	Endog. Depression	31,0	—3	30,0	600	B ₆
				(25,0; 18,6)	16 85	(29,0; 34,1)	580 682	
88	♂	30	Endog. Depression	40,0	2,5	41,0	820	—
102	♂	20	Endog. Depression	15,4	57	24,1	482	—
42	♂	50	Cyclothymie	13,7	103	27,8	556	—
76	♂	27	Manie	25,6	95	49,6	992	—
80	♂	58	Manie	20,2	64	33,1	662	—
81	♂	44	Manie	20,5	63	33,4	668	—
9	♂	24	Traum. Epilepsie	20,4	6	21,7	434	—
27	♂	18	Residual Epilepsie	8,5	93	16,4	328	—
54	♂	35	Sympt. Epilepsie	9,3	48	13,8	276	—
85	♂	22	Sympt. Epilepsie	17,4	8	18,8	366	—
52	♂	20	Zwangskr.	21,5	—25	17,1	342	Dominal
93	♂	21	Zwangskr.	22,9	25	28,8	576	—
103	♂	42	Zwangskr.	22,2	74	38,7	774	—
15	♂	42	paran. Entwicklung	10,6	10	11,7	234	—
34	♂	38	abn. Reaktion	15,0	82	27,4	548	—
55	♂	45	Suicidversuch	14,2	29	18,4	368	—
68	♂	18	Pubertätskrise	?	?	30,2	604	—
95	♂	17	Pubertätskrise	12,1	58	19,1	382	—
75	♂	23	Sexualneurose	22,5	54	34,6	692	—
83	♂	21	Sexualneurose	21,3	—25	16,0	320	—

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	♂ ♀	Alter (Jahre)	Diagnose	mg/ 24 Std vor Be- lastung	Anstieg in mg- %	mg/ 24 Std nach Be- lastung	Xs- Index	Therapie
51	♂	28	Alkoholismus	15,8	178	43,9	878	—
58	♂	37	Alkoholismus	19,0	24	23,6	452	—
65	♂	46	Alkoholismus	10,1	300	40,4	808	—
69	♂	20	Alkoholismus	18,3	76	32,3	646	—
44	♂	39	Vorz. Vers. Zstd.	11,3	57	17,8	356	Multibionta Rovigon
86	♂	55	Vorz. Vers. Zstd.	23,1	—13	20,0	400	—
53	♂	54	Hirnatrophie	19,3	99	38,5	770	Durabolin
59	♂	55	Hirnatrophie	20,2	—9	18,2	364	Multibionta, Combionta
60	♂	54	Hirnatrophie	14,2	57	32,2	644	Miroton Durabolin
28	♂	53	Blepharospasmus	6,1	100	12,2	244	Ronicol
40	♂	58	Blepharospasmus	12,0	83	22,0	440	—
43	♂	51	Blepharospasmus	6,1	154	15,5	310	—
31	♂	55	Chorea Huntington	19,4	56	30,5	610	—
33	♂	32	Chorea Huntington	17,6	63	28,7	574	B ₆ , Dominal
42	♂	31	Chorea Huntington	12,9	66	21,1	422	—
62	♂	52	Chorea Huntington	21,2	38	29,4	588	—
87	♂	46	Chorea Huntington	22,3	84	31,2	624	—
32	♀	20	Chorea minor	7,5	68	12,6	252	Cirpon
84	♂	14	Chorea minor	5,2	192	15,2	304	—
63	♂	16	„Extrap. Erkrankung unklarer Genese“	10,8	131	25,0	500	Luminaletten
39	♂	24	Torsionsdystonie	8,7	29	11,3	226	Dominal
18	♀	43	Torticollis spast.	8,7	150	21,8	436	Ritalin, PKM
19	♀	24	Morbus Wilson	6,4	—1,5	6,3	126	—
29	♂	53	Parkinson-Syndrom	9,6	—14	8,2	164	—
30	♂	53	Parkinson-Syndrom	23,8	—36	15,1	302	—
48	♂	74	Parkinson-Syndrom	22,8	—29	16,3	326	—
1	♂	55	Amyotr. Lat. skl.	11,3	77	20,0	400	—
2	♂	53	Amyotr. Lat. skl.	8,3	166	21,9	438	—
6	♂	57	Amyotr. Lat. skl.	9,6	159	24,9	498	—
22	♂	54	Amyotr. Lat. skl.	9,9 (5,6)	95 529	19,3 (35,2)	386 704	—
4	♂	50	Syringomyelie	18,8	23	23,1	462	Rö.B.-Kom- plex Aminotrat
10	♂	41	Syringomyelie	3,8	131	8,6	172	Rö.B.-Kom- plex
13	♂	60	Syringomyelie	8,9	89	16,8	336	Rö.B.-Kom- plex

