

## Ueber Veränderungen der Zusammensetzung des Liquor Cerebrospinalis beim choreatischen Syndrom

J. BRUCK, F. GERSTENBRAND, H. GNAD,  
E. GRÜNDIG UND P. PROSENZ

*Medizinisch-Chemisches Institut der Universität (Prof. Dr. F. Seelich) und Psychiatrisch-Neurologische  
Universitätsklinik (Prof. Dr. H. Hoff), Wien (Österreich)*

(Eingegangen den 12. Juli 1966)

Seit der Beschreibung des Krankheitsbildes der hereditären Chorea durch Huntington im Jahre 1872 ist dieses familiär auftretende Erbleiden hinsichtlich der klinischen Symptomatologie, Genetik und Pathophysiologie eingehend untersucht worden. Überlicherweise werden heute von diesen erblichen Formen sporadisch auftretende chronisch progressive Choreafälle (idiopathische Chorea) und symptomatische choreatische Manifestationen etwa im Rahmen von cerebral-vasculären Erkrankungen, neuroleptischen Langzeitbehandlungen oder rheumatischen Parenchymerkrankungen des Gehirns unterschieden. ERBSLÖH (1963) schlägt daher vor, vom choreatischen Syndrom zu sprechen.

Sippen- und Zwillingsforschung haben ergeben, dass bei der erblichen Form ein autosomal-dominanter Erbgang vorliegt. Bei eineiigen Zwillingen kommt es häufig im selben Alter zur Erstmanifestation der Krankheit, der weitere Verlauf ist jedoch bezüglich Art und Schweregrad der Symptomatik meist unterschiedlich. Im allgemeinen weisen die genetischen Untersuchungen darauf hin, dass eine ausgeprägte Durchschlagskraft des pathologischen Gens vorliegt.

Als gemeinsames morphologisches Substrat ist beim choreatischen Syndrom eine Schädigung des Neostriatums nachzuweisen, wobei besonders die kleinen Zellen Degenerationserscheinungen zeigen. Entsprechend der Klinik der chronisch progressiven Chorea mit zunehmender Demenz und oft in den späteren Krankheitsstadien auftretender rigider Versteifung sind anatomisch auch Veränderungen im Cortex und paläostriären Regionen nachzuweisen. Pathophysiologisch wird das Auftreten der Hyperkinesen durch eine fehlende Filterwirkung des morphologisch oder funktionell geschädigten Neostriatums erklärt (HASSLER 1953; HOFF UND OSLER 1957).

Es bestehen Gründe anzunehmen, dass beim choreatischen Syndrom biochemische Defekte vorliegen. Dafür sprechen die Tatsachen der Vererbbarkeit einerseits und andererseits Analogieschlüsse auf Grund von Parallelen in der Symptomatik zu anderen Krankheitsbildern mit extrapyramidalen Symptomen wie z.B. den hepa-tolenticulären Erkrankungen (BRUYN *et al.* 1965).

