

verhouding van lesities : sfigomiëliën in amnionvog aangetref, soos ook hierbo in die longe van pasiënte met brongopneumonie gekry is. Dit dui waarskynlik daarop dat die fosfolipiedmetabolisme tydens brongopneumonie erg versteur is. Dit mag 'n bydraende oorsaak wees van sterfte van pasiënte wat aan hierdie toestand ly.

Op grond van ons voorlopige bevindings wil dit voorkom asof fosfolipiedanalise klinies van baie groot belang mag wees. Indien toegepas op longspoele, kan dit inligting verskaf wat tot beter diagnose en selfs tot nuwe terapeutiese prosedures mag lei. Sulke analises kan selfs op longbiopsiemonsters uitgevoer word. Toediening van surfaktant (fosfolipiede) deur middel van aërosol, word reeds gedoen.

Ons dank aan mej. E. Badenhorst vir haar hulp en samewerking.

VERWYSINGS

1. Guidotti, G. (1972): *Arch. intern. Med.*, **129**, 194.
2. Baum, K. F. en Beckman, D. L. (1976): *J. Trauma*, **16**, 782.
3. Emara, S. H., El-Hawary, M. F., Abel-Karim, H. A. *et al.* (1976): *S. Afr. med. J.*, **50**, 1792.
4. Emmelot, P. (1973): *Eur. J. Cancer*, **9**, 310.
5. Folch, J., Lees, M. en Sloane Stanley, G. H. (1957): *J. biol. Chem.*, **226**, 497.
6. Owens, K. (1966): *J. Biochem.*, **100**, 354.
7. Skipski, V. P. (1975): *Gen. analyt. Methods*, **47**, 396.
8. Wright, R. S. (1971): *J. Chromatogr.*, **59**, 220.
9. Schute, J. B. (1970): *Pharm. Weekbl.*, **105**, 1025.
10. Vitatron Manual TLD 100.
11. Gluck, L. (1971): *Clin. Obstet. Gynec.*, **14**, 710.
12. Morgan, T. E. (1971): *New Engl. J. Med.*, **284**, 1185.
13. Scarpelli, E. M. (1969): *Advanc. Pediat.*, **16**, 177.
14. Harper, H. A. (1971): *Review of Physiological Chemistry*, p. 271. Los Altos, Calif: Lange Medical Publications.
15. White, A., Handler, P. en Smit, E. L. (1964): *Principles of Biochemistry*, p. 463. New York: McGraw-Hill.
16. Van Golde, L. M. G. (1976): *Amer. Rev. resp. Dis.*, **114**, 977.

'n Ondersoek na die meganisme van delta-aminolevuliniensuur-neurotoksisiteit

J. J. F. TALJAARD, M. C. L. LAMM, L. TRUTER, B. W. McCARTHY, V. A. PERCY, A. C. NEETHLING

Summary

The neurotoxicity of δ -aminolaevulinic acid (ALA), porphobilinogen (PBG), glutamic acid, γ -aminobutyric acid and kainic acid was compared in order to investigate the possibility of a common neurotoxic mechanism. Only ALA (10 μ M) and glutamic acid (1 mM) were toxic towards neurons in culture, as measured by cell survival after 5 days' exposure. 3 H-kainic acid binds to striatal membranes with an equilibrium dissociation constant (K_D) of 57 nM and the number of binding sites was found to be 20 pmol/g striatal tissue. However, neither of the porphyrin precursors could displace kainic acid from these binding sites. Kainic acid alone caused neuronal degeneration after

intra-striatal administration, as determined by 3 H-spiroperidol binding to striatal membranes. The porphyrin precursors ALA and PBG thus do not share a common neurotoxic mechanism with the well-known neurotoxin kainic acid.

