Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 17 (1961)

Artikel: Phenylpyruvische Idiotie und Tyrosinose

Autor: Berger, H.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307494

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 16.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

D. K.: 616.056.7:612.015.348:616.89.008.454.6;616.633.587.42

Aus der Universitätskinderklinik Basel – Basler Kinderspital
Direktor: Prof. A. Hottinger

Phenylpyruvische Idiotie und Tyrosinose

Von H. Berger, Basel

Während bis heute nur ein einziger sicherer Fall von Tyrosinose bekannt geworden ist, kennen wir aus einschlägigen Berichten rund 1000 Beobachtungen über Patienten mit *phenylpyruvischem Schwachsinn.* Die *Häufigkeit* dieser Krankheit wird mit 1 auf 25000 berechnet. Theoretisch wären in der Schweiz rund 200 Patienten mit dieser angeborenen Stoffwechselkrankheit zu erwarten, nur ein Bruchteil davon sind bekannt. Das Leiden wird autosomal rezessiv vererbt und betrifft nur ein einzelnes Gen, das in ca. 1% der Durchschnittsbevölkerung vertreten sein müßte. Manifest krank sind die homocygoten Individuen. Ihre Lebenserwartung ist erheblich reduziert, nur etwa die Hälfte der Patienten erreicht das zweite Dezennium und nur ein knappes Drittel das dritte, mit einer gewissen Begünstigung der weiblichen Patienten. Die Todesursachen sind uncharakteristische Sekundärerkrankungen.

Klinische Symptome: Keiner der Patienten zeigt eine völlig normale Intelligenz. Meistens muß eine *Idiotie* festgestellt werden, gelegentlich Imbezillität, nur geringgradige Debilität ist sehr selten. Die übrigen Symptome sind in Tabelle 1 ihrer Häufigkeit nach geordnet, sie treten um den 6. Lebensmonat allmählich in Erscheinung.

Den zahlreichen neurologischen Symptomen und der schweren Verhaltensstörung entspricht *pathologisch-anatomisch* eine *Atrophie des Gehirns* und eine, bei jungen Kindern noch erkennbare, deutliche *Myelinisierungshemmung* und Gliazellwucherung. Bei älteren Patienten findet sich eine Gliose der Oligodendrocyten und Astrocyten mit mehr oder weniger normal aussehendem Myelin. In diesem Zusammenhang mag die häufig gefundene Erhöhung der Plasmalipoproteine von Interesse sein.

Das zweite in der Krankheitsbezeichnung zum Ausdruck kommende Hauptmerkmal ist ein Laboratoriumsbefund: die Ausscheidung von erheblichen Mengen von *Phenylbrenztraubensäure im Urin*, der durch

Tabelle 1

Die hauptsächlichsten klinischen Symptome bei Fällen mit Phenylketonurie (nach *W. E. Knox*)

Symptom	Häufigkeit in %
Hyperaktivität und Irritabilität	90–32
EEG-Anomalien	80
Muskuläre Hypertonie	75
Mikrokephalie	68
Gesteigerte Reflexe	66
Blondes Haar, blaue Augen	62
Unfähigkeit zu Sprechen	63
Hyperkinesie, Stereotypien	50
Unfähigkeit zu Gehen und Inkontinenz	35
Tremor	30
Ekzem	19–34
Convulsionen	26

Transaminierung der Aminosäure Phenylalanin anfallenden Ketosäure, welche nach Zusatz von einigen Tropfen 5–10%iger Ferrichloridlösung zum frischen Urin in der Kälte eine dunkelolivgrüne Farbe entstehen läßt.

Diese quantitativ hohe Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure hat ihre Ursache in einer *Anhäufung von Phenylalanin im intermediären Stoffwechsel* und diese Anhäufung ist ihrerseits hervorgerufen durch eine Blockierung des normalen Abbauweges dieser essentiellen Aminosäure zu Tyrosin und zwar infolge eines genetisch determinierten, angeborenen *Fehlens von Phenylalaninhydroxylase*, desjenigen Fermentes, das die Umwandlung von Phenylalanin in Tyrosin bewerkstelligt. Dies hat außer der Phenylalaninakkumulation auch einen relativen *Tyrosinmangel* zur Folge, der seinerseits einen gewissen Mangel an Umbauprodukten des Tyrosins verursacht, wie Melanin und möglicherweise auch Adrenalin, während die Thyroxinsynthese nicht empfindlich gestört ist.