Auf Grund klinischer Beobachtungen muss gefolgert werden, dass die extrapyramidale Motorik bei Verabreichung von Substanzen, die den Stoffwechsel biogener Amine beeinflussen, in typischer Weise verändert wird. Beispielsweise beeinflusst L-DOPA ein akinetisches Syndrom günstig, verschlechtert jedoch ein hyperkinetisches Syndrom (GERSTENBRAND *et al.* 1963; BRUCK *et al.* 1965). Alpha-methyl-DOPA hingegen wirkt offenbar im umgekehrten Sinn. Reserpin und eine Reihe von Phenothiazinkörpern führen nach initialer Sedierung zu einem kurzdauernden hyperkinetisch-dystonen und später zu einem akinetischen Zustandsbild mit den Symptomen eines Parkinson-Syndroms (medikamentöses Parkinsonoid). Nach Absetzen dieser Substanzen oder Dosisreduzierung verschwinden zunächst die akinetischen Symptome und treten gelegentlich neuerlich Hyperkinesen in Erscheinung, die in sehr seltenen Fällen persistieren können (DEGKWITZ UND LUXENBURGER 1965). Daraus wird häufig geschlossen, dass bei extrapyramidalen Hypo- und Hyperkinesen ähnliche Regulations- oder Stoffwechselanomalien vorliegen könnten. Elektronenmikroskopische Untersuchungen (BAK UND HASSLER 1966) über die spezifische Verteilung biogener Amine nach Gabe von Psychopharmaka bei Versuchstieren, aber auch Befunde an menschlichen Gehirnen bei Patienten, die an Morbus Parkinson verstorben waren (HORNYKIEWICZ 1963) und die Untersuchungsergebnisse über typische Veränderungen in extrapyramidalen Strukturen nach Reserpinmedikation (BIRKMAYER UND HORNYKIEWICZ, 1964; HORNYKIEWICZ 1964; BAK 1965) weisen alle auf eine Störung des Dopaminaushaltes hin. Eine derartige Störung war aus Analogiegründen beim choreatischen Syndrom ebenfalls anzunehmen, konnte bisher aber nicht bewiesen werden.

Eigene Untersuchungen zeigten, dass sowohl bei organisch bedingten, als auch bei medikamentös induzierten extrapyramidalen Syndromen die Verteilung einzelner Aminosäuren im Liquor cerebrospinalis auf charakteristische Weise verändert ist, wobei sich eine gleichsinnige Abweichung vom Normalen sowohl bei Hypo- als auch bei Hyperkinesen abzeichnet. Während frühere Arbeiten (BRUCK *et al.* 1965; GRÜNDIG 1965; BRUCK *et al.* 1966) diese Abweichung vor allem bei Parkinsonismus und medikamentösem Parkinsonoid beweisen, konnte dieser Nachweis jetzt auch für Chorea-patienten erbracht werden.

#### KRANKENGUT UND METHODIK

Eine Übersicht über die von uns untersuchten Patienten mit choreatischen Syndromen mit Angabe der Krankheitsdauer, Ätiologie und Ausmass der klinischen Ausfälle auf neurologischem und psychiatrischem Gebiet gibt Tabelle 1. Zur Untersuchung gelangte die Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis und des Blutserums von 11 choreatischen Patienten, darunter 7 Fällen erblicher Genese, sowie 2 in Tabelle 1 als "vasculär" bezeichneten Fällen. Bei Fall 9 ist die Ätiologie nicht vollständig geklärt. Es liess sich keine familiäre Belastung bei dem Patienten nachweisen. Es handelt sich jedoch um einen Diabetiker mit leichten Zeichen einer cerebral-vasculären Schädigung. Der als idiopathisch bezeichnete Fall 8 kann als einer jener chronisch-progressiven Chorea-Patienten aufgefasst werden, bei denen die Krankheit sporadisch, eventuell durch Genmutation bedingt, in Erscheinung tritt. Fall Nr. 11 ist eine

gesicherte Fahr'sche Erkrankung. Es handelt sich um eine idiopathische, nicht arteriosklerotisch bedingte intracerebrale Verkalkung. Bei dem Patienten stand die choreatische Symptomatik im Vordergrund, daneben fand sich auch eine Demenz und geringe Spastizität an den unteren Extremitäten.

TABELLE 1

ÜBERSICHT ÜBER DAS VON UNS NÄHER UNTERSUCHTE KRANKENGUT

Schweregrad der Hyperkinesen und der psychischen Veränderungen von fehlend (0) über leicht (+) bis exzessiv (+++).

Fall Nr.	Krankheitsdauer (in Jahren)	Aetiologie	Neurologisch	Psychisch
1	9	familiär	+++	++
2	3	familiär	+++	+
3	5	familiär	++	++
4	6	familiär	+++	+++
5	6	familiär	++	+++
6	5	familiär	++	++
7	7	familiär	+++	++
8	6	"idiopathisch" <sup>a</sup>	++	+
9	6	"vasculär" <sup>a</sup>	++	+
10	3	vasculär	++	0
11	4	M. Fahr <sup>a</sup>	++	++

<sup>a</sup> siehe Text.