S. Afr. med. J., **60**, 180 (1981).

'n Kenmerk van die aangebore hepatiese porfirieë is die wye spektrum neurologiese simptome wat tydens die akute aanval kan voorkom. Die simptome kan wissel van akute abdominale pyn tot kwadriplegie, respiratoriese versaking en psigiatriese stoornisse.¹ Vele hipoteses is al voorgestel om die ontstaan van die neurologiese abnormaliteit te verklaar, maar twee teorieë het veral in die afgelope paar jaar baie aandag geniet. Intracellulêre uitputting van heem in neurone en/of glia as gevolg van spesifieke ensiemblokke in die heem-biosintetiese weg met sekondêre sellulêre dood word deur sommige navorsers voorgestel.² 'n Direkte neurotoksiese werking van die porfiriëvoorloper δ -aminolevuliniensuur (ALA) en/of porfobilinogeen (PBG) word ook as 'n moontlike meganisme beskou.¹ Soos die naam porphyria variegata impliseer, presenter die sieketoeestand met 'n wye verskeidenheid simptome en 'n kombinasie van bogenoemde twee meganismes is moontlik die ware toedrag van sake.

MNR-Navorsingsgroep vir Neurochemie, Departement
Chemiese Patologie, Universiteit van Stellenbosch en
Tygerberg-hospitaal, Parowvallei, KP

J. J. F. TALJAARD, M.B. CH.B., M.D.

M. C. L. LAMM, DIP. MED. TEG. (CHEM. PAT.)

L. TRUTER, DIP. MED. TEG. (CHEM. PAT.)

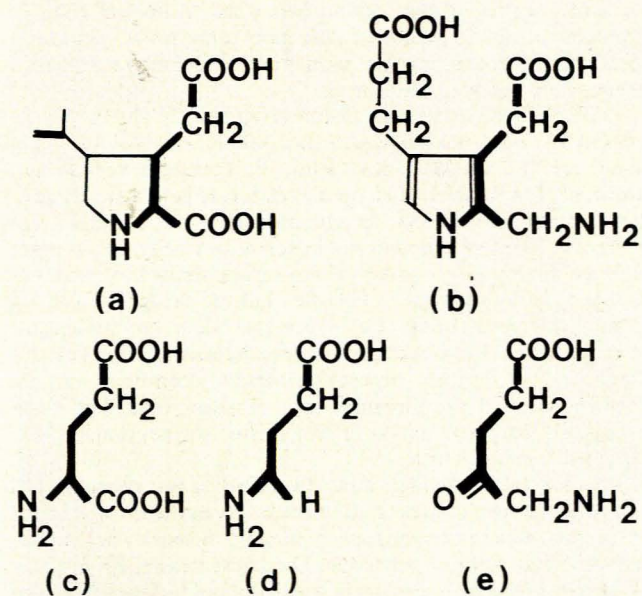
B. W. McCARTHY, DIP. MED. TEG. (CHEM. PAT.), F.S.M.L.T.

V. A. PERCY, M.S.C., PH.D.

A. C. NEETHLING, M.S.C., PH.D.

In 'n onlangse studie in hierdie laboratorium is aangetoon dat ALS toksiese effekte kan uitoefen op neurone in selkulture.³ Hierdie waarneming word in die huidige studie uitgebrei om eerstens die spesifiteit van ALS se effek op neurone verder te toets. Tweedens word 'n hipotese oor die meganisme van ALS se neurotoksiese aksie ondersoek.

Kainiensuur, een van die doeltreffendste eksitatoriese verbindings bekend, toon 'n mate van strukturele ooreenkoms met die porfirienvoorlopers ALS en PBG asook die neurotransmitters glutamiensuur en γ -aminobottersuur (GABA) (Afb. 1). Kainiensuur, wat beskou kan word as 'n onbuigsame strukturele analoog van glutamiensuur, word roetinegeweg as neurotoksien gebruik om spesifieke neuronpopulasies in die brein te vernietig. Glutamiensuur self kan ook onder sekere kondisies neuronale letsels veroorsaak.⁴ 'n Neurotoksiese aksie vir PBG is ook reeds aangetoon, aangesien die verbinding, net soos in die geval van ALS, duidelike gedragseffekte na intraventrikulêre toediening toon.⁵ GABA is sover bekend nie neurotoksies nie, maar aangesien ALS deur sommige as 'n GABA-agonis beskou word,⁶ is dit moontlik dat ALS se neurotoksiese werking via GABA-ergiese meganismes gemedieer kan word. Om op te som, vier van die vyf verbindings in Afb. 1 is bewese neurotoksiene, en met die strukturele ooreenkomste in gedagte, is dit baie moontlik dat die meganisme van neurotoksisiteit dieselfde is. Die effekte van al vyf verbindings op neurone in selkulture is dus bestudeer en vergelyk.



