

Der Einfluß der Verabreichung von Aminosäuren, speziell von L-Dopa und α -Methyldopa, auf die Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis bei extrapyramidalen Syndromen*

I. Veränderungen der Liquorzusammensetzung nach L-Dopa-Gaben bei Parkinson-Patienten und Gesunden

E. GRÜNDIG, F. GERSTENBRAND, J. BRUCK, H. GNAD, P. PROSENZ
und R. TEUFLMAYR

Medizinisch-Chemisches Institut der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr.
F. SEELICH) und Psychiatrisch-Neurologische Universitätsklinik Wien
(Vorstand: Prof. Dr. H. HOFF)

Eingegangen am 31. Juli 1968 / 14. Januar 1969

The Effect of the Administration of Amino Acids, Especially of L-Dopa and α -Methyldopa, on the Composition of Cerebrospinal Fluid in Extrapyrarnidal Syndromes

I. Alterations of Cerebrospinal Fluid in Patients with Parkinson's Disease and Normals

Summary. It was tested whether the administration of L-Dopa used in the treatment of Parkinson's syndrome will abolish alterations in the composition of cerebrospinal fluid known to occur in Parkinson's syndrome.

To this test 9 patients with Parkinson's disease received an intravenous dose of 100 mg L-Dopa each while five normal controls received 50 mg each.

The administration of this compound caused the serum concentrations of glutamine, arginine and oxaloacetic acid to rise for 2 h in all persons tested;

Abkürzungen. AS = Aminosäuren — Arg = Arginin — Ala = Alanin — Asp = Asparaginsäure — Cys = Cystein — L-Dopa = Dioxyphenylalanin — GABA = γ -Aminobuttersäure — Glu = Glutaminsäure — Gly = Glycin — His = Histidin — ILeu = Isoleucin — Leu = Leucin — Lys = Lysin — Met = Methionin — Phe = Phenylalanin — Pro = Prolin — Ser = Serin — Tau = Taurin — Thr = Threonin — Try = Tryptophan — Tyr = Tyrosin — Val = Valin — BTS = Brenztraubensäure — KGS = α -Ketoglutarsäure — OES = Oxaloesigsäure — GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase — GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase — ZNS = Zentralnervensystem.

* Für das Forschungsstipendium, das uns die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte, sind wir der Fa. Hoffmann-La Roche, Basel, zu Dank verpflichtet.

thereafter concentrations fell below the starting levels with normal levels being gradually restored about 6 h later. Cerebrospinal fluid values of glutamine, arginine and oxaloacetic acid showed a slight decrease after 3 h to return to normal values on the 4th day. Cerebrospinal α -ketoglutaric acid as well as the activity of GPT rose, that of GOT dropped; starting levels were reached on the 2nd to 3rd day.

In patients with Parkinson's disease though not in the controls the administration of L-Dopa resulted in the restoration to normal of the pathologically elevated concentrations of serine and glycine of cerebrospinal fluid while concurrently the concentrations of either phenylalanine or tyrosine went up. This effect became inapparent on the 3rd day. In addition, cerebrospinal fluid lysine rose after the dose of L-Dopa. There was a close temporary correlation between the duration of the alterations detectable by the analytical biochemical approach and the effect of the agent on the clinical picture.

The results of this investigation suggest that in addition to the error of metabolism of aromatic amino acids there might be another one involving the metabolism of serine, whose clarification will further our understanding of Parkinson's syndrome.

Wie aus zahlreichen Arbeiten der letzten Jahre bekannt wurde, sind extrapyramidale Erkrankungen wie die verschiedenen Formen des Parkinson-Syndroms, aber auch das choreatische Syndrom von typischen Stoffwechselstörungen begleitet. Es ist schon länger bekannt [5, 17, 27, 36], daß beim Parkinson-Syndrom verschiedener Ätiologie die Verteilung der biogenen Amine Dopamin, Serotonin und Noradrenalin im Gehirn verändert ist; man findet den Dopamingehalt im Globus pallidus, Putamen, Nucleus caudatus und der Substantia nigra auf ungefähr ein Zehntel vermindert. Der klinischen Symptomatik nach wurde für das choreatische Syndrom, mit dem Symptom der Hyperkinese gegenüber dem der Akinese des Parkinson-Syndroms, eine konträre Störung vermutet, ohne daß dafür jedoch ein schlüssiger Beweis erbracht werden konnte [14, 16]. Eigene Untersuchungen ergaben, daß bei den genannten extrapyramidalen Krankheitsbildern Veränderungen der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis nachweisbar sind [12, 23, 10, 25, 11]: Beim Parkinson-Syndrom — auch beim medikamentös ausgelösten — sowie beim choreatischen Syndrom ist der Glu-Spiegel im Liquor cerebrospinalis außerordentlich niedrig, dafür weisen die Konzentrationen der AS, Gly, Ser, Cys, Met und Thr erhöhte Werte auf. Gleichzeitig ist der BTS-Gehalt niedrig, die Aktivität der GOT höher als im Normalliquor. Beim Parkinson-Syndrom ist außerdem die Aktivität der GPT erhöht (Tabelle 1). Die Konzentrationen der betreffenden AS und der BTS im Serum sind normal.