Analysiert wurden, wie erwähnt, Blutserum und Liquor cerebrospinalis. Bestimmt wurden:

(1) Die Summe der Konzentrationen aller Aminosäuren mit Ausnahme von Tryptophan, Prolin und Hydroxyprolin, die mit unserer Methode nicht erfasst werden. Es wurde die Konzentration aller mit Ninhydrin färbbaren Verbindungen gemessen (PANTLITSCHKO UND GRÜNDIG 1958), soweit sie mit Trichloressigsäure nicht fällbar sind. Eine Lösung von Aminosäuren mit der durchschnittlichen Zusammensetzung des Liquors, bzw. Serums diente als Bezugsstandard (GRÜNDIG 1962).

(2) Nach chromatographischer Vortrennung auf Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Dowex 2-X8 und Dowex 50-X4-Säulen und nachfolgender Papierchromatographie (GRÜNDIG 1962) Lösungsmittel: Phenol pH 1, Phenol pH 12, tert. Butanol-Methyläthyl-etonwasser, Lutidin-Collidin-Wasser, (FISCHER UND DÖRFEL 1953) wurden die Konzentrationen der einzelnen Aminosäuren Asparagin, Glutaminsäure, Glutamin, Serin, Threonin, Cystein-Cystin, Methionin, Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Tyrosin, Arginin, Lysin und Histidin bestimmt.

(3) Die Konzentrationen der Ketosäuren Brenztraubensäure, Ketoglutarensäure und Oxalessigsäure unter Verwendung der entsprechenden Dehydrogenasen (GRÜNDIG 1961).

(4) Die Aktivität der Transaminasen Glutamin-Oxalessigsäure-Transaminase und Glutamin-Pyruvat-Transaminase mit Hilfe der Testpackungen der Firma Boehringer, Mannheim.

## ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die Abweichung der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis der choreatischen Patienten vom normalen Durchschnitt zeigt Tabelle 2. Während die Aktivität der Glutamin-Oxallessigsäure-Transaminase (GOT) im Liquor dem normalen Durchschnitt entspricht, ist die der Glutamin-Pyruvat-Transaminase (GPT) im Durchschnitt

TABELLE 2

## CHOREATISCHES SYNDROM

Die Abweichung der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis vom normalen Durchschnitt (Werte in mg/100 ml bzw. IE/ml)

	Normalwerte (A)		Choreat. Syndrom (B)		$\bar{x}_A - \bar{x}_B^a$	t	P <sup>b</sup>
	Bereich	arithm. Mittel	Bereich	arithm. Mittel			
GPT	0.10-2.60	0.84	0.90-5.00	2.7	1.86	3.20	≥0.01
BTS	0.39-0.66	0.53	0.06-0.49	0.22	0.31	5.21	≥0.01
KGS	0.03-0.15	0.07	0 -0.08	0.02	0.05	2.50	0.05 > P > 0.02
Glu	0.48-1.32	0.90	0 -0.29	0.08	0.82	4.65	≥0.01
Gly	0.17-0.67	0.32	0.13-2.76	1.02	0.70	2.65	0.02
Ser	0.18-0.46	0.36	0.20-1.97	0.76	0.40	1.98	0.1 > P > 0.05
Thr	0.10-0.33	0.21	0.11-0.75	0.47	0.26	3.32	> 0.01
Met	0.01-0.12	0.07	0.09-0.86	0.27	0.20	2.14	0.05
Cys	0.07-0.40	0.19	0.05-0.50	0.36	0.17	0.739	0.5 > P > 0.1

<sup>a</sup> Differenz der arithmetischen Mittelwerte.

<sup>b</sup> Wahrscheinlichkeit der Signifikanz der Abweichung.