Afb. 1. Strukturele verwantskap tussen die neurotoksien kainiensuur (a), die porfirienvoorlopers PBG (b) en ALS (e), en die aminosure glutamiensuur (c) en GABA (d). Die gemeenskaplike koolstof-ruggraat is geaksentueer.

Tweedens is die binding van kainiensuur aan breinmembrane bestudeer. Breinmembrane toon hoë-affiniteit-, lae-kapasiteit-binding vir ^3H -kainiensuur.⁹ Indien hierdie bindingsetels 'n sentrale rol speel in die neurotoksiese aksie, sal verbindings met identiese neurotoksiese meganismes kainiensuur vanaf membraanreseptore verplaas. Die binding van ^3H -kainiensuur aan striatale membrane is dus gekarakteriseer en die kompetitiewe verplasing deur ALS en PBG nagegaan.

Die effekte wat op selkulture waargeneem word kan moontlik te wyte wees aan faktore eie aan die sisteem en is miskien nie *in vivo* van toepassing nie. In 'n parallelle ondersoek is die verbindings ALS, PBG en kainiensuur dus intrastriataal toegedien en sekere neuronale merkers na 14 dae bepaal in 'n poging om bewyse vir 'n *in vivo* neurotoksiese effek te verkry.

Die hipotese dat ALS en/of PBG soos kainiensuur optree as neurotoksiene is dus op drie sisteme getoets, nl. 'n suiwer *in vitro* membraanpreparaat, 'n selkultuursisteem asook 'n *in vivo* benadering met intakte proefdiere.

Eksperimenteel

Selkulture: Neuronale selkulture is verkry vanaf 8-dag-oue kuikenembrio serebrale hemisfere soos voorheen beskryf.³ Die medium is na 24 uur vervang en verskillende konsentrasies ALS, PBG, glutamiensuur, GABA en kainiensuur is bygevoeg (pH 7,4). Na 'n verdere 5 dae inkubasie is selle gewas met Ca^{2+} - en Mg^{2+} -vrye Tyrode-oplossing, getripsineer en getel in 'n Model S Coulter teller.

Stereotaktiese prosedure: Alle middels is intrastriataal toegedien aan BD 9 rotte onder Sagital-verdoving (pentobarbitoon 60 mg/ml; 50 mg/kg liggaamsgewig). Diere is in 'n stereotaktiese raamwerk geplaas (D. Kopf) en middels is toegedien volgens die volgende koördinate: lateraal 0,2; rostraal 0,15; ventraal 0,5. Die laterale en rostroudale koördinate is vanaf die bregma gemeet terwyl die zeropunt vir die ventrale koördinaat die piale membraan was. Die korrekte plasing van die inspuiting is deur Indiese ink-inspuitings gekontroleer. Middels is in 'n totale volume van 1 μl oor 'n tydperk van 4 minute toegedien. Die naald is vir ten minste 1 minuut in posisie gelaat na die inspuiting. Die volgende middels is toegedien: kainiensuur (4 nmol/ μl), ALS (20 nmol/ μl), PBG (20 nmol/ μl) en fisiologiese soutoplossing. Na 14 dae is die striata vanuit die brein gedissekteer en in vloeibare stikstof bewaar tot tyd en wyl die bepalings van neuronale merkers gedoen kon word.

