

Aus dem medizinisch-chemischen Institut der Universität Wien  
und der neurologisch-psychiatrischen Universitätsklinik Wien

## Über Ergebnisse von Liquoranalysen beim Parkinson-Syndrom

Von

H. BRUCK, F. GERSTENBRAND, E. GRÜNDIG und R. TEUFLMAYR

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 27. November 1963)

Biochemische Untersuchungen am Gehirn von Parkinson-Kranken konnten die Vermutung, daß bei diesem Syndrom Stoffwechselanomalien vorliegen, erhärten. Nach den Untersuchungen an normalen Gehirnen von SANO u. a. aus dem Jahre 1959<sup>1</sup>, von EHRINGER u. HORNYKIEWICZ<sup>2</sup> aus dem Jahre 1960, von BERNHEIMER, BIRKMAYER u. HORNYKIEWICZ<sup>3</sup> sowie von BERTLER<sup>4</sup> aus dem Jahre 1961 weisen die biogenen Amine Dopamin, Serotonin und Noradrenalin im Gehirn des Menschen eine spezifische Verteilung auf. Noradrenalin läßt sich in besonders hoher Konzentration im Hypothalamus, im zentralen Höhlengrau um den Aquaeductus sylvii und in der Formatio reticularis des Rhombencephalon nachweisen. Serotonin weist eine ähnliche Verteilung auf, doch ist seine Konzentration auch im Thalamus und in den Stammganglien hoch. Dopamin ist besonders im Nucleus caudatus und im Putamen angereichert.

Beim Parkinson-Kranken ist die Konzentration aller genannten Amine vermindert<sup>2,3</sup>. Dabei fällt auf, daß der Serotoningehalt nicht nur in den beim Parkinson-Syndrom histologisch veränderten Strukturen — dem Globus pallidus und der Substantia nigra — sondern auch im Thalamus und im Putamen abnimmt<sup>3</sup>. Die Dopaminkonzentration im Nucleus caudatus und im Putamen ist entsprechend den Untersuchungen von EHRINGER u. HORNYKIEWICZ<sup>2</sup> auf ein Zehntel des Normalwertes vermindert.

Es liegt die Vermutung nahe, daß diese Anomalien noch von weiteren begleitet sind. Deshalb sollte untersucht werden, ob das Aminosäurespektrum in Serum und Liquor cerebrospinalis von Parkinson-Kranken gleichfalls charakteristische Veränderungen aufweist.

Die Beobachtungen von HOLZBAUER u. VOGT<sup>5</sup>, CARLSON u. a.<sup>6</sup>, PLETSCHER u. a.<sup>7</sup> im Tierversuch, daß Reserpingaben Noradrenalin, Serotonin und Dopamin aus ihren Speicherorten freisetzen und zu einer Verarmung des Gehirns an diesen Aminen führen und die gleichzeitig beobachtete Hemmung der spontanen Motorik von Versuchstieren sowie die in der Humanmedizin gemachten Beobachtungen über den „Reserpin-Parkinsonismus“ führten schließlich zu der Hypothese, daß die spezielle Lokalisation der biogenen Amine für das Funktionieren zentralnervöser Regulationssysteme von Bedeutung sei. In weiterer Konsequenz müßte eine Erhöhung der Konzentrationen der biogenen Amine zu einer Besserung des Zustandes Parkinson-Krankter führen. BIRKMAYER u. HORNYKIEWICZ<sup>8</sup> und unabhängig von diesen BARBEAU<sup>9</sup> wendeten zum erstenmal L-Dopa therapeutisch an und konnten