Die Tatsache, daß beim Parkinson-Kranken der Gehalt an biogenen Aminen in bestimmten Gehirnstrukturen erniedrigt ist, hat zu therapeutischen Versuchen geführt, dieses Defizit auszugleichen und dadurch eine Besserung der Symptomatik zu erzielen. Um dieses Ziel zu erreichen, bieten sich zwei Wege an: Intensivierung der Dopaminsynthese oder

Tabelle 1. Die Abweichung der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis vom normalen Durchschnitt bei extrapyramidalen Syndromen
(Werte in mg % bzw. IE/ml)

A Normalwerte			B Parkinson-Syndrom			C Choreaistisches Syndrom					
Bereich	Arithm. Mittel $\bar{x}_A$	Bereich	Arithm. Mittel $\bar{x}_B$	$\bar{x}_A - \bar{x}_B$	t	P	Bereich	Arithm. Mittel $\bar{x}_C$	$\bar{x}_A - \bar{x}_C$	t	P
GPT	0,1 — 2,8	0,84	0,05 — 5,0	1,40	+0,56	2,17	0,05 > P > 0,90 — 5,00 0,02	+1,86	2,70	3,2	0,01
GOT	2,4 — 11,6	8,9	4,5 — 56,2	24,4	+15,5	2,48	0,02	+0,6	9,5	0,30	0,5
BTS	0,39 — 0,66	0,53	0,04 — 0,61	0,32	—0,21	3,09	0,01	—0,31	0,22	5,21	0,01
KGS	0,03 — 0,15	0,07	0,04 — 0,19	0,09	+0,02	2,58	0,5 > P > 0,2	—0,05	0,02	2,50	0,05
Ges. AS	7,0 — 21,8	11,0	8,5 — 24,2	11,8	+0,8	0,38	0,5	+0,9	11,9	0,33	0,5
Glu	0,48 — 1,32	0,90	0 — 0,35	0,12	—0,78	4,62	0,001	—0,82	0,08	4,65	0,01
Gly	0,17 — 0,67	0,32	0,30 — 1,16	0,60	+0,28	2,57	0,02	+0,70	1,02	2,65	0,02
Ser	0,18 — 0,46	0,36	0,23 — 1,20	0,57	+0,21	2,18	0,05	+0,40	0,76	1,98	0,1 > P > 0,05
Thr	0,10 — 0,33	0,21	0,08 — 1,0	0,41	+0,20	2,77	0,01	+0,26	0,47	3,32	0,01
Met	0,01 — 0,12	0,07	0,04 — 0,33	0,18	+0,11	2,44	0,02	+0,20	0,27	2,14	0,05
Cys	0,07 — 0,40	0,19	0,22 — 0,81	0,41	+0,22	2,98	0,01	+0,17	0,36	0,74	0,5 > P > 0,1

Hemmung des Dopaminabbaues; beide wurden in der Therapie des Parkinson-Syndroms beschritten. Eine Förderung der Dopaminsynthese gelingt durch Verabreichung von L-Dopa, der Precursorsubstanz des Dopamins; L-Dopa kann, im Gegensatz zu Dopamin, die Hirnschrankensysteme passieren, und es kommt zu einem vorübergehenden Ausgleich des Dopaminmangels in den extrapyramidalen Zentren. Die intravenöse Verabreichung von L-Dopa führte in zahlreichen Fällen zu günstigen Therapieresultaten¹. Eine Verzögerung des Dopaminabbaues erreicht man mit Monoaminoxidasehemmern, ein Therapieweg, der bei einem Teil der Patienten ebenfalls zu günstigen Ergebnissen führte. Eine Kombination beider Wege — gleichzeitige Verabreichung von L-Dopa und Monoaminoxidasehemmern — bewirkt eine Verstärkung der Effekte. Bei Patienten mit extrapyramidalen Hyperkinesen (Chorea Huntington) bedingt L-Dopa eine Zunahme der Hyperkinesen.

Es lag nun nahe, zu untersuchen, ob eine Verabreichung von L-Dopa außer den bereits geschilderten klinischen Effekten einen Einfluß auf die Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis ausübt.

Methodik

Unsere Untersuchungen wurden an 14 Personen durchgeführt, von denen 9 an Parkinson-Syndromen litten, 5 Personen hatten keine extrapyramidalen Symptome und keine mit Stoffwechselanomalien verbundene Erkrankungen; Blut und Liquor waren normal. Zur Untersuchung gelangte Venenblut und Lumballiquor, die zu gleicher Zeit abgenommen wurden. Eine besondere Diät war nicht eingehalten worden.

Die Parkinson-Patienten erhielten nach der ersten Blut- und Liquorabnahme je 100 mg L-Dopa i.v. verabreicht, die Kontrollpersonen je 50 mg. Nach bestimmten Zeitabschnitten — 30 min bis 48 Std — wurde erneut Blut und Liquor abgenommen und die Analysenergebnisse mit den Ausgangswerten verglichen.

Zur Analyse wurden 5–10 ml Liquor bzw. Serum benötigt; bestimmt wurden: die Aktivität der Transaminasen GOT und GPT; die Konzentrationen der Ketosäuren BTS, KGS und OES; die Gesamtkonzentration aller nicht mit TCE fällbaren Substanzen, die mit Ninhydrin eine bei 500 m μ erfaßbare Farbreaktion geben — im folgenden „Gesamtaminosäuren“ genannt — sowie im einzelnen die Aminosäuren Asp, Glu, Glutamin, Ser, Thr, Cys-Cystin, Met, Gly, Ala, Val, Leu, ILeu, Phe, Tyr, Arg, Lys und His.

Zur Trennung dieser AS wurden je 2 ml Liquor oder 2 ml mit TCE enteiweißtes, neutralisiertes Serum über Al₂O₃-Röhrchen filtriert, wobei Asp, Glu, Cys und die Ketosäuren adsorbiert wurden. Durch Elution mit 0,5 n Essigsäure erhält man Glu, die nach Umsetzung mit Ninhydrin als 2,4-Dinitrophenylhydrazon der γ -Formylpropionsäure quantitativ bestimmt wurde [22, 26]. Asp sowie die Ketosäuren können nach Elution mit 1 n NH₃ gewonnen und papierelektrophoretisch bzw. als 2,4-Dinitrophenylhydrazone quantitativ bestimmt werden. Ist genügend Liquor vorhanden, empfiehlt sich die direkte Bestimmung der Ketosäuren mit Hilfe der entsprechenden Dehydrogenasen [21].