Spiroperidol-binding:⁷ Dopamienreseptore is bepaal op membraanpreparate wat verkry is deur striata in 4 ml tris HCl buffer (50 mM; pH 7,1 (30°C)) te homogeniseer. Na sentrifugering vir 10 min by 48 000 g is die membrane nog twee keer met buffer gewas deur resuspensie in en sentrifugering vanuit 4 ml buffer per striatum. Die subklas dopamienreseptore wat deur ^3H -spiroperidol gemerk word is soos volg bepaal: 850 μl membraanpreparaat (1:100; oorspronklike bringewig/volume) is vir 15 min by 37°C met 0,21 nM ^3H -spiroperidol geïnkubeer (spesifieke aktiwiteit 25,64 Ci/mmol; Radiochemical Centre, Amersham). Die finale inkubasievolume was 1 ml in tris HCl buffer, pH 7,1. Na die inkubasie is die monsters onder vakuüm deur Whatman GF/C glasveselfilters filtreer en drie keer met 4 ml yskoue buffer gewas. Radioaktiwiteit op die filters is bepaal in Instagel (Packard Instruments) met 'n Beckman LS 9000 vloeistof-sintillasieteller. Nie-spesifieke binding van ^3H -spiroperidol is bepaal deur parallelle inkubasies bevattende 10 μM *d*-butaclamol. Alle bepalings is in tripikaat uitgevoer.

GABA-bepalingsmetode: GABA is bepaal deur 'n radioresptor-essai soos beskryf deur Enna en Snyder.⁸ GABA-vlakke asook bg. dopamienreseptor-bepalings, is uitgedruk as die persentasie verandering van die regter-(inspuitingskant) ten opsigte van die linker-striatum.

^3H -kainiensuur-binding:⁹ Striatale membraanpreparate is voorberei deur homogenisering in 10 volumes 0,05M tris-sitraat buffer, pH 7,1 (25°C) m.b.v. 'n motoraangedrewe Teflon-homogeniseerder (2 000 rpm, speling 0,15 mm). Membrane is by 48 000 g afgeswaai en 'n verdere twee keer aan resuspensie, homogenisasie en sentrifugering onderwerp. Die finale presipitaat is in 50 volumes buffer gesuspendeer. ^3H -kainiensuur-binding is bepaal deur 220 μl buffer, 10 μl etanol, en 20 μl ^3H -kainiensuur vir 60 min by 4°C met 250 μl membraanpreparaat te inkubeer. Na inkubasie is 4 ml yskoue buffer (pH 7,1) bygevoeg en onmiddellik filtreer. Nadat die filters nog twee keer met 4 ml yskoue buffer gewas is, is die radioaktiwiteit bepaal soos beskryf in die geval van ^3H -spiroperidol-binding (*vide supra*). ^3H -kainiensuur-konsentrasies is gevarieer tussen 1,25 en 400 nM en nie-spesifieke binding bepaal deur parallelle inkubasies

in die teenwoordigheid van 1 mM kaniensuur. Alle bepalinge is in triplikaat uitgevoer.

Dataverwerking en statistiese metodes: ^3H -kaniensuur-bindingsdata is m.b.v. die program van Schwartz¹⁰ op 'n Hewlett-Packard S97 aan Scatchard-analise onderwerp. Die statistiese beduidenheid van verskille tussen kontrole- en eksperimentele groepe is m.b.v. Student se *t*-toets bepaal. Resultate word uitgedruk as gemiddelde \pm standaardfout van die gemiddelde.