- GÖSSNER, W.: Histochemischer Nachweis hydrolytischer Enzyme mit Hilfe der Azofarbstoffmethode. Untersuchungen zur Methodik und vergleichenden Histotopik der Esterasen und Phosphatasen bei Wirbeltieren. *Histochem.* **1**, 48—96 (1958).
- GOMORI, G.: (1946), (1950); zit. bei PEARSE (1960).
- GROGG, E., and A. G. E. PEARSE: (1952); zit. bei PEARSE (1960).
- GUHA, S., and R. WEGMANN: Phosphorylase in chick-embryo liver. *J. Histochem. Cytochem.* **9**, 454—455 (1961).
- GUTMAN, A. B., and T. F. YU: A concept of the role of enzymes in endochondrial calcification. In: *Metabolic Interrelations, Transaction of the second conference* (Edt. REIFENSTEIN, E. C. Jr.), 167—190. New York: Josiah Mary Jr. Found. 1950.
- HENRICHSEN, E.: Alkaline phosphatase and calcification: Histochemical investigations on the relationship between alkaline phosphatase and calcification. Copenhagen: Ejnar Munksgaard 1958.
- HOLTZ, FR., u. E. SCHÜTTE: Knochengewebe und Verkalkung. In: *Physiologische Chemie*. II/1a, S. 700—723, Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1954.
- LANDOW, H., E. A. KABAT, and W. NEWMAN: Distribution of alkaline phosphatase in normal and in neoplastic tissues of the nervous system. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chic.) **48**, 518—530 (1942).
- MARKS, P. A., and E. SHORR: Factors which regulate the deposition of calcium and strontium in rachitic cartilage in vitro. In: *Metabolic Interrelations, Transaction of the second conference* (Edt. REIFENSTEIN, E. C. Jr.), 191—202. New York: Josiah Mary Jr. Found. 1950.
- MÜLLER, W., u. H. NASU: Zur Methodik des Phosphorylase- und Transglucosylase-Nachweises an Hirngewebe. Vortrag VIII, Symposium d. Arbeitsgem. Histochemie, Wien 1962. *Acta histochem. (Jena) Suppl. IV* (im Druck).
- NACHLAS, M. M., K.-C. TSOU, E. DESOUZA, C.-S. CHANG, and A. M. SELIGMAN: Cytochemical demonstration of succinic dehydrogenase by the use of a new p-nitrophenyl substituted ditetrazole. *J. Histochem. Cytochem.* **5**, 420—436 (1957).
- NASU, H.: Über den histochemischen Nachweis hydrolytischer Enzyme im Kraniopharyngiom. Frankfurt. *Z. Path.* **71**, 182—190 (1961).
- G. A. APPONI u. G. L. VIALE: Histochemische Untersuchungen über oxydative Enzyme in der menschlichen Netzhaut. *Z. Zellforsch.* **56**, 188—196 (1962).
- NEUMAN, W. F., V. DISTEFANO, and B. J. MULRYAN: The surface chemistry of bone. III. Observations on the role of phosphatase. *J. biol. Chem.* **193**, 227—235 (1951).
- PEARSE, A. G. E.: Intracellular localization of dehydrogenase system using monotetrazolium salts and metal chelation of their formazans. *J. Histochem. Cytochem.* **5**, 515—527 (1957).
- *Histochemistry, theoretical and applied*. II. Edt. London: Churchill Ltd. 1960.
- PRITCHARD, J. J.: A cytological and histochemical study of bone and cartilage formation in the rat. *J. Anat. (Lond.)* **86**, 259—277 (1952).
- ROBISON, R.: The possible significance of hexosephosphoric esters in ossification. *Biochem. J.* **17**, 286—293 (1923).
- ROCHE, J., et G.-H. DELTOUR: Mécanisme de la calcification osseuse et théorie des (fixateurs du calcium). *Bull. Acad. Méd. (Paris)* **127**, 488—492 (1943).
- SOBEL, A. E.: The local factor in calcification. In: *Metabolic Interrelations, Transaction of the second conference*, p. 113—143 (Edt. REIFENSTEIN, E. C., jr.). New York: Josiah Mary Jr. Found. 1950.
- TAKEUCHI, T.: Histochemical demonstration of branching enzyme (amylase-1,4-1,6-transglucosidase) in animal tissues. *J. Histochem. Cytochem.* **6**, 208—216 (1958).
- , and H. KURIAKI: Histochemical detection of phosphorylase in animal tissues. *J. Histochem. Cytochem.* **3**, 153—160 (1955).
- UDVARHELYI, G. B., J. S. O'CONNOR, A. E. WALKER, E. R. LAWS jr., and S. KRANIN: A histochemical study of tumors of the central nervous system. In: *IV. Internat. Kongr. f. Neuro-path.* I, 95—102. Stuttgart: G. Thieme 1962.
- WALDMAN, J.: Effect of inactivation of enzymes on calcification of cartilage in vitro. In: *Metabolic Interrelations, Transaction of the second conference*, p. 203—220. (Edt. REIFENSTEIN, E. C., jr.). New York: Josiah Mary Jr. Found. 1950.
- WOLF, A., E. A. KABAT, and W. NEWMAN: Histochemical studies on tissue enzymes: III. A study of the distribution of acid phosphatases with special reference of the nervous system. *Amer. J. Path.* **19**, 423—439 (1943).