Das erste Filtrat aus der Al₂O₃-Kolonne enthält die restlichen Aminosäuren; nun wurden die basischen — Arg, His, Lys — durch Filtration über Dowex 2 $\times$ 8

¹ [3, 2, 4, 7, 8, 19, 20, 6, 13, 1, 18].

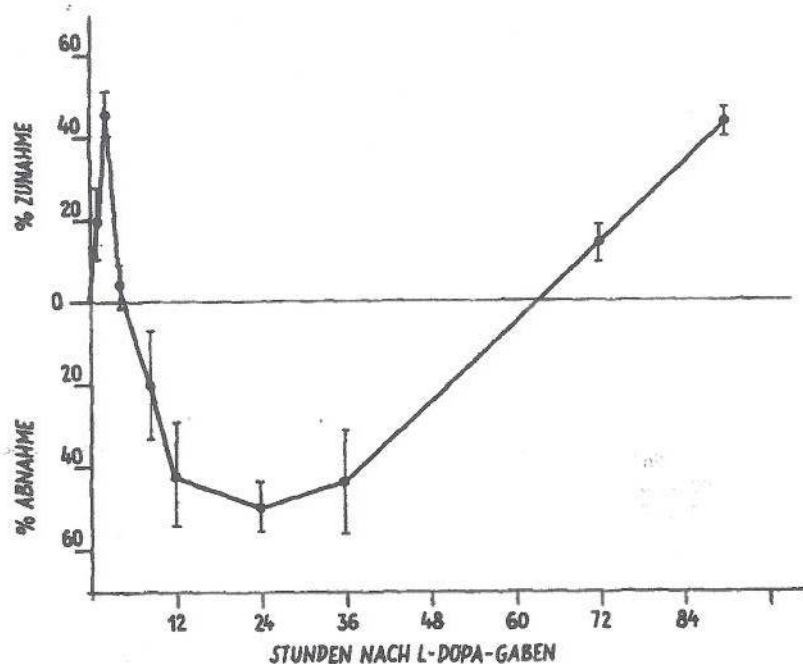


Abb. 1. Die prozentuale Änderung der Gesamtaminosäurekonzentration im Serum von 9 Parkinson-Patienten sowie von 5 Kontrollpersonen nach i.v. Verabreichung von L-Dopa. Die Länge der Senkrechten zwischen den einzelnen Punkten zeigt in allen Abbildungen die Streubreite der Werte an

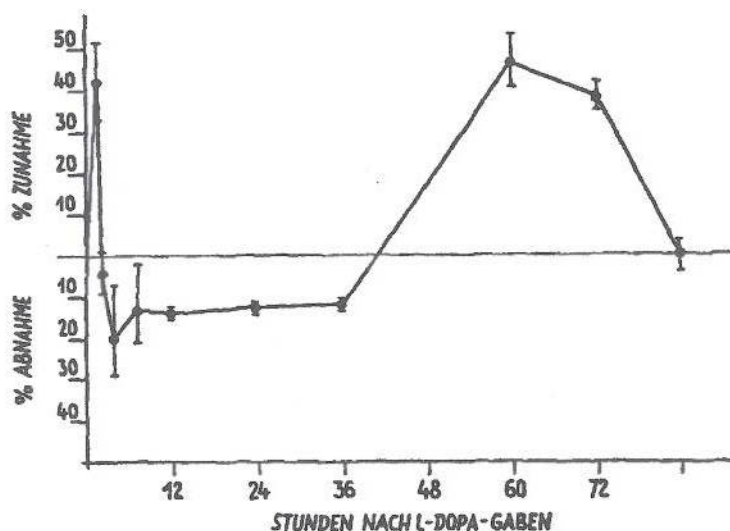


Abb. 2. Die prozentuale Änderung der Gesamtaminosäurekonzentration im Liquor bei 9 Parkinson-Patienten und 5 Kontrollfällen nach Verabreichung von L-Dopa

(2 n NaOH) abgetrennt und nach Entsalzen an Dowex 50 $\times$ 4 (0,01 n HCl) papierchromatographisch (Steigmittel Phenol, pH 1) bestimmt; durch Elution des basischen Austauschers Dowex 2 $\times$ 8 mit 1 n Essigsäure erhält man die restlichen AS, die ebenfalls papierchromatographisch bestimmt wurden. Einzelheiten der Trennung mögen in einer früheren Arbeit nachgelesen werden [22].

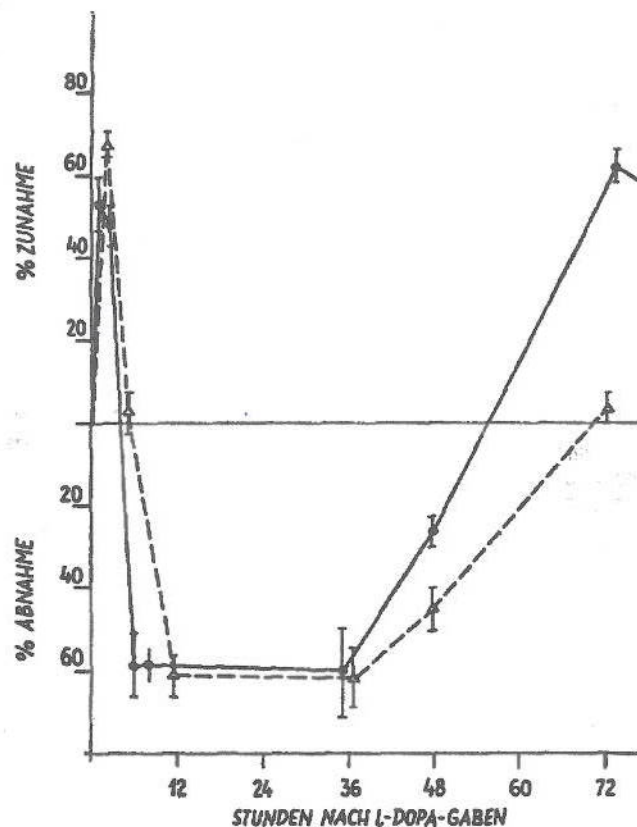


Abb. 3. Die Änderung der Konzentration der AS Glutamin und Arg im Serum nach Verabreichung von L-Dopa an 9 Parkinson-Patienten und 5 Kontrollpersonen. Δ Arg; $\bullet$ Glutamin