Resultate

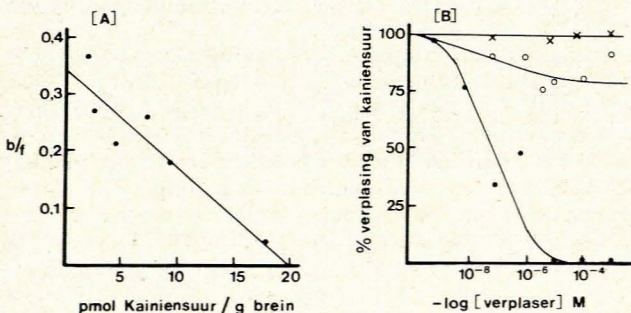
Neuronale kulture: 'n Vergelyking van die effekte van ALS, PBG, glutamiensuur, GABA en kaniensuur op die oorlewing van neurone in kultuur word in Tabel I weergegee. Soos geoordeel aan die selle wat oorleef na 5 dae se blootstelling aan die toksiene of potensiele toksiene, is die effek van ALS uniek onder die kondisies van die ondersoek. ALS-konsentrasies so laag as 10 μM het die aantal neurone wat oorleef het met 25% verminder,⁶ terwyl 1 mM ALS tot 'n verlies van 80% van die selle gelei het. Glutamiensuur (1 mM) het ook 'n statisties-beduidende vermindering van 31% in die aantal selle tot gevolg gehad, maar was nie so effektief soos ALS nie. GABA, PBG en die potente neurotoksien kaniensuur het geen effek op die selle in kultuur getoon nie.

TABEL I. TOKSIESE EFFEKTE VAN 1 mM ALS, PBG, GLUTAMIENSUUR, GABA EN KANIENSUUR OP SELKULTURE*

| Behandeling | Selle herwinbaar na tripsien-behandeling (kontrole = 100%) | |
|---------------|--|------|
| Kontrole | 100 \pm 7,1 | (5) |
| ALS | 21 \pm 9,2 | (7)* |
| PBG | 100 \pm 21 | (7) |
| Glutamiensuur | 69 \pm 10 | (6)* |
| GABA | 112 \pm 9,2 | (7) |
| Kaniensuur | 98 \pm 14 | (6) |

Resultate word uitgedruk as die gemiddelde \pm standaardafwyking van die aantal observasies in hakies aangedui.
* $P < 0,001$ volgens Student se *t*-toets.

Kaniensuur-binding aan breinmembrane: Indien ALS en PBG 'n neurotoksiese meganisme met kaniensuur deel, behoort hierdie verbindings aan die sogenaamde kinaatreseptore te bind. Die eienskappe van ^3H -kinaat-binding word in Afb. 2 weergegee. Kaniensuur bind aan striatale membrane met 'n K_D van 57 nM en daar is gemiddeld 20 pmol bindingsetels per gram weefsel. Tot by 'n konsentrasie van



Afb. 2. Eienskappe van kaniensuur-binding aan striatale membrane (A). Scatchard-isoterm van binding ($K_D = 57$ nM, $B_{\text{maks}} = 20$ pmol/g) (B). Verplasing van ^3H -kaniensuur deur kaniensuur (\bullet), ALS (\circ) en PBG (\times). K_i vir kaniensuur 0,1 μM ; PBG en ALS verplaas min of geen ^3H -kaniensuur vanaf striatale membrane.

1 mM kon ALS en PBG egter geen ^3H -kaniensuur vanaf breinmembrane verplaas nie.

Intrastriale toediening: Soos verwag kon word, lei intrastriale toediening van 4 nmol kaniensuur per striatum tot degeneratiewe veranderinge. Alhoewel morfologiese verandering in die striatum selfs makroskopies sigbaar is, word alle merkers nie op dieselfde wyse beïnvloed nie. ^3H -spiroperidol-binding is gemiddeld 35% verlaag 2 weke na kinaat-inspuitings. GABA-vlakke het geen verlaging getoon nie. Intendeel, daar was 'n neiging tot verhoogde GABA-vlakke in die behandelde striatum. ALS en PBG, beide teen konsentrasies 5 keer hoër as in die geval van kaniensuur, lei nie tot waarneembare veranderinge in die hoeveelheid dopamienreseptor-bevattende neurone of GABA-ergiese neurone in die striatum nie.