teilweise eine eindrucksvolle Besserung der Parkinson-Symptome beobachten. Es wurde die Prekursorsubstanz L-Dopa verwendet, da bekannt ist, daß Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert. Eigene therapeutische Erfahrungen an 30 Parkinson-Kranken ergaben positive, zum Teil auch überraschend günstige Resultate einer L-Dopa-Behandlung<sup>10</sup>. Wir sahen uns auch daher veranlaßt, den eventuellen Einfluß einer L-Dopa-Medikation auf den Stoffwechsel, speziell den Aminosäurespiegel in Serum und Liquor näher zu untersuchen.

### Methodik

Unsere Untersuchungen wurden zunächst an neun Parkinson-Kranken nach einer schon früher angegebenen Methode durchgeführt<sup>11</sup>, anläßlich deren Ausarbeitung auch die normalen Durchschnittswerte, die mit dieser Methode erhalten werden, erarbeitet wurden. Die Bestimmung der Gesamt-Aminosäuren erfolgt durch Tüpfeln des mit TCE entweißten Liquors bzw. Serums auf Papier und Färbung mit Ninhydrin<sup>12</sup>; als Vergleichslösung diente ein Aminosäuregemisch von der ungefähren Zusammensetzung eines Normalserums. Die Methode erlaubt schnelles Arbeiten und liefert dieselben Ergebnisse, wie die konventionellen Arbeitsvorschriften. Tryptophan, Prolin und Oxyprolin wurden nicht bestimmt, diese Aminosäuren sind auch in der mit „Gesamtaminosäuren“ bezeichneten Fraktion nicht enthalten.

Die Patienten erhielten nach der ersten Blut- und Liquorabnahme je 100 mg L-Dopa i.v. verabreicht, bei Kontrollversuchen an Nicht-Parkinson-Kranken nur je 50 mg. Weitere Blut- und Liquorabnahmen erfolgten im Zeitraum von 4 Std bis zu 3 Tagen nach der L-Dopa-Belastung.

### Ergebnisse

Die Gesamtmenge der Aminosäuren im Liquor und Serum zeigt sich bei Parkinson-Kranken gegenüber den normalen Durchschnittswerten unverändert. Im Liquor weist die Zusammensetzung des Aminosäurespektrums jedoch deutliche Abweichungen auf (Tab.1). So liegt der Glutaminsäurespiegel unter der Grenze der Nachweisbarkeit oder ist stark vermindert, obwohl im Serum durchwegs Normalwerte nachzuweisen sind. Des weiteren fällt auf, daß im Liquor die Konzentration der Glykokolls, Serins, Threonins, Cysteins und Methionins deutlich erhöht sind. Die Ergebnisse wurden statistisch mit Hilfe des *t*-Testes (Stunden-Verteilung) überprüft (Tab.1). Eine derartige Änderung des Aminosäurespiegels ist im Serum nicht nachzuweisen, mit der Ausnahme, daß die Serinwerte eher an der oberen Grenze der Norm liegen (Tab.2).

Der Tyrosingehalt dürfte niedriger sein als in Normalseren ( $W = 10\%$ , siehe Tab.1).