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	♂ ♀	Alter (Jahre)	Diagnose	mg/ 24 Std vor Be- lastung	Anstieg in mg- %	mg/ 24 Std nach Be- lastung	Xs- Index	Therapie
12	♂	45	Spin. M.-Atr.	12,8	54	19,7	394	—
71	♀	58	Spin. M.-Atr.	11,3	56	17,7	354	—
104	♀	50	progr. M.-Dystr.	18,1	111	38,3	766	—
106	♀	46	progr. M.-Dystr.	16,4	80	29,6	592	—
89	♀	31	Myasthenie	20,1 (20,8)	60 59	32,3 (33,0)	646 660	Vit. E, Inosit., Prostigmin
61	♂	37	dyst. Myotonie	19,9	58	31,5	630	+ B ₆
91	♂	40	Neurofibromatose	12,1	58	19,1	382	—
11	♂	34	Osteofibromatose	17,1	64	28,0	560	B ₆ , B-Kom- plex, Lugol- sche Lösung
16	♂	64	Epipharynx-Tumor	10,0	107	20,7	414	Analg. Sed. Rö. Insulin
36	♂	23	Neurodermitis	8,3	85	15,4	380	+ B ₆
24	♂	55	Polyneuritis	6,1	100	12,2	244	—
35	♂	60	Endarteriitis	7,0	115	15,1	302	—
38	♂	45	Poliomyelitis	12,9	80	23,2	464	—
8	♂	25	Enc.-myel. diss.	11,3	79	20,2	404	—
100	♀	23	Enc.-myel. diss.	9,7	38	13,4	268	—
101	♀	23	Enc.-myel. diss.	8,9	102	18,0	360	—
105	♂	34	Opticomalacie	18,1	111	38,3	766	—
7	♂	59	Subarachn. Blutung	9,6	69	16,4	328	—

9 von 13 *Schizophrenen*, 7 von 10 *depressiven* und alle 3 *manischen* Patienten boten Xanthurensäure-Werte über 25 mg/24 Std, weitere 2 schizophrene und 2 depressive Patienten Werte im oberen Grenzbereich. Bei den negativen Fällen handelte es sich um chronische Verläufe ohne momentane Exacerbation und eine „reaktive Depression“. Die Gruppe der *Zwangskranken* liegt deutlich höher als die der Anfallspatienten, wobei zu beachten ist, daß es sich bei letzteren nur um symptomatische Epilepsien handelt! Die Reaktionsweise beim Alkoholismus ist eindeutig pathologisch. Dagegen bieten die abnormen Reaktionen und *Entwicklungen* ein ebenso uneinheitliches Bild wie die *vorzeitigen Versagenszustände* und *Hirnatrophien* — eine Tatsache, die angesichts der oft schwierigen psychiatrischen und radiologischen Beurteilung solcher Fälle nicht verwundert, differentialdiagnostisch aber von Bedeutung sein könnte.

Einheitlich hoch liegen die Werte bei der *Chorea Huntington*, während sich die *amyotrophe Lateralsklerose* — von der *spinalen Muskelatrophie* und der *Neurofibromatose* noch gradweise unterschieden — im oberen Normbereich bewegt. *Progressive Muskeldystrophie*, *dystrophische Myotonie*, *Myasthenie* und *Osteofibromatose* zeigen eine deutlich erhöhte Xanthurensäure-Ausscheidung. Dagegen bieten drei Patienten mit wahrscheinlich symptomatischem *Parkinson-Syndrom* Werte im unteren Grenzbereich, die nach Belastung noch absinken. Eine Patientin mit einem *Morbus Wilson* überraschte durch völlig normale und nach Belastung etwas absinkende Ausscheidung.