Als Ausdruck der Phenylalaninanhäufung im Organismus findet man Phenylalaninkonzentrationen im Blut, die bis mehr als das 30fache der Norm (1,5 mg/100 ml) betragen können und so auch zu einer erhöhten Ausscheidung dieser Aminosäure im Urin führen. Da die normale Hydroxylierung von Phenylalanin zu Tyrosin nicht erfolgen kann, muß diese Aminosäure durch Transaminierung zu Phenyl-BTS und weiter zu *Phenylmilchsäure* bzw. *Phenylessigsäure* erfolgen, wobei letztere an Glutaminsäure und in kleinen Mengen auch an Glukuronsäure gepaart ausgeschieden wird. Ein weiterer Abbauweg besteht über das o-Tyrosin,

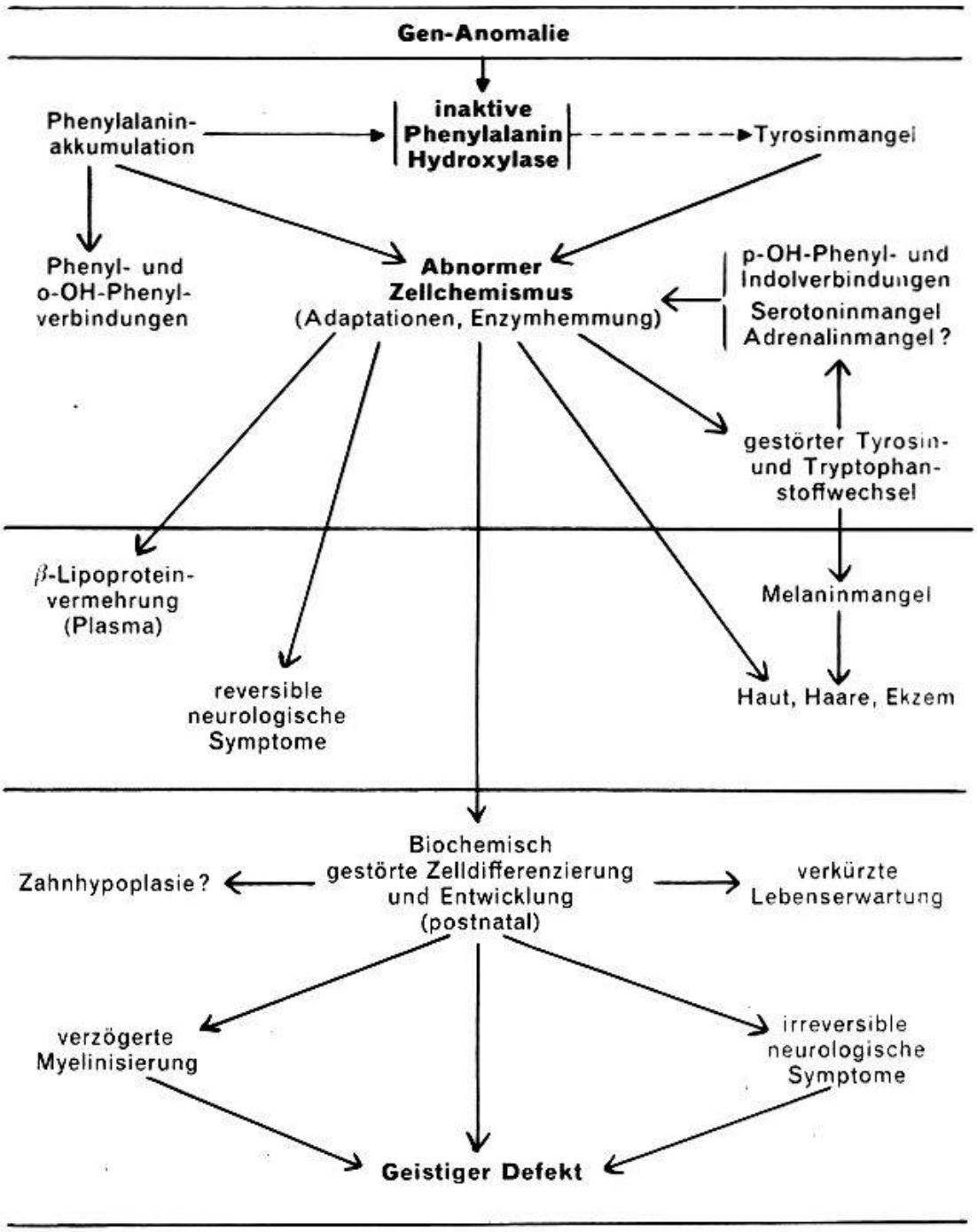

Abb. 1.

der bei dieser Krankheit wahrscheinlich auch beschritten wird, wofür die Ausscheidung von *o-OH-Phenylessigsäure* sprechen würde.

Die Bildung dieser Metabolite in derart unphysiologisch hohen Mengen muß sich auch auf weitere, nahestehende Stoffwechselprozesse auswirken, gewöhnlich im Sinne einer adaptativen Steigerung oder einer Hemmung von Enzymaktivitäten der Zellen. So dürfte die mäßig erhöhte Ausscheidung von *p-OH-Phenyl-BTS* auf eine Hemmung der p-OH-Phenylpyruvatoxydase im normalen Tyrosinabbau zurückzuführen sein.

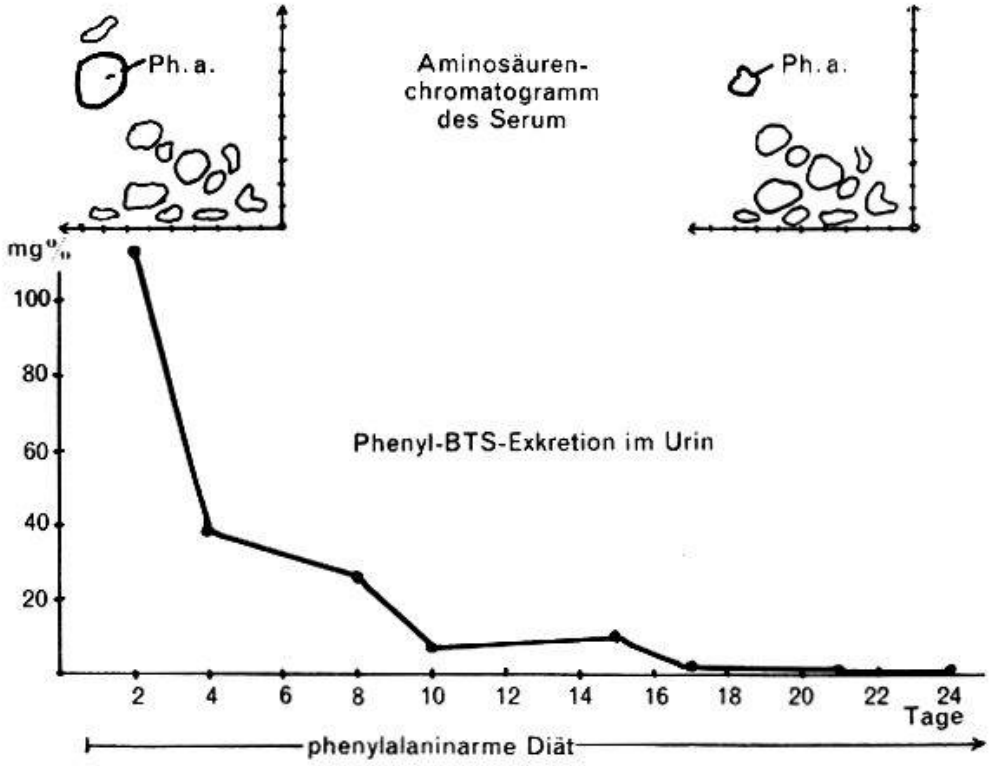

Abb. 2.