Pro, Oxypro und Try wurden wegen des geringen Extinktionskoeffizienten der Ninhydrinkomplexe bei der ausgewählten Wellenlänge von 500 m μ nicht erfaßt, Asparagin und GABA nicht wegen ihrer zu geringen Konzentration; Tau wurde unter den angewandten Bedingungen vom Ionenaustauscher nicht gebunden. Durchschnittlich konnten 80–85% der ninhydrinaktiven Substanzen identifiziert und quantitativ erfaßt werden. Die Bestimmung der „Gesamtaminosäuren“ erfolgte durch Tüpfeln auf Papier, Elution und Messung der Ninhydrin-Cu-Komplexe in Methanol-lösung [35]. Die Messung der Transaminaseaktivitäten wurde mit Hilfe der Testpackungen der Fa. Boehringer, Mannheim, durchgeführt, ebenso die Glucosebestimmungen (Glucoseoxydase-Peroxydase).

Zur Beurteilung der Signifikanz der Ergebnisse diente der t-Test; war die Zahl der Bestimmungen zur statistischen Auswertung zu gering, ist dies im Text vermerkt bzw. sind in den Abbildungen Einzelwerte eingezeichnet.

Ergebnisse

Gesamtaminosäuregehalt. Abb. 1 und 2 zeigen die Änderung der Konzentrationen der Summe der Aminosäuren nach i.v. Verabreichung von 100 bzw. 50 mg L-Dopa. Im Serum fanden wir zunächst innerhalb der ersten 2 Std einen Anstieg des AS-Spiegels, und zwar bei Parkinson-

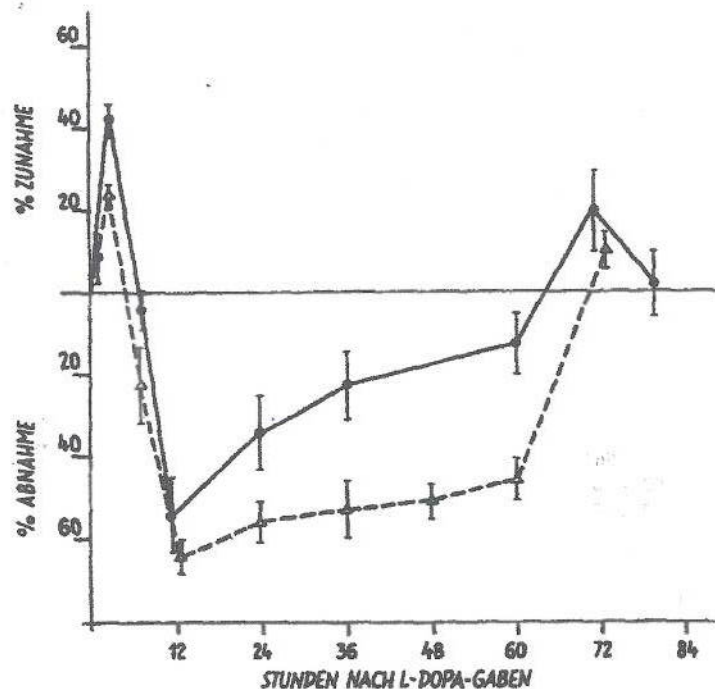


Abb. 4. Die Änderung der Konzentrationen der AS Glutamin und Arg im Liquor nach Verabreichung von L-Dopa an den in Abb. 1 genannten Personenkreis (Parkinson-Patienten und Kontrollfälle). Δ Arg; $\bullet$ Glutamin

Patienten und Gesunden. Schon nach 3 Std begann ein Absinken auf etwa 50% des Ausgangswertes. Dieses Phänomen dauerte bei Parkinson-Patienten und Gesunden etwa 60 Std. Am 3. Tag erfolgte eine allmähliche Normalisierung, wobei zunächst ein etwa 24 Std dauernder „Overshoot“ beobachtet werden konnte; nach 5 Tagen war der AS-Gehalt wieder normal.

Ein ähnliches Bild zeigte sich im Liquor cerebrospinalis: ein steiler, kurzdauernder Anstieg, gefolgt von einem Absinken des AS-Spiegels; diese Senkung war aber nicht so stark ausgeprägt wie im Serum (max. 20% gegen max. 50%), sie dauerte auch nur 36 Std; der „Overshoot“ hatte ein Maximum bereits nach 60 Std, Normalisierung trat schon am 4. Tag ein.

Asparaginsäure. Bei Parkinson-Patienten fanden wir nach L-Dopa-Gaben im Serum einen Abfall des Asp-Spiegels, mit einem Minimum von 50% des Ausgangswertes nach 24 Std. Über eine eventuelle Änderung bei Kontrollpersonen sowie in den Liquores aller Personengruppen kann keine Aussage gemacht werden, weil die Schwankungen innerhalb der Streubreite der Bestimmungen lagen.

Glutaminsäure. Die Konzentration der Glu wurde weder im Serum noch im Liquor verändert.