Bei L-Dopa-Belastung sinkt der Gesamtgehalt der Aminosäuren im Liquor innerhalb der ersten 12 Std nach Verabreichung ab und beginnt dann anzusteigen, so daß die nach 48 Std gemessenen Werte höher liegen als vor der Belastung (Abb.1).

Tabelle 1

Angaben in mg-%	Normalwerte 10 Kontrollfälle (A)	Normalwerte 10 Parkinson-Fälle (B)	$\bar{x}_A - \bar{x}_B^*$	<i>t</i>	W** %
Liquor-gesamtaminosäure	7,0 — 21,8	8,5 — 24,2	+ 0,8	0,382	50
Glu.	0,48 — 1,32	0 — 0,35	- 0,78	4,6200	0,1
Gly.	0,17 — 0,67	0,30 — 1,16	+ 0,28	2,577	2,0
Ser.	0,18 — 0,46	0,23 — 1,20	+ 0,21	2,184	5,0
Thr.	0,10 — 0,33	0,08 — 1,0	+ 0,2	2,777	1,0
Cys.	0,07 — 0,40	0,22 — 0,81	+ 0,22	2,981	1,0
Met.	0,01 — 0,12	0,04 — 0,33	+ 0,11	2,443	2,0
Serum-Tyr.	0,25 — 2,3	0,26 — 0,81	- 0,58	1,46	10

\* Differenz der arithmetischen Mittelwerte.

\*\* Wahrscheinlichkeit, daß die Abweichung nicht signifikant ist.

$$\bar{x}_A - \bar{x}_B^*$$

Tabelle 2\*  
Normalwerte in Blut und Liquor der mit Hilfe des beschriebenen Analysenganges  
bestimmten Substanzen  
(in mg-%)

	In der Literatur angegebene Normalwerte		Gefundene Werte	
	Plasma	Liquor	Plasma	Liquor
Glutaminsäure	0,63—3,58	0,4—1,26	0,8—2,5	0,8—2,4
Asparaginsäure	0,2—1,2	0,08	0,4—1,8	0,2—0,5
Glutamin	2,6—8,8	2,0—7,0	3,5—10,2	9,0—13,0
Asparagin	—	—	1,1—1,5	0,2—0,4
$\gamma$ -Aminobuttersäure	—	0,01—0,06	—	0,04—0,06
Alanin	2,5—5,2	0,16—0,30	1,8—3,5	0,24—0,60
Arginin	0,6—1,7	0,37—0,57	1,2—2,2	0,34—0,69
Cystin	0,6—1,2	0,07—0,15	0,5—0,8	0,09—0,23
Glycin	1,8—2,5	0,05—0,09	1,1—2,3	0,05—0,17
Histidin	0,9—1,7	0,18—0,28	1,0—3,0	0,82—1,56
Isoleucin + Leucin	1,8—3,5	0,17—0,28	1,5—4,2	—
Lysin	1,3—3,1	0,36—0,62	1,1—2,8	0,4—0,7
Methionin	0,1—0,6	0,05—0,09	—	—
Phenylalanin	0,8—1,2	0,11—0,19	0,4—0,9	0,14—0,49
Serin	1,44	0,21	0,9—2,1	0,15—0,34
Taurin	1,0	0,09—0,15	0,6—1,8	—
Threonin	1,3—2,0	0,24—0,38	1,2—2,1	0,15—0,41
Tyrosin	0,8—1,4	0,11—0,19	0,8—1,2	0,10—0,36
Valin	1,9—2,9	0,13—0,21	1,2—2,4	0,19—0,39

\* Teilweise übernommen aus: GRÜNDIG, E.: Clin. chim. acta 7, 498 (1962).