Bespreking

Soos reeds genoem is vier van die struktureel verwante verbindings in Afb. 1, nl. ALS, PBG, glutamiensuur en kaniensuur, neurotoksies en is 'n gemeenskaplike meganisme van toksiese werking nie vergesog nie. Wat die porfrienvoorlopers aanbetref, is dit weer eens bewys dat ALS-konsentrasies so laag as 10 μM neurotoksies is. Dit is interessant om daarop te let dat ALS-bloedvlakke van dieselfde orde tydens 'n akute porfirie-aanval gevind kan word. Alhoewel PBG in sommige opsigte dieselfde of selfs meer uitgesproke effekte op gedrag of neurotransmissie¹¹ toon is dié pirrool nie neurotoksies teenoor breinselle in kultuur nie.

Die twee bekende neurotransmitter-aminosure glutamiensuur en GABA word normaalweg in hoër konsentrasies in die brein aangetref (4-10 mM). Soos vanuit die literatuur verwag kon word, het GABA geen effek op die selkulture gehad nie. Teen 'n konsentrasie van 1 mM het glutamiensuur tot 'n verlies van ongeveer 30% van die neurone in selkulture gelei. Dit is egter bekend dat neurone onder sekere omstandighede sensitief is teenoor glutamiensuur.⁴ Hierdie kulture reageer wel op glutamiensuur deurdat Ca^{2+} -opname deur glutamiensuur verhoog word.¹² Die waargenome neurotoksiese effek kan dus deur 'n verlengde hipereksitatoriese kondisie in die teenwoordigheid van glutamiensuur verklaar word. Dit is ook voorheen voorgestel dat so 'n meganisme tot neuronale skade deur kaniensuur kan lei.¹³

Paradoksaal het kaniensuur, 'n verbinding wat gebruik word om neurone met somata in die nabyheid van die intraserebrale inspuitingsarea te vernietig, geen effek op die oorlewing van die aantal selle in kultuur gehad nie. Die konsentrasies kaniensuur wat vir *in vivo* letseling gebruik word (4 nmol/ μl) vergelyk goed met die konsentrasies wat in die selkultuurmedium getoets is (1 mM). Hierdie teenstrydigheid kan egter verklaar word aan die hand van die onlangse bevindinge dat intakte kortikostriatale bane nodig is vir kaniensuur se striatale neurotoksiese aksie.¹⁴ Toediening van glutamiensuur saam met kaniensuur in diere na eksperimentele onderbreking van die kortikostriatale stroombane herstel die neurotoksiese werking van kaniensuur.¹⁵ Dit word dus algemeen aanvaar dat 'n kortikostriatale glutaminerge baan noodsaaklik is vir kaniensuur se neurotoksiese effek. Alhoewel dit bewys is dat hierdie kulture op glutamiensuur kan reageer, is dit steeds moontlik dat die endogene glutamiensuur in die neurone en in die kultuurmedium te laag is om die neurotoksiese werking van kaniensuur te medieer. Dit moet ook in gedagte gehou word dat die effekte van kaniensuur moontlik eers na 5 dae waarneembaar is. Hierdie kulture kan dus wel besonder geskik wees om die voorgestelde koöperatiewe effek van endogene glutamiensuur en kaniensuur te bestudeer. Wat die huidige probleem egter aanbetref is dit duidelik dat ALS en kaniensuur nie dieselfde neurotoksiese effekte op neurone in kultuur uitoefen nie.

TABEL II. TOKSIESE EFFEKTE VAN KAINIENSUUR, ALS EN PBG OP STRIATALE NEURONE IN VIVO

| Behandeling | Spiroperidol-binding | GABA-vlakke |
|-------------------------|----------------------|----------------|
| NaCl (fisiologies) | 106 ± 7,2 (10) | 103 ± 7,3 (10) |
| ALS (20 nmol/μl) | 94 ± 6,0 (9) | 93 ± 5,6 (13) |
| PBG (20 nmol/μl) | 104 ± 18,9 (4) | — |
| Kainiensuur (4 nmol/μl) | 64 ± 3,6* (29) | 124 ± 4,4 (22) |

Die vlakke van die neuronale merkers in die regter-striatum word uitgedruk as 'n persentasie van die vlakke in die linker-striatum. Die gemiddeld en die standaardafwyking vanaf die gemiddelde van die aantal observasies tussen hakies word weergegee. Kontrole GABA-vlakke was $2,4 \pm 0,13$ ($N = 10$) μmol/g striatum en spiroperidol-bindingsetels was $7,6 \pm 0,85$ fmol/mg proteïene.
* $P < 0,01$.