*Abkürzungen.* GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; BTS: Brenztraubensäure; KGS: Ketoglutarinsäure; Glu: Glutaminsäure; Gly: Glycin; Ser: Serin; Thr: Threonin; Met: Methionin; Cys: Cystein.

auf das Dreifache erhöht. Somit erlaubt die Untersuchung einer grösseren Zahl von Patienten eine Ergänzung der seinerzeit mitgeteilten vorläufigen, nur durch Analysen von drei Liquores erhaltenen Ergebnisse. Die Tabelle 2 zeigt auch, dass der früher mitgeteilte (GRÜNDIG 1966a, b) überraschende Befund, eine signifikante Abnahme der Konzentration von Brenztraubensäure (BTS) im Liquor cerebrospinalis, auch umfangreicheren Nachprüfungen standhält. Die Konzentration der BTS im Serum lag zur selben Zeit jeweils an der oberen Grenze der Norm oder war stark erhöht. Im einzelnen lagen die Werte mit einer Ausnahme (0.20 mg/100 mg) zwischen 0.86 und 7.9 mg/100 mg. Als normale Durchschnittswerte finden wir 0.5-0.7 mg/100 mg. Ausserdem scheint die Konzentration der KGS im Liquor erniedrigt zu sein. Die grosse Streubreite ist im Fall der KGS vermutlich nicht physiologisch sondern technisch bedingt, die vorliegenden Konzentrationen liegen an der Grenze der Erfassbarkeit. Die Serum-Werte sind normal.

Wie bereits teilweise berichtet, liegt auch eine Veränderung der Aminosäure-Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis vor; die Konzentration der Summe aller Aminosäuren bleibt jedoch konstant. Bei stark erniedrigtem Glutaminsäurespiegel wird ein Anstieg des Gehaltes an Glycin, Serin, Threonin, Methionin und

vermutlich auch Cystein-Cystin festgestellt. Es muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass auch bei extrapyramidalen Störungen anderer Genese wie z.B. beim Parkinsonsyndrom und Morbus Wilson (BRUCK *et al.* 1965; GRÜNDIG 1965; GRÜNDIG *et al.* 1965) dieselbe Abweichung der Aminosäurezusammensetzung des Liquors vom normalen Durchschnitt beobachtet wurden. Abbildung 1 gibt die Verhältnisse zusammenfassend wieder.

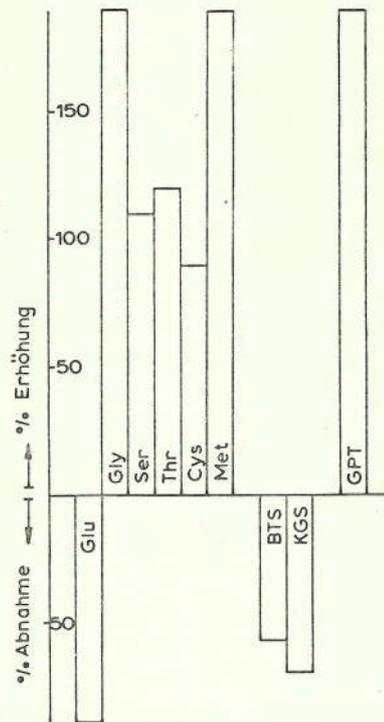


Abb. 1. Die Abweichung der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis beim choreatischen Syndrom vom Normalwert. Die Ordinate stellt die prozentuelle Abweichung der Mittelwerte vom Mittelwert des normalen Durchschnitts dar. Abkürzungen: GTP: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; KGS: Ketoglutarensäure; BTS: Brenztraubensäure; Met: Methionin; Cys: Cystein; Thr: Threonin; Ser: Serin; Gly: Glycin; Glu: Glutaminsäure.