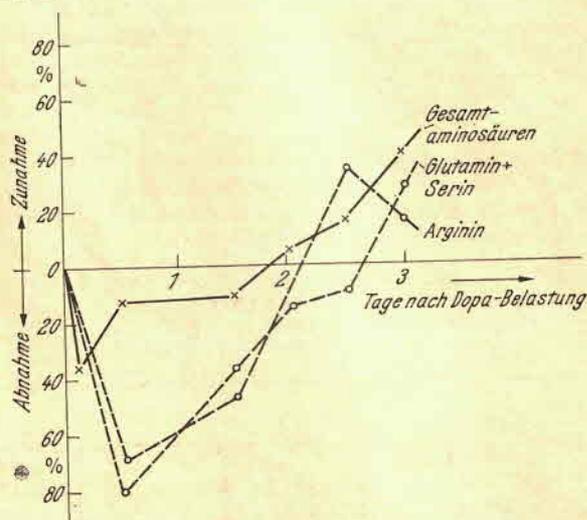


Abb. 1. Die perzentuelle Änderung der Aminosäurekonzentration im Liquor cerebrospinalis bei L-Dopa-Belastung. (Arithmetisches Mittel aus fünf analogen Versuchsreihen, kein Unterschied zwischen Parkinson-Patienten und Kontrollfällen)

Im Serum ist ein ähnlicher Effekt zu beobachten (Abb. 2). Vergleichende Untersuchungen an Nicht-Parkinson-Kranken zeigen ein ähnliches Ergebnis. Die Änderung der Aminosäurekonzentration ist also nicht spezifisch für Parkinson-Kranke, sondern scheint grundsätzlich bei Dopa-Belastung aufzutreten.

Der Glutaminsäurespiegel des Liquors wird durch L-Dopa-Belastung zunächst nicht beeinflusst. Ob der geringfügige Anstieg beim Patienten S. von 0 auf 0,1 mg-%, bei dem im Ablauf von 4 Wochen mehrere L-Dopa-Belastungen durchgeführt wurden, auf diese oder auf eine andere Medikation (Cogentin, Akineton, Tremaril) zurückzuführen ist, kann nicht entschieden werden. Der Einfluß weiterer Dopa-Belastungen auf das Aminosäurespektrum ist allgemein geringer als der der ersten Belastung. Im Serum bleibt während des Versuches die Glutaminsäurekonzentration innerhalb der physiologischen Streubreite.

Wie aus Abb. 1 und 2 zu entnehmen ist, kommt es nach der L-Dopa-Belastung zu einer Konzentrationsverschiebung einzelner Aminosäuren im Liquor. An dieser Konzentrationsverschiebung beteiligen sich vor allem Glutamin, Arginin und Serin in auf-

75

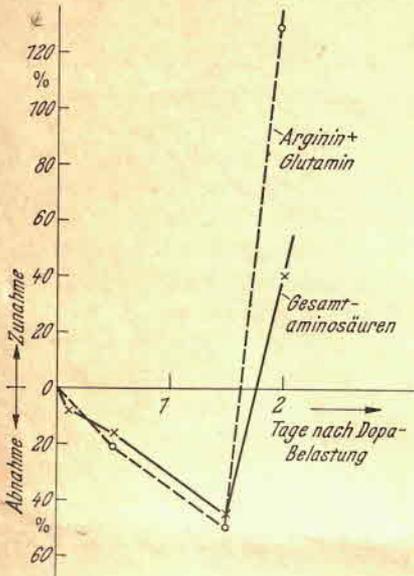


Abb. 2

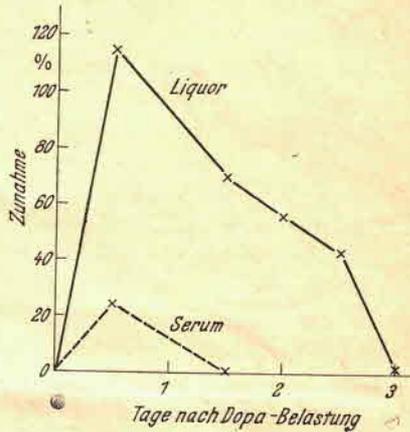


Abb. 3

Abb. 2. Die prozentuelle Änderung der Aminosäurekonzentration im Serum bei L-Dopa-Belastung. (Arithmetisches Mittel aus fünf analogen Versuchsreihen, kein Unterschied zwischen Parkinson Patienten und Kontrollfällen)