Auffallend ist auch, daß eine „unklare extrapyramidale Erkrankung“ (16 Jahre) einen Xanthurensäure-Anstieg auf 25 mg erkennen ließ,

Tabelle 2. *Spontan-Ausscheidung*

	bis 20 Jahre %	bis 30 Jahre %	bis 40 Jahre %	bis 50 Jahre %	bis 60 Jahre %	über 60 Jahre %	ins- gesamt %
bis 5 mg X _s	—	—	—	7	—	—	1
bis 10 mg X _s	46	27	21	7	42	25	30
bis 15 mg X _s	23	18	36	43	17	25	25
bis 20 mg X _s	15	18	36	21,5	12	25	20
bis 25 mg X _s	8	23	7	21,5	25	25	18
über 25 mg X _s	—	14	—	—	4	—	4
fraglich	8	—	—	—	—	—	1

zwei Fälle mit Zustand nach *Chorea minor* und einer mit *Polyneuritis* aber nur wenig auf die Belastung reagierten. Von den *entzündlich-allergischen Erkrankungen* erreichte keine den sicher pathologischen Bereich. Die Ausscheidungswerte bei einer *Opticomalacie* sind deutlich, die bei einer *Subarachnoidalblutung* gemessenen nicht nennenswert erhöht.

Die prozentuale Verteilung der verschiedenen Altersgruppen auf die jeweils um 5 mg/24 Std differierenden Stufen der spontanen Xanthurensäure-Ausscheidung in Tab.2 zeigt bis zum Alter von 20 Jahren (wie das Gesamtmaterial) eine Häufigkeitsabnahme mit steigenden Xanthurensäure-Mengen. Zwischen 30 und 50 Jahren erscheinen die Werte von 15—25 mg, zwischen 20 und 30 Jahren sowie zwischen 50 und 60 Jahren die sicher normalen und sicher pathologischen Werte betont.

Die normalen Belastungsreaktionen werden nach Tab.3 mit zunehmendem Alter seltener, die negativen dagegen häufiger. Im Alter zwischen 21 und 50 Jahren scheinen die sicher pathologischen Reaktionen zahlreicher zu sein als die sich nur im Grenzbereich bewegenden Ausscheidungsgrößen; unter 20 und über 50 Jahren bietet sich das umgekehrte Bild.

Auch hier scheint sich ein spiegelbildliches Verhalten verschiedener Altersstufen zu zeigen. Eine sichere Deutung dieses belastungsabhängigen Anstiegs der Xanthurensäure-Werte (um mg-% der Ausgangswerte) im Hinblick auf das jeweilige Alter der Patienten ist aber nicht möglich. Aufschlußreicher könnte dagegen die Aufteilung der durchschnittlichen *prozentualen Anstiegsgrößen* nach Diagnosen sein:

In der Gruppe der Schizophrenen lag der Mittelwert bei etwa 160%, bei der cyclothymen Gruppe bewegte er sich um 64%, bei den

Tabelle 3. *Ausscheidung nach Belastung*

Ausscheidung	bis 20 Jahre %	21—30 Jahre %	31—40 Jahre %	41—50 Jahre %	51—60 Jahre %	über 60 Jahre %	ins- gesamt %
im Normbereich	16	14	15	15	8	—	13
im Grenzbereich	46	32	29	35	55	75	42
sicher pathologisch	38	54	56	50	33	25	45
Senkung	8	14	—	—	21	25	11

Tabelle 4. *Prozentualer Anstieg nach Belastung*

Anstieg	bis 20 Jahre %	21—30 Jahre %	31—40 Jahre %	41—50 Jahre %	51—60 Jahre %	über 60 Jahre %	ins- gesamt %
bis 50%	7,5	28	14	21	12	—	18
bis 100%	39	48	51	43	51	25	42
über 100%	38,5	24	35	36	20	50	30
Senkung	7,5	8	—	—	17	25	9
fraglich	7,5	—	—	—	—	—	1

symptomatischen Epilepsien um 39%. Zwangskranke zeigten einen Anstieg um durchschnittlich 25%, Patienten mit abnormen Reaktionen und Entwicklungen um etwa 35%. Hier wie bei den „Vorzeitigen Versagenszuständen“ und Hirnatrophien (im Mittel 38%) schwankten die Werte stark, beim Blepharospasmus mit durchschnittlich 112% nicht so sehr. Ein einheitliches Bild bietet wieder die Chorea Huntington (61%), die sich bei dieser Art der Berechnung besonders deutlich von der Amyotrophen Lateralsklerose (205%) und dem symptomatischen Parkinson-Syndrom (—26%) abhebt, während die spinale Muskelatrophie sowie die Myasthenie und dystrophische Myotonie mit 55% und 59% etwa in gleicher Höhe liegen. Bei der progressiven Muskeldystrophie stiegen die Werte um 95% an, bei den nicht nachweislich erblichen Striatumerkrankungen um ca. 129%. Ein deutlicher Unterschied besteht zwischen Torsionsdystonie (29%) und Torticollis spasticus (150%).