Diese Konzentrationsverschiebungen sind im Serum kaum nachweisbar. Der Glutaminsäuregehalt im Serum ist normal, ebenso die im Liquor vermehrt auftretenden Aminosäuren Serin, Threonin, Cystein-Cystin, Methionin und Glycin. Etwa die Hälfte der untersuchten Sera zeigten einen erhöhten Argininspiegel. Es handelte sich in allen diesen Fällen um Patienten mit familiärer Belastung, die starke neurologische und psychiatrische Symptome aufwiesen. Bemerkenswert ist ferner, dass der Tyrosin-gehalt des Serums bei allen Patienten niedrig lag, weit unter dem Normalwert bzw. an der unteren Grenze der Norm: Choreapatienten 0.22–1.24 mg/100 ml, im Mittel 0.63 mg/100 ml, — normaler Durchschnitt 0.25–2.30 mg/100 ml, im Mittel 1.12 mg/100 ml. Die Berechnung der Signifikanz mit Hilfe des *t*-Tests ergab bei  $t=1.281$   $P \approx 0.1$ . Dieser niedrige Tyrosinspiegel im Serum konnte auch bei Parkinsonpatienten beobachtet werden (BRUCK *et al.* 1964). Eine Abhängigkeit des Ausmasses der Veränder-

ung der Liquorzusammensetzung von Schwere und Dauer der Erkrankung konnte nicht festgestellt werden, was zu erwarten war. Ist die erbliche Chorea durch eine Stoffwechselstörung bedingt, so kann diese nur geringen Umfang besitzen, da meist Jahrzehnte bis zur Ausbildung deutlicher Symptome verstreichen. Somit scheint der Zeitabschnitt zwischen dem Auftreten neurologischer und psychiatrischer Manifestationen und dem Zeitpunkt der Untersuchung wesentlich geringer, als die Dauer des Vorliegens eines Stoffwechseldefektes. Zur Klärung dieser Frage müssten umfangreiche Untersuchungen an Choreafamilien durchgeführt werden.

Über die Art eines vorliegenden primären Stoffwechseldefektes ist bisher nichts bekannt. Aus den wenigen Publikationen über biochemische Untersuchungen an Choreapatienten ist folgendes zu entnehmen: Die Aminosäureausscheidung im Harn ist normal (FORREST 1957), ebenso die des Indols (OLIPHANT *et al.* 1960) sowie der Abbauprodukte der Katecholamine (WILLIAMS *et al.* 1961). Normal ist ferner der Stoffwechsel des Magnesiums, Kupfers und anderer Mineralstoffe (BRUYN *et al.* 1965) ebenso die Zusammensetzung der Blut-Lipide (HOOGHWINKEL *et al.* 1966). Wie einleitend erwähnt, konnte keine eindeutige Veränderung des Katecholaminstoffwechsels nachgewiesen werden (EHRINGER UND HORNYKIEWICZ 1960). Die Zellzahl im Liquor cerebrospinalis ist normal (WIECZOREK UND GREGER 1965).

Über Veränderungen in der Zusammensetzung des Liquors ist bekannt, dass die Konzentration an freier Glukose höher ist als normal, die der Cl<sup>-</sup>-Ionen hingegen niedriger (SCHOEN UND SÜDHOF 1965). PERRY UND JONES (1961) verglichen die Aminosäurezusammensetzung von gepoolten Normalliquores unter anderem mit Einzelbestimmungen an drei Choreapatienten und konnten infolge der starken Streuung der Einzelwerte keine Abweichung vom Normalen finden.