Abb. 3. Die prozentuelle Änderung des Tyrosinspiegels in Liquor und Serum Parkinson-Kranker bei L-Dopa-Belastung. (Arithmetisches Mittel aus drei analogen Versuchsreihen, zwei Kontrollfälle zeigten keine signifikante Änderung des Tyrosinspiegels)

fallender Weise. Diese Verschiebung erfolgt bei Parkinson-Kranken und Kontrollfällen in gleicher Weise. Im Serum konnten sichere Konzentrationsänderungen für die Glutaminsäure und Argininkonzentrationen festgestellt werden.

Charakteristisch beeinflusst wird beim Parkinson-Kranken nach Verabreichung von Dopa der Tyrosinspiegel sowohl im Liquor als auch im Serum (Abb. 3). Bei zwei Kontrollfällen konnte keine signifikante Änderung des Tyrosinspiegels festgestellt werden. Wie aus der Abb. 3 ersichtlich, steigt der zunächst normale Tyrosinspiegel im Liquor bei den Parkinson-Fällen innerhalb der ersten 48 Std auf etwa das Doppelte an und sinkt dann langsam wieder ab. Im Serum ist der Anstieg wesentlich geringer, etwa 25%, und auch der Abfall erfolgt langsamer.

Diskussion

Ist schon die Interpretation der Befunde über die Verteilung von Dopamin, Serotonin und Noradrenalin im Gehirn bzw. die Veränderungen in deren Verteilung beim Parkinson-Kranken schwierig, wie vor allem von BERNHEIMER, BIRKMAYER u. HORNYKIEWICZ betont wird, gilt dasselbe in noch größerem Maß für die in der vorliegenden Arbeit mitgeteilten Ergebnisse. Während man noch annehmen kann, daß die genannten Amine im ZNS selbst gebildet werden, ist im Falle der im Liquor aufgefundenen Aminosäuren zu beachten, daß diese mindestens teilweise aus dem

*Handwritten note:* ... nach 4. Dopa ...

Serum stammen könnten und somit nicht einmal der Ort ihrer Bildung feststeht. Immerhin läßt einerseits die Tatsache, daß der Aminosäuregehalt des Liquors kleiner ist als der des Serums vermuten, daß ein Austausch dieser Stoffe zwischen Serum und Liquor erschwert ist und andererseits der mehrfach erhobene Befund, daß die „Hirn-Liquorschranke“ weniger dicht ist als die „Blut-Hirn- und die Blut-Liquor-Schranke“, mindestens die Hypothese zu, daß ein beträchtlicher Anteil der Liquoramino-säuren in lebhafterem Austausch mit dem Zentralnervensystem steht als mit dem übrigen Organismus.

Es steht fest, daß die im Liquor aufgefundene Glutaminsäure im ZNS selbst gebildet wird, während Glutamin frei von einem System in das andere diffundieren kann<sup>13</sup>.

Es läßt sich somit zum gegenwärtigen Zeitpunkt kaum sagen, ob die Abweichungen des Aminosäurespektrums des Liquors beim Morbus Parkinson direkt auf Veränderungen des Stoffwechsels im ZNS zurückzuführen sind, oder aber ob diese Abweichungen durch Veränderung der Relation der Konzentrationen der biogenen Amine, deren Wirkungen noch weitgehend unbekannt sind, verursacht werden.