Bogenoemde observasie kan egter die gevolg wees van faktore eie aan die selkultuur-sisteen. Indien dit aanvaar word dat kainiensuur slegs neurotoksies kan wees in die teenwoordigheid van glutamierge aktiwiteit is dit bv. moontlik dat ALS die glutamiensuur-afhanklike tussenstap kan omseil en die kainiensuur-afhanklike komponent van die neurotoksiese effek direk kan aktiveer. Breinmembraan-binding van ^3H -kainiensuur is moontlik 'n verpligte voorvereiste vir die neurotoksiese aksie.^{9,16} Verplasing van kainiensuur deur die porfirien-voorlopers ALS en PBG sou bg. moontlikheid ondersteun. Vorige studies het aangetoon dat daar hoë-affiniteit-, lae-kapasiteit-bindingsetels vir ^3H -kainiensuur in die brein bestaan.^{9,16} Die bindingsparameters wat in die huidige ondersoek verkry is, vergelyk goed met die waardes wat deur ten minste een ander groep gerapporteer is⁹ ($K_D = 71$ nM v. 57 nM in die huidige studie). Verplasing van ^3H -kainiensuur deur glutamiensuur is nie weer ondersoek nie, aangesien dit bekend is dat glutamiensuur kainiensuur kan verplaas met 'n K_i van 19,4 μM.¹⁶ Tot by 'n konsentrasie van 1 mM het beide porfirien-voorlopers geen verplasing van kainiensuur teweeggebring nie. Hierdie bevindinge kan as verdere bewyse dien dat ALS se waargenome neurotoksiese effek nie vergelykbaar is met dié van kainiensuur nie.

Post mortem studies het al bewyse opgelewer vir 'n mate van aksonale degenerasie of demielinisering in porfirie-lyers.^{17,18} Daar bestaan ook heelwat eksperimentele bewyse van interaksies van die porfirien-voorlopers met neurotransmissie.^{6,19} Direkte neurotoksiese effekte van ALS en PBG, soos gesuggereer word deur die assosiasie van verhoogde bloedvlakke met die akute porfirie-aanval, is egter nog nie vantevore *in vivo* aangetoon nie. Ons het voorheen getoon dat ALS nie maklik deur die bloedbrein-skans dring nie.²⁰ Om te toets of ALS se neurotoksiteit soos gevind in selkulture ook *in vivo* aangetoon kan word, is die toetsverbindinge direk in die striatum ingespuut. Na 14 dae (Tabel II) is gevind dat die ^3H -spiroperidol-binding onveranderd was in die geval van NaCl-, PBG- en ALS-inspuitings. Kainiensuur het die ^3H -spiroperidol-binding met

bykans 35% verlaag. Kainaat-sensitiewe dopamienreseptore wat deur spiroperidol gemerk kan word, word hoofsaaklik op striatale cholinerge interneurone aangetref. Ander neurone wat beïnvloed word deur kainiensuur, nl. die enkefalinerge interneurone,²¹ asook GABA-ergiese inter- en striatonigrale neurone, word moontlik nie deur ^3H -spiroperidol gemerk nie. Dit is dus moontlik dat ander neuronale merkers wel 'n neurotoksiese effek van die porfirien-voorlopers kan openbaar.