Die von uns gefundenen Abweichungen — niedriger Brenztraubensäuregehalt und niedriger Glutaminsäurespiegel bei hoher Aktivität der GPT und hoher Glukosekonzentration — liesse sich dahingehend erklären, dass der noch unbekannt primäre Defekt eine Störung in der Glukoseverwertung nach sich zieht. Beide Metabolite, BTS und Glutaminsäure spielen eine wichtige Rolle im Energiehaushalt des Zentralnervensystems und ein Mangel in der Energieversorgung könnte weitere irreparable Störungen nach sich ziehen. Mit Sicherheit aber ist durch diese Abweichungen der Regulationsmechanismus der Glutamatverwertung und damit der Gammaaminobuttersäure-Synthese und aller Folgereaktionen gestört (CHIN-HUA HSÜ UND CHENG-KEN CYANG 1957, BUNATIATIAN 1963, BALAZS 1965). Für eine Störung der Glukoseverwertung spricht auch folgende Parallele: Während einer Insulinhypoglykämie fällt der Aminosäuregehalt des Gehirnes ab, es steigt jedoch die Serinkonzentration extrem an. Infolge des Glukosemangels dienen Aminosäuren als energieliefernde Substrate, ihre Konzentration sinkt. Der Anstieg der Serinkonzentration hingegen zeigt, dass auch Phosphatide und ihre Vorläufer zur Energiegewinnung herangezogen werden. (DAWSON 1950, KNAUFF UND BÖCK 1960). Auch wir finden bei Choreapatienten ein Ansteigen des Seringehaltes, verbunden mit einer Konzentrationserhöhung von Glycin, Cystein, Methionin und Threonin. Die hohe Glycinkonzentration erklärt sich zwanglos daraus, dass der Hauptweg des Serinabbaues über Glycin als Zwischenprodukt verläuft. Ein hoher Glycinspiegel könnte wieder den Threoninstoffwechsel dahingehend beeinflussen, dass die Spaltung von Threonin im Glycin und Acetaldehyd — einer der möglichen Abbauege

des Threonins — gehemmt wird. Da ferner dem Menschen bzw. Säugetier eine Synthese von Cystein aus Serin und Homocystein über Cystathionin möglich ist, wird ein hoher Cysteingehalt verständlich. Letztlich kann Methionin in Cystein umgewandelt werden.

Eine Erklärung für den relativ niedrigen Tyrosingehalt des Serums von Patienten mit extrapyramidalen Hypo- und Hyperkinesen zu geben, ist bei der derzeitigen unzureichenden Kenntnis der Verhältnisse nicht möglich, doch lässt sich daraus ein noch unbekannter Zusammenhang mit einem gestörten Katecholaminstoffwechsel vermuten — möglicherweise eine Veränderung der Resorptions- und Permeabilitätsverhältnisse, worauf auch der niedrige Chloridgehalt des Liquor cerebrospinalis hinweist.

Ergänzend soll noch bemerkt werden, dass die genannten Metabolite mit Ausnahme der BTS nicht ohneweiters aus dem Blutstrom in den Liquor gelangen können. Ein Hirnschrankensystem, das den Liquorraum mit einschliesst, verhindert ein freies Permieren speziell der Aminosäuren; aktive Transportmechanismen regulieren In- und Efflux in das Zentralnervensystem (BRUCK 1966; GRÜNDIG 1966a, b). Somit ist man berechtigt, die Veränderungen der Liquorzusammensetzung zu einer Änderung im Funktionsmechanismus des übrigen Zentralnervensystems in Beziehung zu setzen. Die beschriebenen Veränderungen im Liquor cerebrospinalis wären dann als Spiegel für Stoffwechselveränderungen noch unbekannter Ätiologie im Zentralnervensystem zu betrachten.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Die Untersuchung der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis von 11 Patienten mit choreatischem Syndrom ergab charakteristische Abweichungen von Normalliquores:

- (1) Bei erhöhter Konzentration der Brenztraubensäure im Blut ein erniedrigter Brenztraubensäure-Gehalt des Liquors.
- (2) Stark erhöhte Aktivität der Glutamin-Pyruvat-Transaminase im Liquor bei normaler Aktivität im Serum.
- (3) Die Konzentration der Glutaminsäure im Liquor ist sehr niedrig — die Aminosäure ist in einigen Fällen nicht mehr nachweisbar — die Konzentrationen der Aminosäuren Serin, Glycin, Threonin, Cystein-Cystin und Methionin liegen hingegen über dem normalen Durchschnitt. Diese Abweichungen sind im Serum nicht nachzuweisen.

#### SUMMARY

The analysis of several amino acids, pyruvic acid, ketoglutaric acid, oxalo-acetic acid, GOT and GPT concentration in the cerebrospinal fluid and serum in 11 cases suffering from chorea revealed the following results:

- (1) Concentration of pyruvic acid in serum was increased. In CSF pyruvic acid level was lower than normal.
- (2) There was a progressive increase in the activity of GPT in CSF. The activity in serum was, however, normal.