D. Diskussion

1. Zur Methodik. Die Xanthurensäure-Bestimmung nach dem von MASKE variierten Verfahren erwies sich uns als gut praktikabel und genügend zuverlässig. Eine weitere Differenzierung der Befunde ist unter Umständen durch Sammeln kleinerer als 12 Std-Portionen, vor allem in der auf die Tryptophanbelastung folgenden Tageshälfte, zu erwarten. Dabei wäre eine korrelierte Beobachtung der übrigen Tagesrhythmik des jeweiligen Patienten wünschenswert. Besondere Beachtung verdient das Schwanken der Xanthurensäure-Werte und der Urinmengen vor und mehrere Tage nach Belastung, um die Ursachen eines paradoxen Absinkens und einer verzögerten Ausscheidung nach der Tryptophangabe weiter zu klären. Auch die Reaktion auf wiederholte Tryptophanapplikationen und der Einfluß anderer Stoffwechselbelastungen und therapeutischer Methoden sollte noch genauer geprüft werden. Vor allem interessiert aber eine kombinierte Kontrolle der Serum-, Liquor- und Urin-Werte des gesamten Aminosäure-Spektrums (siehe 3c!).

Frühere Untersucher fanden überraschende Korrelationen zwischen Xanthurensäure-Ausscheidung (bzw. B_6 -Applikation) und EEG-Veränderungen. Als weitere Kontrollmöglichkeit wurde bisher die Bestimmung von Hirndurchblutung und O_2 -Verbrauch, von Blutharnstoff und Reststickstoff, von Oxalsäure und Ca-Oxalat, Mg-, K-, Ca- und P-Gehalt, Kreatin- und Wasser-, Ascorbinsäure- und Pyridoxin-Ausscheidung berücksichtigt (Übersicht bei ROSIE).

2. Die Vergleichsnorm. In einem Überblick über „Vitamin B_6 : Forschung — Klinik — Praxis“ schreibt ROSIE, daß Menschen „normalerweise höchstens 30—50 mg Xanthurensäure innerhalb von 24 Std mit dem Harn ausscheiden“. Diese Formulierung ist irreführend.

MASKE gibt nach Belastung (!) mit 10 g d,l-Tryptophan ein Ausscheidungsmaximum „zwischen 10 und 20 mg, also kaum mehr als ohne zusätzliche Tryptophangabe“ an. WACHSTEIN fand nach Applikation von 10 g d,l-Tryptophan bei gesunden Frauen durchschnittlich 11,3 mg/24 Std, bei gesunden Schwangeren 194 mg und bei Schwangerschaftstoxikosen 295,4 mg Xanthurensäure. KNAPP u. GASSMANN geben (nach 10 g am Morgen) einen Mittelwert von 12,7 mg an. HELLER errechnet einen Durchschnitt von 5 mg ohne Belastung und von 20 mg bei morgendlicher 10 g-Belastung, bezeichnet 30 mg als oberen Grenzwert und eine Ausscheidung über 40 mg/24 Std als sicher pathologisch, wobei nach Belastung mit 5 g d,l-Tryptophan „ziemlich genau die halben Xanthurensäure-Werte“ zu erwarten seien. Wenn MASKE bei Belastung mit 10 g d,l-Tryptophan-Werte über 50 mg als sicher pathologisch ansieht (bei 5 g d,l-Tryptophan über 25 mg), so räumt er doch ein, daß in der Gruppe von 40—50 mg noch Grenzfälle enthalten sein könnten.

Es erhebt sich außerdem die Frage, wer in bezug auf den Tryptophanstoffwechsel als „Normalperson“ anzusehen ist. MASKE gibt z. B. für seine 97 bzw. 52 Vergleichs-„Patienten“ (!) keine Diagnose an, sondern erwähnt nur, daß bei ihnen „kein Anhaltspunkt für das Vorliegen eines B_6 -Mangels gefunden wurde“. Unsere eigenen Erfahrungen mit Vergleichspersonen, die anscheinend „nur psychisch“ im Sinne einer abnormen Reaktion alteriert waren, und eine bei den eigenen Fällen wie in der Literatur beobachtete Inkongruenz zwischen pathologischen Xanthurensäure-Werten und B_6 -Ansprechbarkeit mahnen jedenfalls zur Vorsicht.