Glutamin und Arginin. Die für Glutamin und Arg im Liquor nach L-Dopa-Verabreichung erhaltenen Kurven (Abb. 3 u. 4) entsprechen den

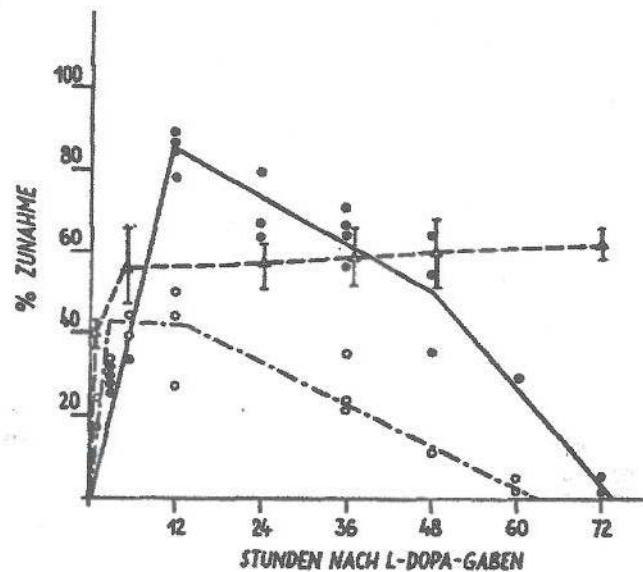


Abb. 5. Die prozentuale Änderung der Tyr-, Phe- und Lys-Konzentration im Liquor von Parkinson-Patienten nach Verabreichung von L-Dopa. ● Tyr, alle Meßwerte der „Tyr-Gruppe“ eingezeichnet, Phe-Konzentration bleibt bei diesen Parkinson-Patienten konstant; ○ Phe, alle Meßwerte der „Phe-Gruppe“, Tyr-Konzentration bleibt bei ihnen konstant; Δ Lys mit Angabe der Streubreite

für die „Gesamtaminosäuren“ gefundenen. Das zeigt, daß diese AS den Hauptteil der Verschiebung der AS-Konzentration verursachten.

Lysin und Histidin. Die Lys-Konzentration im Serum schwankte in ähnlicher Weise wie die des Glutamins, nur beträgt die prozentuale Konzentrationsänderung nur etwa ein Drittel der für Glutamin gefundenen. Im Liquor hingegen stieg der Lys-Spiegel bei Parkinson-Kranken sofort an und war auch nach 3 Tagen noch unverändert hoch (Abb. 5), blieb aber bei Kontrollpersonen unverändert.

Glycin, Serin, Threonin, Cystein-Cystin und Methionin. Von Interesse ist ferner die Reaktion des Gly-Spiegels auf L-Dopa: Während bei Kontrollpersonen die Gly-Konzentration im Liquor anstieg mit einem Maximum nach etwa 6 Std (Abb. 6), erfolgte bei Parkinson-Patienten eine Konzentrationsabnahme. Dieser Befund ist insofern bemerkenswert, als der Gly-Gehalt des Liquors bei Parkinson-Patienten erhöht ist und durch L-Dopa daher eine Normalisierung erzielt wurde. Im Serum war keine signifikante Änderung des Gly-Spiegels vorhanden.

Eine bemerkenswerte Veränderung des Ser-Gehaltes konnte im Serum nicht festgestellt werden; im Liquor kam es innerhalb weniger Minuten zu einem starken Konzentrationsabfall, der nach 3 Tagen wieder korrigiert war. Es bestand kein Unterschied zwischen Kontrollfällen und solchen mit Parkinson-Syndrom (Abb. 6). Die Thr-Konzentration nahm bei *allen* Probanden im Serum und Liquor innerhalb der ersten 4 Std

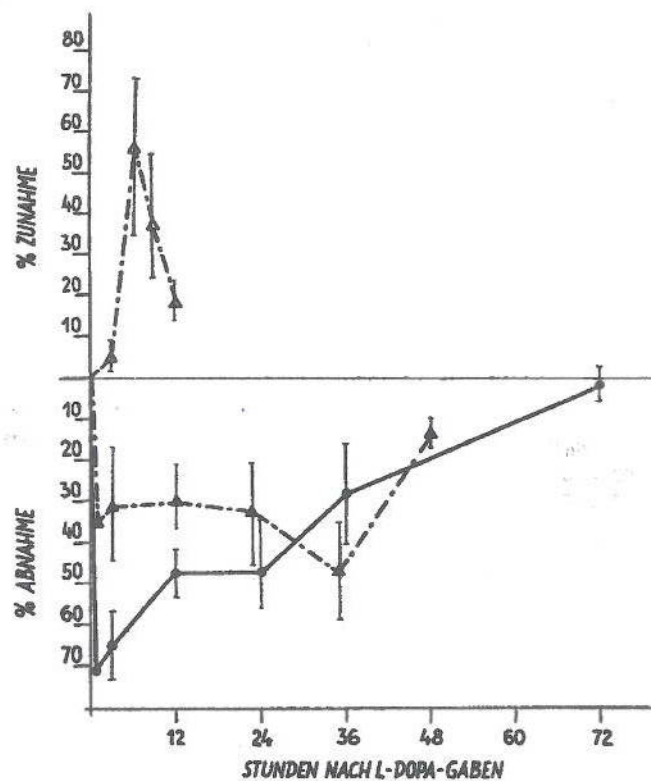


Abb. 6. Die Änderung der Konzentration der AS Gly und Ser im Liquor nach Verabreichung von L-Dopa an 9 Parkinson-Patienten und 5 Kontrollpersonen. ▲ Glycin, Parkinson-Kranke; Δ Glycin, Kontrollfälle; ● Ser, alle Probanden

stark ab. Wiederanstieg und Normalisierung waren aber individuell stark verschieden, bei manchen der untersuchten Personen war der Effekt bereits am nächsten Tag abgeklungen, bei manchen stieg der Thr-Gehalt besonders im Liquor für 1—2 Tage auf das Zwei- bis Dreifache des Ausgangswertes an, bei manchen war selbst nach 4 Tagen noch kein Wiederanstieg zu verzeichnen. Eine Abhängigkeit dieses Phänomens von Alter, Geschlecht oder Gesundheitszustand der Probanden konnte von uns nicht gefunden werden.

Über eine etwaige Veränderung der Cystein + Cystin- sowie der Met-Konzentration in Serum und Liquor kann nichts ausgesagt werden, da eine hinreichende Abtrennung dieser AS bisher nicht immer gelungen ist und eine eventuell vorhandene Konzentrationsschwankung nicht mit Sicherheit nachweisbar war.

Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin. Nach L-Dopa-Gaben wurde die Ala-Konzentration im Serum aller Probanden, Gesunder und Parkinson-Kranker nur wenig — bis —20% nach 2½ Std, bis +20% nach 4 Std — und nur kurzfristig beeinflusst, sie war nach 7½ Std bereits wieder normal. Im Liquor kam es zu starken Schwankungen: nach 30 min war noch

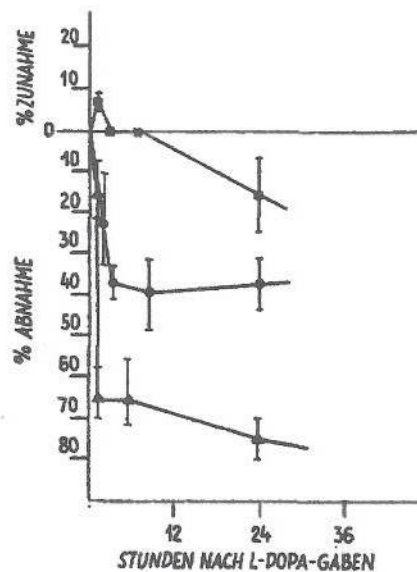


Abb. 7. Die prozentuale Abnahme der Ketosäurekonzentrationen im Serum nach Verabreichung von L-Dopa an alle Probanden. ● BTS; ▲ KGS; ■ OES

keine Änderung feststellbar, nach ca. $2\frac{1}{2}$ Std folgte bei Parkinson-Kranken ein starker Konzentrationsabfall. Nun stieg die Konzentration abermals an mit einer Spitze nach etwa 4 Std, worauf vom 2. bis zum 4. Tag ein Absinken unter die Norm mit allmählichem Wiederaufstieg zum Ausgangswert verzeichnet werden konnte. Die L-Dopa-Belastungskurve für Gesunde sieht ähnlich aus, die Reaktion war aber langsamer, und schon am 2. Tag trat wieder Normalisierung ein.

Die Val-Konzentration des Serums wurde nicht nennenswert beeinflusst, im Liquor fanden wir bei einem Parkinson-Patienten einen spontanen Anstieg nach dem ersten L-Dopa-Stoß — nach 12 Std von 0,17 auf 0,51 mg% —, 4 Wochen später, nach einem weiteren L-Dopa-Stoß, von 0,14 auf 0,25 mg%; bei allen anderen Probanden blieb der Val-Spiegel im Liquor konstant. Eine Entscheidung darüber, ob L-Dopa einen Einfluß auf den Leu- und Ileu-Spiegel in Serum und Liquor ausübt oder nicht, konnte nicht getroffen werden, weil beim geringen prozentualen Anteil der Leucine am Gesamtaminosäuregehalt und der Schwierigkeit der Abtrennung dieser AS die Fehlergrenze der Bestimmung größer ist als die gefundenen Abweichungen.

Phenylalanin und Tyrosin. Schon früher wurde mitgeteilt [12], daß nach Verabreichung von L-Dopa an Parkinson-Patienten ein Anstieg der Tyr-Konzentration im Liquor beobachtet werden konnte. Inzwischen wurde eine Anzahl weiterer Patienten untersucht und folgendes interessantes Ergebnis erhalten: Die von uns untersuchten Probanden mit einem Parkinson-Syndrom reagierten auf L-Dopa-Belastung entweder mit einer Erhöhung der Tyr-Konzentration im Liquor, wobei die

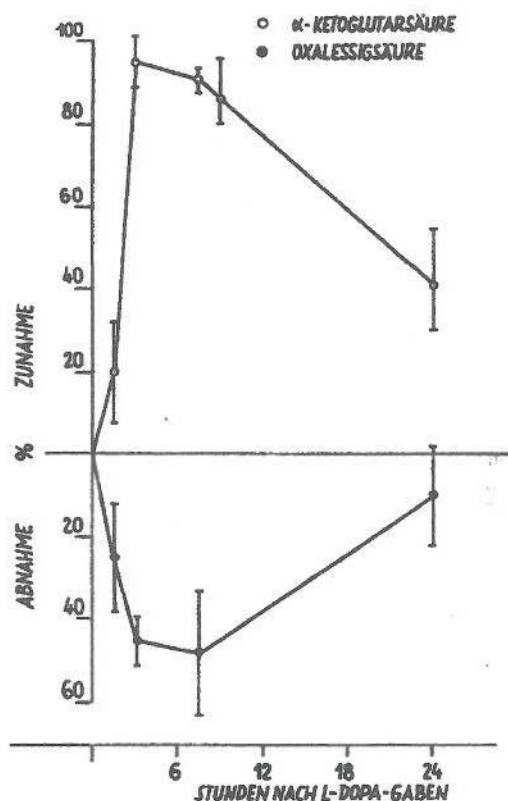


Abb. 8. Die prozentuale Änderung der Konzentrationen von KGS und OES im Liquor nach Verabreichung von L-Dopa an 9 Parkinson-Patienten und 5 Kontrollfälle. ○ KGS; ● OES

Phe-Konzentration unverändert blieb; oder aber es blieb der Tyr-Spiegel konstant, und der Phe-Gehalt des Liquors stieg an: lediglich bei einem Patienten konnte keiner der beiden Effekte beobachtet werden (Abb. 5). Dieses überraschende Ergebnis veranlaßte uns, Krankengeschichten und Anamnesen der von uns untersuchten Patienten daraufhin zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen Phe- bzw. Tyr-Speicherung nach L-Dopa-Gaben und Ätiologie des Parkinson-Syndroms besteht. Eine derartige Abhängigkeit konnte bis jetzt nicht gefunden werden; allerdings war die Differentialdiagnose Paralysis agitans und postencephalischer Parkinsonismus nicht in allen Fällen eindeutig zu stellen.