(3) The concentration of glutamic acid CSF was very low. Concentration of serine, glycine, threonine, cyteine-cystine and methionine was increased in SCF. This variation was not found in the serum.

## DANK

Wir sind der Firma Hoffmann-La Roche, Basel, die uns durch Gewährung eines Forschungsstipendiums die Durchführung der vorliegenden Arbeit ermöglicht hat, zu grossem Dank verpflichtet.

## LITERATUR

- BAK, I. J. (1965) Electron microscopic observations in the substantia nigra of the mouse during reserpine administration, *Experientia (Basel)*, 21: 568.
- BAK, I. J. UND R. HASSLER (1966) Mitteilung auf der 82. Wanderversammlung südwestdeutscher Neurologen und Psychiater, Baden-Baden, 4.-5. Juni, 1966. Experimente über den ultrastrukturellen Angriffspunkt einiger Psychopharmaka.
- BALAZS, R. (1965) Control of glutamate metabolism. The effect of pyruvate, *J. Neurochem.*, 12: 63.
- BIRKMAYER, W. UND O. HORNYKIEWICZ (1964) Weitere experimentelle Untersuchungen über L-DOPA beim Parkinsonsyndrom und Reserpinparkinsonismus, *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 206: 367.
- BRUCK, H. (1966) Aminosäurebestimmungen in Serum und Liquor bei degenerativen Krankheitsbildern, *Wien. Z. Nervenheilk.*, Suppl. 1: 149.
- BRUCK, J., F. GERSTENBRAND, H. GNAD, E. GRÜNDIG UND P. PROSENZ (1966) Vergleichende biochemische Untersuchungen bei organischen Parkinsonsyndromen und medikamentösem Parkinsonoid, *Psychiat. et Neurol. (Basel)*, 151: 81.
- BRUCK, J., F. GERSTENBRAND, E. GRÜNDIG UND P. PROSENZ (1965) Neue Therapiewege auf Grund von Stoffwechseleränderungen bei extrapyramidalen Erkrankungen. In: *3. Conf. Hung. pro Therapia et Investigatione in Pharmacologia*, Kultura, Budapest, S. 149-158.
- BRUYN, G. W., C. J. K. MINK UND J. F. CALJI (1965) Biochemical studies in Huntington's chorea, *Neurology (Minneapolis)*, 15: 455.
- BUNIATIAN, H. CH. (1963) The role of gamma-amino-butyric acid in the metabolism of glutamic acid and glutamine in brain, *J. Neurochem.*, 10: 461.
- CHIN-HUA HSÜ UND CHENG-KEN CYANG (1957) Gegenseitige Verwandlung zwischen freier Glutaminsäure und freier Asparaginsäure im Gehirn, *Sci. Rec. (Peking)*, 1: 255.
- DAWSON, R. M. C. (1950) Studies on the glutamine and glutamic acid of the rat brain during insulin hypoglycaemia, *Biochem. J.*, 47: 386.
- DEGKWITZ, R. UND O. LUXENBURGER (1965) Das terminale extrapyramidale Insuffizienz-beziehungsweise Defektsyndrom infolge chronischer Anwendung von Neuroleptics, *Nervenarzt*, 4: 173.
- EHRINGER, H. UND O. HORNYKIEWICZ (1960) Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxy-Tryptamin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems, *Klin. Wschr.*, 38: 1246.
- ERBSLÖH, F. (1963) Differentialdiagnose der Stoffwechselerkrankungen des ZNS. In: G. BODECHTEL (Herausg.), *Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder*, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart.
- FISCHER, F. G. UND H. DÖRFEL (1953) Zur quantitativen Auswertung der Papierchromatogramme von Eiweiss-Hydrolysaten, *Biochem. Z.*, 324: 544.
- FORREST, A. P. (1957) Some observations on Huntingtons chorea, *J. ment. Sci.*, 103: 507.
- GERSTENBRAND, F., K. PATEISKY UND P. PROSENZ (1963) Erfahrungen mit L-DOPA in der Therapie des Parkinsonismus, *Psychiat. et Neurol. (Basel)*, 146: 246.
- GRÜNDIG, E. (1961) Zur Bestimmung der Alpha-Ketosäuren in Körperflüssigkeiten und Geweben, *Clin. chim. Acta*, 6: 331.
- GRÜNDIG, E. (1962) Trennungsgang zur quantitativen Bestimmung von Keto- und Aminosäuren in kleinen Mengen des Liquor cerebrospinalis, *Clin. chim. Acta*, 7: 498.
- GRÜNDIG, E., (1965) Über die Aminosäurezusammensetzung des Liquor cerebrospinalis. *Wien. klin. Wschr.*, 77: 246.
- GRÜNDIG, E. (1966a) Enzymbestimmungen im Liquor bei extrapyramidalen Krankheitsbildern, *Wien. Z. Nervenheilk.*, Suppl. 1: 1943.