Nach kritischer Berücksichtigung der Befunde anderer Autoren dürfen die bei unseren „Normalpersonen“ gemessenen Werte als Vergleichsbasis dienen. Im wesentlichen gelten deshalb für unser Material Werte unter 15 mg/24 Std (Xs-Index 300) als normal, Werte von 15 bis

20 mg (Xs-Index 300—400) als unterer, Werte von 20—25 mg/24 Std (Xs-Index 400—500) als oberer Grenzbereich und Mengen von mehr als 25 mg Xanthurensäure im 24 Std-Urin (Xs-Index über 500) als sicher pathologisch.

3. Pathologische Befunde. Mit dem Tryptophan-Xanthurensäure-Test und im Hinblick auf die Bedeutung des meist gleichzeitig kontrollierten Vitamin B₆-Einflusses wurden bisher folgende Erkrankungen des Nervensystems untersucht:

Mono- (z. B. Facialis-) und Polyneuritiden, Polyneuropathien, Plexus- und Radikuloneuritiden, diphtherische und postemklamptische Lähmungen, Poliomyelitis paresen, Paraesthesien bei hypochromer Anämie, Encephalitiden und Encephalomyelitis disseminata, diffuse Sklerose (Typ Krabbe), otogene Meningitis, Chorea minor und verwandte extrapyramidale Störungen anderer Genese, essentieller Tremor, Alterstremor, Morbus Parkinson, Amyotrophe Lateralsklerose, Pseudohypertrophische Muskeldystrophie, Myasthenie, kongenitale Myotonie, Phenylbrenztraubensäure- und anderer Schwachsinn, Mongolismus, Epilepsie, kindliche und Entziehungskrämpfe, Kinetosen, postnarkotisches Erbrechen, Röntgenkater, Akrodynie, Chorioretinopathie und Alkohol-Tabak-Amblyopie, aber auch Insulinhypoglykämie, Basedow, Colitis mukosa, neurasthenische Syndrome, Reizbarkeit, Verwirrheitszustände, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, und depressive Verstimmungen. Diese Störungen ließen zum Teil eindeutig und wiederholt beobachtete, zum anderen noch unbestätigte Beziehungen zur Pyridoxin-Funktion und Xanthurensäure-Ausscheidung erkennen (Literatur bei ROSE).

Bei den eigenen Untersuchungen interessierte primär das Verhalten entzündlicher Erkrankungen. Im Laufe der auslesefrei aufeinanderfolgenden Untersuchungen an Patienten, bei denen sorgfältiges Sammeln des Urins gesichert schien, rückten dann aber zwei andere Krankheitsgruppen in den Vordergrund des Interesses: die endogenen Psychosen und die heredodegenerativen Erkrankungen. Die Deutung der im voraufgehenden Abschnitt (D) dargestellten Unterschiede zwischen den verschiedenen Krankheitsgruppen, aber auch innerhalb derselben, hat folgende Fragen zu berücksichtigen:

a) Wieweit handelt es sich um Stoffwechselbesonderheiten im Sinne einer für die einzelnen Hirnorgane typischen *Pathoklise*? Der unterschiedliche O₂-Verbrauch und Glykogengehalt von Cortex, basalen Ganglien, Hirnstamm und Rückenmark, die lokal gestufte Glykolyse und Ferment-Aktivität, die örtlich verschiedenen Befunde über Beziehungen zu Spurenelementen, Vitaminen und Hormonen legen diesen Gedanken ebenso nahe wie etwa die verschiedenen Reaktionsweisen bei der Insulin-Coma-Therapie, der neurologischen Behandlung und der Anwendung von antiepileptischen und Anti-Parkinson-Medikamenten.

b) Zeigen die Befunde *krankheitsspezifische „biochemische Läsionen“* an? Oder handelt es sich zum Teil sogar um „*inborn errors of metabolism*“ (GARROD)? Die Untersuchungen von KÜHN, BUTENANDT u. Mitarb. zeigen die Rolle des Tryptophanstoffwechsels bei embryonalen Vorgängen und regen zu der Fragestellung an, ob in den Unterschieden zwischen manchen Psychosen und heredodegenerativen Erkrankungen erbliche Varianten des Stoffwechsels zum Ausdruck kommen. Was bedeutet es andererseits, daß bei allen Patienten mit einer Manie, Zwangskrankheit oder Sexualneurose die Spontan-Ausscheidung über 20 mg/24 Std liegt? Hängt die Xanthurensäure-Ausscheidung etwa mit einer bestimmten vegetativ-nervösen Grundspannung zusammen? Die auf Grund ärztlicher Verordnung applizierten *Medikamente* lassen in unserem Material keinen Einfluß erkennen, der die auffällige Gruppierung erklären würde. Die Möglichkeit der Nachwirkung von Medikationen vor der Klinikaufnahme, der zusätzlichen Applikation durch Pflegepersonal und andere Imponderabilien machen aber Kontrollen der nosologisch interessanten Differenzierung an größerem Material notwendig.