Im Serum konnte eine solche Gesetzmäßigkeit nicht aufgefunden werden. Try- und Phe-Werte schwankten nur unerheblich zwischen $\pm 20\%$. Bei Kontrollpersonen ohne extrapyramidale Störungen änderten sich nach L-Dopa-Gaben — wie ebenfalls bereits mitgeteilt — weder Tyr- noch Phe-Konzentrationen im Liquor, im Serum kam es wie bei den anderen AS zu einem Konzentrationsabfall.

Glucose. Da die Verabreichung von L-Dopa einen starken Einfluß auf die Konzentrationen fast aller AS in Serum und Liquor ausübte, wurde

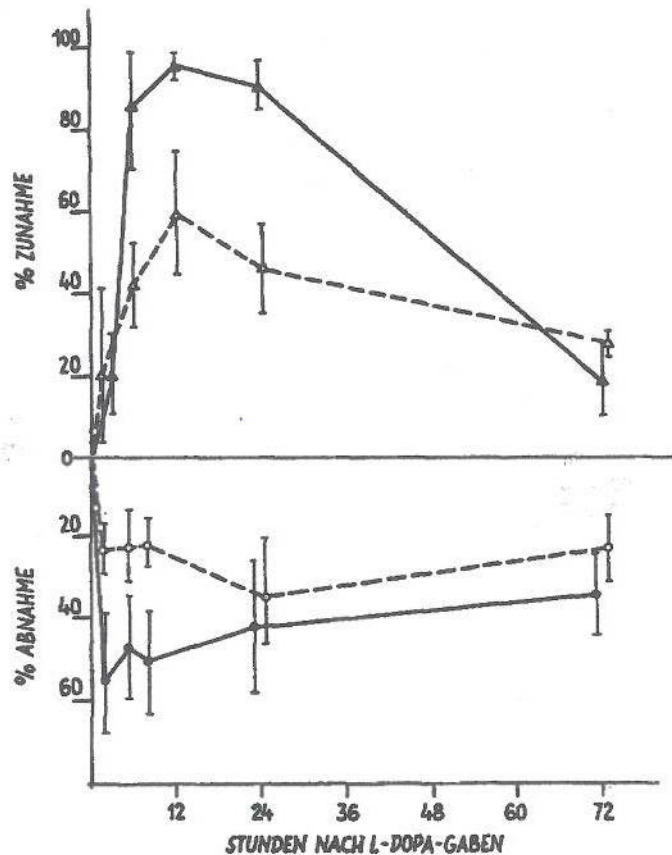


Abb. 9. Die prozentuale Änderung der Aktivität der GOT und GPT in Liquor und Serum nach Verabreichung von L-Dopa an 9 Parkinson-Patienten und 5 Kontrollfälle. Δ GPT, Liquor; $\bullet$ GOT, Liquor; Δ GPT, Serum; $\circ$ GOT, Serum

nun geprüft, inwieweit der Umsatz von Kohlenhydrat verändert wird. L-Dopa verursachte einen leichten Anstieg des Glucosespiegels im Blut mit einem Maximum nach 60 min, nach $2\frac{1}{2}$ Std — also wesentlich früher als die Normalisierung des AS-Gehaltes — war der Effekt abgeklungen; im Liquor konnten wir keine Schwankungen nachweisen.

α -Ketosäuren. Im Serum kam es innerhalb weniger Stunden zu einem Konzentrationsabfall der α -Ketosäuren [25] — BTS, KGS und OES —, wobei letztere am wenigsten, die Ketoglutarensäure hingegen am heftigsten reagierte (Abb. 7). Der Abfall der BTS und KGS war zu der Zeit am deutlichsten, zu der die Glucose- und OES-Konzentrationen im Blut erhöht waren. Im Liquor zeigte sich ein ganz anderes Bild [25]: Die BTS-Konzentration wurde kaum beeinflusst, die KGS-Kombination stieg an, d. h., daß die Konzentrationsdifferenz zwischen Serum und Liquor für diese Ketosäure nach i.v. Injektion von L-Dopa geringer wurde. Es blieb aber nach wie vor der Serumspiegel höher als der Liquorspiegel (Abb. 8).

Transaminasen. Zuletzt möge noch der Einfluß von L-Dopa auf die Aktivität der GOT und GPT mitgeteilt werden, da diese Enzyme

Verbindungsglieder zwischen Kohlenhydrat- und Ketosäureumsatz einerseits und AS-Stoffwechsel andererseits darstellen. Wie bereits früher mitgeteilt wurde [25] und aus Abb. 9 ersichtlich ist, reagierten diese beiden Enzyme im entgegengesetzten Sinn: Die Aktivität der GPT stieg in Serum und Liquor an, die der GOT nahm ab. Der Effekt war im Liquor stärker ausgeprägt als im Serum. Er wurde bei allen Probanden gefunden.

Diskussion

Die Gabe von L-Dopa verursachte in der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis eine Reihe von Veränderungen, die in zwei Gruppen einzuteilen sind: Veränderungen, die bei allen untersuchten Personen auftraten und damit eine allgemein für die verabreichte AS typische Reaktion anzeigen, und solche, die ausschließlich bei Patienten mit Parkinson-Syndromen auftraten.

Nach Verabreichung von L-Dopa stiegen bei allen Probanden im Serum und Liquor die Konzentrationen einiger AS—speziell Glutamin und Arg— sowie die der OES und der Glucose (Blut) stark an, worauf es nach etwa 3 Std zu einer Abnahme der Konzentrationen dieser Stoffe weit unter den Normalwert kam (Blutglucose pendelte auf Normalwert ein). Normalisierung erfolgte erst nach einigen Tagen. Dieses Ansteigen der Glutamin- und Arg-Konzentrationen deutet auf eine Erhöhung der Umsatzrate bzw. Abbaurate der übrigen AS hin, da Glutamin und Arg als wichtige Zwischenprodukte des Harnstoffcyclus anzusehen sind.