- GRÜNDIG, E. (1966b) Enzymbestimmungen im Liquor bei extrapyramidalen Krankheitsbildern, *Wien. Z. Nervenheilk.*, Suppl. 1: 143.
- GRÜNDIG, E., S. WIDHALM UND H. ZIMPRICH (1965) *Quantitative Aminosäurebestimmung im Serum und Liquor bei einem Fall von M. Wilson vor und während der Therapie*, Vortrag auf der Jahrestagung der Ges. f. Kinderheilk., Oktober, 1965.
- HASSLER, R. (1953) Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. In: G. VON BERGMANN, W. FREY UND H. SCHWIEGK (Herausg.), *Handbuch der inneren Medizin, Band 5 (Neurologie), Teil 3*, Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg.
- HOFF, H. UND G. OSLER (1957) *Neurologie auf den Grundlagen der Physiologie*, Maudrich, Wien, Bonn.
- HOOGHWINKEL, G. J. M., P. F. BORRI UND G. W. BRUYN (1966) Biochemical studies in the composition of the blood-lipids, *Acta neurol. scand.*, 42: 213.
- HORNYKIEWICZ, O. (1963) Die topische Lokalisation und das Verhalten von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxy-Tyramin) in der Substantia nigra des normalen und parkinsonkranken Menschen, *Wien. klin. Wschr.*, 75: 309.
- HORNYKIEWICZ, O. (1964) Zur Existenz "dopaminerner" Neurone im Gehirn, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.*, 247: 304.
- KNAUFF, M. G. UND F. BÖCK (1960) Der Einfluss der Insulinhypoglykämie auf die freien Aminosäuren und das Aethanolamin des Gehirnes, *Wien. klin. Wschr.*, 38: 553.
- OLIPHANT, J., J. J. EVANS, UND A. P. FORREST (1960) Huntington's chorea — some biochemical and therapeutic aspects, *J. ment. Sci.*, 106: 718.
- PANTLITSCHKO, M. UND E. GRÜNDIG (1958) Über die Aminosäurezusammensetzung von trypsinresistenten Phosphopeptonen aus Alpha-Casein, *Mh. Chem.*, 81: 274.
- PERRY, T. L. UND R. T. JONES (1961) The amino acid content of human cerebrospinal fluid in normal individuals and in mental defectives, *J. clin. Invest.*, 40: 1363.
- SCHOEN, R. UND H. SÜDHOF (1965) *Biochemische Befunde in der Differentialdiagnose innerer Krankheiten*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, S. 100-101.
- WIECZOREK, V. UND J. GREGER (1965) Erfahrungen mit der Liquorzell Diagnostik. Eine Analyse von etwa 5000 liquorcytologischen Untersuchungen, *Psychiat. et Neurol. (Basel)*, 150: 104.
- WILLIAMS, C. C., S. MAURY UND R. F. KIBLER (1961) Normal excretion of homovanillic acid in the urine of patients with Huntington's chorea, *J. Neurochem.*, 6: 254.