c) Wieweit sind die unterschiedlichen Xanthurensäure-Werte *Ausdruck von Störungen an verschiedenen Stellen des Tryptophan-Auf- oder Abbaues* oder an ganz anderen *Krisenpunkten des Stoffwechsels*? Wie kommt es z. B., daß eine achttägige Verabfolgung von täglich 200 mg B₆ die Xanthurensäure-Werte unbeeinflußt ließ? Oder daß ein Patient mit dystrophischer Myotonie sich auf B₆-Applikation subjektiv „wie neugeboren“ fühlte und objektiv fähig wurde, wieder Säcke zu tragen und die Finger beim Händedruck erstaunlich schnell zu lösen, ohne daß sich die Xanthurensäure-Ausscheidung nennenswert änderte?

HUNT u. Mitarb. berichteten über die erfolgreiche B₆-Behandlung eines krampfenden Säuglings; das Kind bedurfte auch im Alter von 6 Jahren noch laufender B₆-Zufuhr, hatte also einen echten B₆-Mangel; es zeigte aber nie eine veränderte Xanthurensäure-Ausscheidung. BESSEY mit seinen Kollegen berichtete über sieben von neun krampfenden Kindern, die das fünffache der krampfstillenden Dosis B₆ zur Normalisierung ihrer Xanthurensäure-Ausscheidung brauchten, während die anderen beiden Säuglinge das 5–12fache der xanthurensäurewirksamen B₆-Dosis zur Erzielung der Anfallsfreiheit benötigten. Aufschlußreich ist auch eine Beobachtung bei Phenylbrenztraubensäure-Schwachsinn (MC GEER u. TISCHLER): Hier ließ sich weder ein klinischer Effekt noch eine Reaktion im Tryptophan-Belastungs-Test erkennen, wohl aber auf Gaben von 25–150 mg B₆ täglich in zehn Fällen ein Absinken der Ausscheidung von N-Acetyltryptophan und ein leichtes Ansteigen der 5-Hydroxy-Indolessigsäure im Harn.

Abgesehen von der (bis heute nicht genau definierbaren) „*pharmakodynamischen*“ *Wirkung* muß man auch den *Einfluß* des Pyridoxins auf ganz verschiedene *Enzymsysteme* beachten: B₆-Mangel schädigt die Wirksamkeit verschiedener Decarboxylasen, Transaminasen, Dehydrasen, Desulphydrasen und Racemasen. Wenn (!) das Vitamin vom Organismus

in seine Wirkform, das Pyridoxalphosphat, überführt wird, agiert es z. B. im Tryptophanstoffwechsel als Co-Ferment nicht nur der Kynureninase, sondern ebenso der Tryptophanase und Tryptophandesmolase und speziell der Decarboxylase des 5-Hydroxy-Tryptophans (5-HTan).