Es wird von manchen Autoren auch die Hemmung der DOPA-Decarboxylase diskutiert, was eine weitere Erklärung für den erniedrigten Adrenalingehalt des Blutes bei manchen dieser Patienten gestatten würde. Störungen treten aber auch im *Tryptophanstoffwechsel* auf. So erklärt man sich die erniedrigten Serotoninkonzentrationen bei den Phenylketonurikern durch eine Hemmung der 5-OH-Tryptophandecarboxylase. Ob die Tryptophanhydroxylase und -Pyrrolase ebenfalls beeinflußt wird, ist noch nicht geklärt, immerhin spricht das Auftreten von größeren Mengen von Indol-BTS, Indolmilchsäure und Indolessigsäure im Harn von Phenylketonurikern dafür, daß Tryptophan ebenfalls vermehrt auf einem Nebenweg abgebaut wird.

Obschon zwischen der Höhe der Phenylalaninkonzentration und der genannten Metabolite auf der einen Seite und dem Grad der Intelligenzverminderung andererseits keine direkte Beziehung gefunden werden konnte, besteht kein Zweifel, daß Phenylalanin und Phenylbrenztraubensäure an über längere Zeit bereits phenylalaninarm ernährte und gebesserte Patienten verabreicht wieder zu leichter Ataxie, Verhaltensstörungen und Verschlechterung der bekannten Symptome führt. Es wird auch vermutet, daß der Serotoninmangel dieser Patienten die normale geistige Entwicklung stören könne, möglicherweise auch o-Tyramin aus dem o-Tyrosinabbau, das pharmakologisch eine hochaktive Substanz ist. Welche der in abnormen Mengen vorhandenen Metabolite letztlich

die Zellschädigung im Gehirn verursacht und wie dies geschieht, ist vorläufig noch ungeklärt.

Die bei dieser Stoffwechselsituation logische *Behandlung mit phenylalaninarmer Diät* wurde erstmals von *Dent* versucht. Seither sind mit dieser Behandlungsmethode reichlich Erfahrungen gesammelt worden, die Folgendes zeigen: Phenylalaninarme Diät führt bei allen Patienten zu einer weitgehenden Normalisierung der Phenylalaninkonzentration des Blutes und zur Normalisierung der oben erwähnten Metabolite. Die Erhöhung der Plasma-β-Globulin-Fraktion, sowie die Hautveränderungen (Ekzem, Pigmentanomalien) verschwinden. Ebenso einzelne neurologische Symptome (Hyperreflexie, Hyperkinesie, Tremor), das Verhalten der Patienten wird besser. Epileptische Krisen können am Beginn einer phenylalaninarmen Diät vermehrt und in gefährlicher Weise auftreten, um später mit einer Besserung bis Normalisierung des EEG in manchen Fällen ganz zu verschwinden. Sind aber bereits irreversible Zellschäden im Gehirn gesetzt, wie dies bei den älteren Patienten der Fall ist, dann ist der therapeutische Erfolg entsprechend gering. Dies gilt ganz besonders auch für den Intelligenzdefekt. Es besteht daher die dringende Forderung, diesen Zellschäden vorzubeugen, d. h. die Krankheit muß bereits im ersten Lebenshalbjahr erkannt und behandelt werden. So ist in einer Reihe von Fällen die Verhütung aller genannten Symptome möglich gewesen. Bei dieser Behandlung mit phenylalaninarmer Kost (um 1 g Phenylalanin pro Tag) handelt es sich natürlich um eine Dauermaßnahme.

Die von *Grace Medes* 1932 erstmals als *Tyrosinose* beschriebene Stoffwechselkrankheit konnte seither nicht wieder gesehen werden. Aus theoretisch interessanten Gründen wird diese Affektion jedoch gewöhnlich gemeinsam mit der Phenylketonurie besprochen. Es handelte sich bei dem Fall von *Medes* um einen 49jährigen russischen Juden mit Myasthenia gravis, bei welchem im Harn große Mengen (1–2 g und mehr) p-OH-Phenylbrenztraubensäure ausgeschieden wurden. Nach Belastung mit Tyrosin kam es neben der erhöhten Ausscheidung der α-Ketosäure des Tyrosins auch zu einer Exkretion von Tyrosin, von DOPA und von p-OH-Phenylmilchsäure. *Medes* nahm aus diesem Grunde einen essentiellen, vielleicht angeborenen Mangel an p-OH-Phenyl-BTS-Oxydase an. Der Umstand jedoch, daß neben den großen Mengen von p-OH-Phenyl-BTS im Urin die p-OH-Phenylmilchsäure erst nach zusätzlicher Tyrosinbelastung und dann nur in kleinen Mengen ausgeschieden wurde, läßt Zweifel an der Gültigkeit dieser Annahme aufkommen. Diese Frage kann aber wohl erst entschieden werden, wenn es möglich sein wird, einen weiteren Fall mit dieser Stoffwechselanomalie zu untersuchen.