Aangesien dit beweer word dat ALS 'n GABA-agonis is, is dit veral moontlik dat ALS selektief toksies teenoor GABA-neurone is. GABA-vlakke is egter onveranderd na ALS-toediening. GABA-vlakke is 'n refleksie van 'n metabolisme en 'n neurotransmitterpoel en kom in neurone en glia voor. Klein veranderinge in die neurotransmitterpoel kan dus nie uitgesluit word nie.

Tot dusver het die studies geen lig op die meganisme van ALS se neurotoksiteit gewerp nie. Dit was ook nie moontlik om neurotoksiese effekte *in vivo* m.b.v. biochemiese merkers aan te toon nie. Die moontlikheid is egter nie uitgesluit dat ALS 'n selektiewe populasie neurone in die brein of rugmurg aantast wat nie gereflekteer word deur die merkers wat in hierdie studie gebruik is nie. Die ondersoek het egter wel verder bewys dat die waargenome effek van ALS spesifiek is en dat PBG nie 'n soortgelyke effek kan uitoefen nie. Ten spyte van die strukturele verwantskappe lyk dit ook nie asof ALS 'n gemeenskaplike meganisme van neurotoksiteit met kainiensuur deel nie.

Hierdie navorsing is ondersteun deur die Suid-Afrikaanse Mediese Navorsingsraad en die Kaaplandse Provinsiale Administrasie. Ons dank mej. M. Swanepoel vir haar onmisbare hulp in die voorbereiding van die manuskrip.

VERWYSINGS

1. Becker, D. M. en Kramer, S. (1977): *Medicine*, **56**, 411.
2. Shanley, B. C., Percy, V. A. en Neethling, A. C. (1977): *S. Afr. med. J.*, **51**, 458.
3. Percy, V. A., Lamm, M. en Taljaard, J. J. F. (1981): *J. Neurochem.*, **36**, 69.
4. Burde, R. M., Schainker, B. en Kayes, J. (1971): *Nature*, **233**, 58.
5. Shanley, B. C., Percy, V. A. en Neethling, A. C. *in* Doss, M., red. (1976): *Porphyryns in Human Disease*, bl. 155. Basle: S. Karger.
6. Brennan, M. J. W. en Cantrill, R. C. (1979): *Nature*, **280**, 514.
7. Creese, I., Schneider, R. en Snyder, S. H. (1977): *Eur. J. Pharmacol.*, **46**, 377.
8. Enna, S. J. en Snyder, S. H. (1976): *J. Neurochem.*, **26**, 221.
9. Vincent, S. R. en McGeer, E. G. (1979): *Life Sci.*, **24**, 265.
10. Schwartz, S. (1979): *J. Steroid Biochem.*, **11**, 1641.
11. Loots, J. M., Becker, D. M., Meyer, B. J. *et al.* (1975): *J. neurol. Transm.*, **36**, 71.
12. Percy, V. A., Lamm, M. C. L. en Taljaard, J. J. F. (1981): *Biochem. Pharmacol.*, **30**, 665.
13. Olney, J. W., Rhee, V. en Ho, O. L. (1974): *Brain Res.*, **77**, 507.
14. McGeer, E. G., McGeer, P. L. en Singh, K. (1978): *Ibid.*, **139**, 381.
15. McGeer, E. G., Jakobovic, A. en Singh, E. A. (1980): *Exp. Neurol.*, **69**, 359.
16. London, E. D. en Coyle, J. T. (1979): *Mol. Pharmacol.*, **15**, 492.
17. Cavanagh, J. B. en Mellick, R. S. (1965): *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **28**, 320.
18. Campbell, J. A. H. (1963): *S. Afr. J. Lab. clin. Med.*, **9**, 197.
19. Feldman, D. S., Levere, R. D., Lieberman, J. S. *et al.* (1971): *Proc. nat. Acad. Sci., (Wash.)*, **68**, 383.
20. Shanley, B. C., Neethling, A. C., Percy, V. A. *et al.* (1975): *S. Afr. med. J.*, **49**, 576.
21. Schwartz, R., Fuxe, K., Hökfelt, T. *et al.* (1980): *J. Neurochem.*, **34**, 772.