Die Umwandlung des 5-HTans in 5-Hydroxy-Tryptamin (5-HT = „Enteramin“, „vasokonstriktorisches Prinzip“, „Serotonin“) wird bei B₆-Mangel (z. B. infolge Applikation von Semicarbacid oder Isoniacid) beeinträchtigt. Injektionen von 5-HTan vermehren aber den 5-HT-Gehalt des Gehirns kurzfristig auf das 10–20fache und führen beim Hund zum Tremor, Ataxie, Verlust des Plantarreflexes, Erweiterung und Starre der Pupillen und zu Tachykardie, beim Kaninchen zu Temperatursteigerung und Excitation. Die 5-HTan-Decarboxylase ist in hoher Konzentration enthalten in den sympathischen Ganglien, reichlich in den Pedunculi, Pons, Modulla oblongata, Nucleus caudatus und Hypothalamus, überhaupt nicht in der Area postrema. — Die Halbwertszeit der 5-HT-Bildung aus Tryptophan beträgt im Darm ungefähr 10 Std, im Gehirn nur 3 Std. Das 5-HT findet sich spurweise in peripheren Nerven und zeigt innerhalb des Gehirns die stärkste Konzentration im Hypothalamus, im zentralen Höhlengrau, in der Area postrema und im Mittelhirn, während es in der weißen Substanz fehlt. Es potenziert die Äthanol- und Hexobarbitalnarkose, hemmt zentrale Synapsen, fördert die periphere Reizleitung und regt die Spontanbeweglichkeit menschlicher Oligodendrogliazellen in vitro an. Durch Reserpin und Benzo-chinolinverbindungen verlieren die Gewebe vorübergehend ihre Bindungsfähigkeit für 5-HT, das andererseits durch Lysergsäurediäthylamid, Chlorpromazin und andere Substanzen bei bestimmten pharmakologischen Reaktionen nur verdrängt wird. Diphenylhydantoin und andere Antiepileptica führen ebenso wie Cardiazolschocks zu einem mäßigen Anstieg des 5-HT im Gehirn, Amphetamin dagegen zu einer etwa 50%igen Senkung. — Die Monoamino-Oxydase überführt das 5-HT in 5-Hydroxy-Indolessigsäure und entfaltet ihre stärkste cerebrale Wirksamkeit in den hypothalamischen Bereichen des Gehirns. Ihre zum Teil irreversible Hemmung durch Iproniacid und andere antidepressive Verbindungen führt zu einem Anstieg des 5-HT, das dann mit Hilfe des kupferhaltigen Coeruloplasmins zu Adrenochrom-ähnlichen Verbindungen abgebaut werden kann. Das aus Adrenalin entstandene Adrenochrom bzw. Adrenoxin hat aber eine Meskalin- bzw. LSD-ähnliche Wirkung (GREEN u. RICHTER; HEIRMAN).

Die Bildung der Vorstufe des Adrenalins, des Hydroxytyramins, bedarf ebenfalls des Pyridoxalphosphats als Coenzym. Auch die Fermente, die eine Decarboxylierung der im Gehirn reichlich vorhandenen Glutaminsäure zu γ -Aminobuttersäure und deren Transaminierung zu Bernsteinsäure bewirken, benötigen das Pyridoxalphosphat. Schließlich

ist noch auf die B₆-abhängige Decarboxylierung der Cysteinsulfinsäure zu Hypotaurin (das schnell zu dem im Gehirn reichlich vorhandenen Taurin oxydiert), die Decarboxylierung des Histidins und Tyrosins, eine (sekundär) mögliche Beeinträchtigung des Citronensäurecyclus, eine mangelnde Blutbildung (infolge Störung der Häm-Synthese aus Glykokoll und Bernsteinsäure) und deren Folgen, auf die Beeinflussung des Kollagens und Chondroitinsulfats in der Grundsubstanz der Arterien, des Cholesterins und der Neutralfette im Serum, der Synthese der Arachidonsäure aus Linolsäure- und endlich auf die Verflechtung der B₆-Wirkung mit dem Effekt anderer Vitamine hinzuweisen, um genügend anzudeuten, in welchem Umfang und in welcher Vielfalt ein Pyridoxinmangel den Stoffwechsel verändern und nervöse Funktionen beeinträchtigen kann.

Unsere Befunde dürfen nach all dem offenbar nicht nur als Maßstab für einen B₆-Mangel mit Blockierung der Kynureninase-Aktivität gewertet werden (vgl. auch den einleitenden Überblick über biochemische und pharmakologische Eigenschaften der Xanthurensäure).

d) Welche Bedeutung kommt der *Aktualität des Krankheitsprozesses* zu? Eine frische Chorea minor zeigt hohe Xanthurensäure-Werte und gute B₆-Ansprechbarkeit, eine ältere oft nicht. Bei unseren hereditären Chorea-Fällen muß vielleicht eine momentane Progredienz in Betracht gezogen werden. Der langsam weiterglimmende Rückbildungsprozeß einer spinalen Muskelatrophie scheint vom frühkindlichen Hirnschaden mit Torsionsdystonie unterscheidbar zu sein. Die stark erhöhte Ausscheidung beim chronischen Alkoholismus darf eventuell auf eine dauernd erneute Stoffwechselschädigung — quasi akuter Art — bezogen werden. In der Gruppe der Schizophrenien ist man versucht, den Ausscheidungsgrößen differentialdiagnostischen Wert im Hinblick auf die Akuität des Krankheitsprozesses beizumessen.

e) Welche Rolle spielt das *Alter* der Patienten? Die Prozentangaben in Tab. 2, 3 und 4 sind wie das Gesamtmaterial nur mit dem Vorbehalt der kleinen Zahl auszuwerten. Immerhin verdienen die in Pubertät und Rückbildungsalter einerseits und den mittleren Lebensjahren andererseits angedeuteten altersabhängigen Besonderheiten im Hinblick auf den Zusammenhang von Aminosäurehaushalt und Hormonwirkung besondere Aufmerksamkeit.

f) Eine *Geschlechtsabhängigkeit* der Befunde läßt sich (infolge der geringen Zahl weiblicher Patienten?) nicht nachweisen, ist aber nach der Literatur zunächst auch nicht zu erwarten.