Zusammenfassung

Die phenylpyruvische Idiotie ist eine seltene, aber praktisch wichtige hereditäre Stoffwechselanomalie. Die essentielle Aminosäure Phenylalanin kann infolge eines Mangels an spezifischer Hydroxylase nicht, wie normalerweise, in Tyrosin übergeführt werden. Die Folge ist eine Anhäufung von Phenylalanin und deren Ketosäure und anderer Metabolite des intermediären Stoffwechsels, die zu einer Schädigung der Zellen und Funktion des Gehirns führen. Phenylalaninarme Diät behebt die Folgen der Stoffwechselanomalie, soweit nicht bereits strukturelle Zellveränderungen stattgefunden haben. Die Behandlung ist deshalb nur ausreichend erfolgreich, wenn sie bereits beim jungen Säugling begonnen werden kann. – Die Stoffwechselanomalie bei der Tyrosinose wird diskutiert; ob es sich ebenfalls um ein hereditäres Enzymmangelleiden handelt, ist noch nicht bewiesen.

Résumé

L'idiotie à excrétion d'acide phénylpyruvique est une anomalie héréditaire rare, mais d'une grande importance pratique. La phénylalanine, aminoacide essentielle, ne peut pas être dégradée en tyrosine, comme cela arrive normalement, à cause du manque d'une hydroxylase spécifique. La conséquence en est une accumulation de phénylalanine et de ses dérivés cétoniques, ainsi que d'autres éléments du métabolisme intermédiaire, ce qui provoque une altération des cellules du cerveau et de son fonctionnement. Une alimentation pauvre en phénylalanine peut diminuer les effets de ce trouble métabolique, pour autant qu'il n'y ait pas déjà des modifications dans la structure des cellules. C'est pourquoi, le traitement ne promet quelque succès que s'il a été entrepris chez le nouveau-né très tôt. Puis, l'auteur discute du trouble du métabolisme qui est à l'origine de la tyrosinose, quoiqu'il ne soit pas encore prouvé qu'il s'agisse également d'un déficit enzymatique héréditaire.

Riassunto

L'idiozia fenilpiruvica è una rara, e tuttavia in pratica importante anomalia ereditaria del metabolismo. In seguito alla mancanza di una idrossilasi specifica, la trasformazione dell'aminoacido essenziale fenilalanina in tirosina non può più aver luogo. In conseguenza si ha un accumulo di fenilalanina, del suo chetoacido e di altri metaboliti del ricambio, che provocano un danno alle cellule ed alla funzione del cervello. Le conseguenze dell'anomalia metabolica possono essere evitate

mediante una dieta povera di fenilalanina, qualora però non si siano già prodotti cambiamenti strutturali nelle cellule. Perciò per avere sufficiente successo è necessario che la terapia venga iniziata già precocemente nel lattante. Vien discussa l'anomalia metabolica della tirosinosi: non è ancora dimostrato se si tratti pure di un deficit enzimatico ereditario.

Summary

Phenyl pyruvic idiocy is a rare but important hereditary anomaly of metabolism. The essential amino acid, phenylalanin, cannot be changed in the normal way into tyrosin, owing to a lack of specific hydroxylase. The result is a piling up of phenylalanin and its keto acids and other metabolites of intermediate metabolism, which leads to damage of the cells and function of the brain. A diet poor in phenylalanin alleviates the results of the metabolic anomalies in so far as no structural cell changes have taken place. Treatment is therefore only fully successful if it can be started in the infant. Metabolic anomalies in tyrosinosis are discussed; it is not yet proved whether it is also a hereditary enzyme deficiency.