Ein Fehlen von Glutaminsäure im Liquor wurde bereits bei früheren Versuchen in Fällen entzündlicher Erkrankungen, die mit einer Schädigung von Zellen des ZNS einhergehen, festgestellt. Der Befund konnte bei postencephalitischen Zustandsbildern und im Tierversuch bei mit *Treponema pallidum* geimpften Kaninchen und mit Schweinelähmungsvirus infizierten Schweinen erhoben werden<sup>14</sup>. Frühere Versuche machen es wahrscheinlich, daß ein Defekt in der Reaktionsstufe der Bildung der Glutaminsäure aus der Alpha-Ketoglutar-säure vorliegt. Es konnte nachgewiesen werden, daß durch eine Erhöhung der Abbaurate der Glucose und des Speicherglykogens, etwa durch Verabreichung von Glutaminsäure selbst, die radioaktiv markiert ist, eine Erhöhung der zunächst auch in pathologischen Fällen normalen Alpha-Ketoglutar-säurekonzentration im Serum über das normale Maß hinaus erfolgt. Dieser Anstieg ist nicht durch die zugeführte Glutaminsäure bzw. durch deren Abbau zu Alpha-Ketoglutar-säure bedingt. Gleichzeitig erfolgt ein Anstieg des Liquor-Glutaminsäurespiegels. Dieser Anstieg ist nicht exogen durch die Zufuhr der Glutaminsäure bedingt, sondern beruht auf einer erhöhten Syntheserate. Durch Messung der Radioaktivität kann für diese Verhältnisse der Nachweis erbracht werden.

Bei Betrachtung der Ergebnisse fällt ferner auf, daß jene Aminosäuren, deren Konzentration beim Parkinson-Syndrom im Liquor erhöht ist, im Stoffwechsel-geschehen leicht ineinander übergehen können, wie folgendes Schema zeigt:



Demnach könnte eine Vermehrung der genannten Aminosäuren eintreten:

- a) durch Blockierung der Weiterverarbeitung des Glykokolls oder
- b) durch eine vermehrte Umwandlung der C<sub>3</sub>-Säuren in Serin.

Die letzte Hypothese würde darauf hindeuten, daß die Verminderung des Glutaminsäurespiegels mit einer Erhöhung der Konzentration der C<sub>3</sub>-Aminosäuren in Zusammenhang steht und die Relation der Bildung dieser Stoffe gestört wäre. Versuche, der Lösung dieser Frage näherzukommen, sind im Gange.

Dopa-Belastung scheint eine Aktivierung des Aminosäurestoffwechsels zu verursachen, worauf besonders die Tatsache hinweist, daß die Konzentrationen des Glutamins und Arginins in Serum und Liquor ansteigen. Eine weitere Diskussion der Ergebnisse ist verfrüht, ebenso der Versuch, eine Korrelation der von HORNYKIEWICZ u. a. gemachten Beobachtungen mit unseren Befunden zu erörtern.

Abschließend möchten wir darauf hinweisen, daß die vorliegende Untersuchung wahrscheinlich macht, daß beim Parkinson-Syndrom tiefgreifende Veränderungen im Stoffwechsel vorliegen, die eine Untersuchung auf breiter Basis wünschenswert erscheinen lassen.

#### Zusammenfassung

1. Die Aminosäurezusammensetzung des Liquor cerebrospinalis Parkinson-Kranker unterscheidet sich von der Gesunder dadurch, daß der Glutaminsäuregehalt stark erniedrigt, dagegen die Konzentration am Glykokoll, Serin, Threonin, Cystein und Methionin erhöht ist. Die Gesamtmenge an Aminosäuren ist jedoch bei Gesunden und Parkinson-Kranken dieselbe.

2. Intravenöse Verabreichung von L-Dopa führt in normalen und pathologischen Fällen nach einem vorübergehenden Absinken der Aminosäurekonzentration im Liquor und Serum zur Erhöhung der Konzentration dieser Stoffe; an der Konzentrationsbewegung sind vor allem Glutamin, Arginin und Serin beteiligt.

3. Der Tyrosinspiegel im Liquor und Serum steigt bei Parkinson-Kranken bei L-Dopa-Belastung vorübergehend an.

#### Summary

1. The pattern of C.S.F. amino-acids in Parkinson's disease differs from the normal in that the amount of glutamic acid is strongly reduced, whilst the concentration of glycocoll, serine, threonine, cysteine and methionine is increased. The total amount of amino acids is, however, the same in normal persons as in patients suffering from Parkinson's disease.