Zusammenfassung

Bei 91 „Patienten“ und zehn „Normalpersonen“ wurde die Xanthurensäure-Ausscheidung kontrolliert. Der Begriff „Normalperson“

wird diskutiert. Für die Vergleichsgruppen werden Extrem- und Durchschnittswerte der Urin- und Xanthurensäure-Ausscheidung in 12- und 24 Std.-Portionen vor und nach Belastung angegeben. Unter 39 sicher pathologischen Reaktionen fallen als relativ geschlossene Gruppen die Schizophrenien, Depressionen, Manien und die Fälle mit Chorea Huntington und chronischem Alkoholismus auf. In einigen Fällen, besonders solchen mit symptomatischem Parkinson-Syndrom ist eine negative Belastungsreaktion zu beobachten. Differenzen zwischen diagnostischen Gruppen und verschiedenen Altersklassen werden ebenso wie die Deutung der Befunde an Hand der einschlägigen Literatur besprochen.

Literatur

- BESSEY, O. A., D. J. D. ADAM and A. E. HANSEN: Intake of Vit. B₆ and infantile convulsions: a first approximation of requirements of pyridoxine in infants. *Pediatrics* **20**, 33 (1957).
- BUDDECKE, E.: Biochemie und Klinik der Xanthurensäure. *Ärztl. Forsch.* **10**, 57 (1957).
- BUTENANDT, A.: Über die Analyse der Erbfaktorenwirkung und ihre Bedeutung für biochemische Fragestellungen. Westd. Verl. Köln und Opladen 1956.
- GARROD, A. E.: *Inborn Errors of Metabolism*, 2nd, Ed., London: H. Froud, Hodder and Stoughton 1923.
- GREEN, D. E., and D. RICHTER: Adrenaline and Adrenochrome. *Biochem. J.* **31**, 596 (1937).
- HEERMAN, P.: L'Adrénoxine, adrénaline oxydée inhibitrice. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **126**, 1264 (1937).
- HELLER, L.: Störungen d. Tryptophanstoffwechsels in der Schwangerschaft und bei Toxikosen. *Medizinische* **37**, 1454 (1958).
- HUNT, A., J. STOHES, W. WALLACE, McCROY and HH. STROUD: Pyridoxine Dependency: Report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine. *Pediatrics* **13**, 140—142 (1954).
- KNAPP, A., u. B. GASSMANN: Über Vit. B₆-Mangel und die Harnausscheidung von Xanthurensäure und anderen Tryptophan-Metaboliten bei Kranken. *Klin. Wschr.* **36**, 732 (1958).
- KÜHN, A.: *Entwicklungsphysiologie*. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1955.
- MAGGIONI, G., e A. M. ASSENSIO: Eliminazione Urinaria di acido xanturenico dopo carico orale di triptofano in varie condizioni patologiche del bambino. *Arch. ital. Pediat.* **16**, 43 (1953).
- MASKE, H.: Untersuchungen über einen Test zum Nachweis des Vitamin-B₆-Mangels. *Klin. Wschr.* **35**, 561 (1957).
- ROSE, R. H.: Vitamin B₆ Forschung-Klinik-Praxis, Wiss. Ber. E. Merck 1. Darmstadt 1960.
- TISCHLER, B., and E. G. MCGEER: Vitamin B₆ in Mental Deficiency: Xanthurenic Acid Excretion in Phenylketonurics. *Canad. med. Ass. J.* **78**, 954 (1958).
- TISCHLER, B., and E. G. MCGEER: *Int. Z. Vitaminforsch.* **29**, 276 (1959).
- WACHSTEIN, M., and A. GUDAITIS: Detection of Vit. B₆ Deficiency. *Amer. J. clin. Path.* **22**, 652 (1952).
- ZBINDEN, G.: Biochemische, funktionelle und morphologische Organveränderungen durch Beeinflussung des 5-Hydroxytryptamin-Stoffwechsels. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* **39**, 225 (1960).