2. In normal and pathological cases i.v. administration of L-Dopa results after transient decrease in an increase of amino acid concentration in C.S.F. and serum. This change is mainly due to shifting of the concentration of glutamic acid, arginine and serine.

3. In patients suffering from Parkinson's disease after L-Dopa administration the concentration of tyrosine in C.S.F. and serum shows a transient increase.

#### Literatur

- <sup>1</sup> SANO, I., T. GAMO, Y. KAKIMOTO, K. TANIGUCHI, M. TAKESADA, and K. NISHINUMA: Distribution of catechol compounds in human brain. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **32**, 586—587 (1959).
- <sup>2</sup> EHRINGER, H., u. O. HORNYKIEWICZ: Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytryptamin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Klin. Wschr.* **38**, 1236—1239 (1960).

- <sup>3</sup> BERNHEIMER, H., W. BIRKMAYER u. O. HORNYKIEWICZ: Verteilung des 5-Hydroxytryptamins (Serotonin) im Gehirn des Menschen und sein Verhalten bei Patienten mit Parkinsonsyndrom. *Klin. Wschr.* **39**, 1056—1059 (1961).
- <sup>4</sup> BERTLER, A.: Occurrence and localization of catecholamines in the human brain. *Acta physiol. scand.* **51**, 97—107 (1961).
- <sup>5</sup> HOLZBAUER, M., and M. VOGT: Depression by reserpine of the noradrenaline concentration in the hypothalamus of the cat. *J. Neurochem.* **1**, 8—11 (1956).
- <sup>6</sup> CARLSSON, A., E. ROSENGREN, A. BERTLER, and J. NILSSON: Effect of reserpine on the metabolism of catecholamins, p. 363. In: *Psychotropic Drugs*. Edited by F. GARATTINI and V. GHETTI. Amsterdam 1957, Elsevier Publishing.
- <sup>7</sup> PLETSCHER, A., P. A. SHORE, and B. B. BRODIE: Serotonin as a mediator of reserpine action in brain. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **116**, 84—89 (1956).
- <sup>8</sup> BIRKMAYER, W., u. O. HORNYKIEWICZ: Der L-Dioxyphenylalanin (= L-Dopa)-Effekt beim Parkinson-Syndrom des Menschen: Zu Pathogenese und Behandlung der Parkinson-Akinese. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **203**, 560—57 (1962).
- <sup>9</sup> BARBEAU, A.: Biochemistry of Parkinson's Disease. VII. Int. Congr. of Neurology Rome, Sept. 10—15 (1961), in *Excerpta Medica, Int. Congress Series Nr. 38*, S. 152—153 (1961).
- <sup>10</sup> GERSTENBRAND, F., K. PATEISKY u. P. PROSENZ: Erfahrungen mit l-Dopa in der Therapie des Parkinsonismus. *Psychiat. et Neurol. (Basel)* **146**, 246—261 (1963).
- <sup>11</sup> GRÜNDIG, E.: Trennungsgang zur quantitativen Bestimmung von Keto- und Aminosäuren in kleinen Mengen des Liquor cerebrospinalis. *Klin. Chim. Acta* **7**, 498—505 (1962).
- <sup>12</sup> PANTLITSCHKO, M., u. E. GRÜNDIG: Über die Aminosäurezusammensetzung von trypsin-resistenten Phospho-Peptonen aus Alpha-Kasein. *Mh. Chem.* **89**, 274 (1958).
- <sup>13</sup> KAMIN, H., and P. E. HANDLER: The metabolism of parenterally administered Aminoacids. *J. biol. Chem.* **188**, 193 (1951).
- <sup>14</sup> GRÜNDIG, E., F. SALVENMOSER u. R. BRETSCHNEIDER: Über den Einfluß der Glutaminsäure auf den Stoffwechsel, speziell des Zentralnervensystems. *Z. ges. exp. Med.* **137**, 94 (1963).

Dr. H. BRUCK, Psychiatrisch-Neurologische Klinik der Universität Wien,  
Wien IX, Lazarettgasse 14