Es sei an dieser Stelle daran erinnert, daß im ZNS das während Hirnaktivität und Muskelarbeit gebildete NH_3 vornehmlich durch Glu gebunden und abtransportiert wird. Der erhöhte Glutaminanfall, der auch im Serum gemessen wurde (Abb. 3), ermöglicht natürlich auch eine gesteigerte Arg- bzw. Harnstoffsynthese. Ob allerdings das zur Arg-Bildung erforderliche Citrullin im ZNS selbst gebildet wird, oder, wie in der Niere, aus dem Blutstrom aufgenommen wird, ist noch nicht entschieden. Mit einer Erhöhung der Umsatzrate steht auch die temporäre Erhöhung der Glucose- bzw. OES-Konzentration im Blut im Einklang. Auffallend war ferner, daß die Aktivität der GPT in Serum und Liquor anstieg, die der GOT aber abnahm.

Bei extrapyramidalen Erkrankungen fanden wir nach Verabreichung von L-Dopa speziell im Liquor Konzentrationsänderungen einiger AS, die anders verliefen als bei Kontrollpersonen (Tabelle 2). Zunächst fällt auf, daß bei Parkinson-Patienten die Konzentrationen von Tyr oder Phe im Liquor auf etwa den doppelten Wert anstiegen; entsprechende Konzentrationsänderungen im Serum waren nicht nachweisbar. Aus diesem Umstand ist zu schließen, daß diese Reaktion spezifisch für das ZNS ist, zumal L-Tyr nur mit Hilfe eines spezifischen Transportmechanismus die

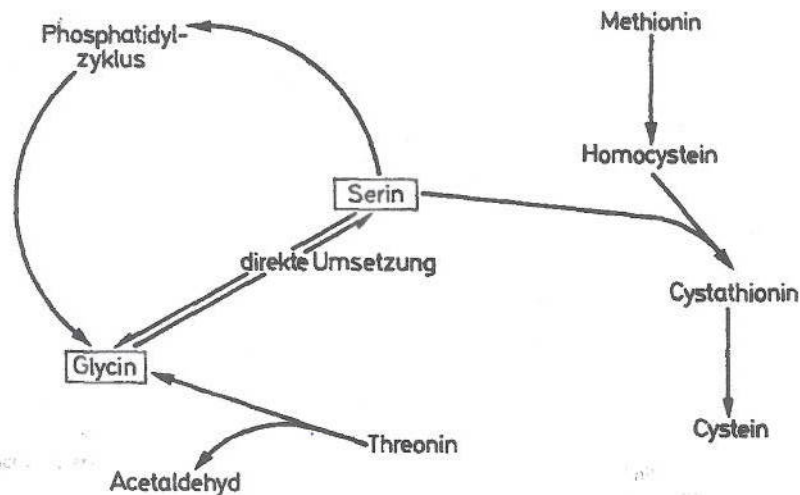
Tabelle 2. *Aminosäuren, deren Konzentrationsänderung im Liquor nach Verabreichung von L-Dopa bei Patienten mit Parkinson-Syndrom und Kontrollpersonen ohne extrapyramidale Symptomatik anders verläuft*

	Kontrollen	Parkinson-Syndrom
<i>Gly</i> (Abb. 6)	Konzentrationsanstieg, Maximum nach 6 Std	Konzentrationsabnahme auf Normalwerte, Normalisierung nach 2 Tagen
<i>Ser</i> (Abb. 6)	Konzentrationsabnahme, Normalisierung nach 2 Tagen	Dieselbe prozentuale Konzentrationsabnahme wie Kontrollen; Minimum entspricht den Normalwerten
<i>Tyr, Phe</i> (Abb. 5)	Keine Reaktion	Die Konzentration einer dieser AS steigt an; Konzentrationsmaximum (+80%) nach 12 Std; nach 3 Tagen Normalisierung
<i>Lys</i> (Abb. 5)	Keine Reaktion	Konzentrationsanstieg, der mindestens 72 Std erhalten bleibt

Hirnschrankensysteme passieren kann [37]. Da ein Konzentrationsanstieg aromatischer AS im Liquor außerdem nur bei extrapyramidal erkrankten Personen nachgewiesen werden konnte, weist dieser Effekt auf einen Enzymdefekt im Verlauf der Reaktionskette Phe → L-Dopa hin.

Der Mechanismus der Oxydation der aromatischen AS ist bereits weitgehend untersucht worden — eine der wichtigsten Reaktionen der Dopaminsynthese, der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, ist die Hydroxylierung des L-Tyr zu L-Dopa [38, 15, 39], die Cofaktoren der Tyrosinhydroxylase — wie auch der Phe-Hydroxylase — sind Tetrahydrofolsäure-Coenzyme [34, 30, 28]. Der Mechanismus der Störung der Dopaminsynthese beim Parkinson-Syndrom ist bis heute noch unbekannt.

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß bei extrapyramidalen Syndromen neben der Dysfunktion des Katecholaminstoffwechsels noch weitere Störungen biochemischer Natur vorliegen, die sich durch eine Abnahme der BTS- und Glu- bei gleichzeitiger Erhöhung der Ser-, Gly-, Thr-, Met- und Cys-Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis bemerkbar machen. Wenn man bedenkt, daß im ZNS Glucose nicht nur über den Citratcyclus, sondern auch über den für das ZNS typischen Nebenweg des Citratcyclus, den „Glu-Shunt“, abgebaut wird, könnte man die Abnahme der Glu- bzw. BTS-Konzentrationen als Ausdruck einer Störung des Kohlenhydratabbaues werten; für diese Ansicht spricht, daß bei experimentell induzierter Störung des Glucoseabbaues in vivo und in vitro stets eine Abnahme der Glu-Konzentration im ZNS gefunden wurde (s. z. B. [24]).



Schema. Überblick über die Stoffwechselzusammenhänge der AS der Ser-Gruppe

Die Tatsache, daß die Konzentrationen von Ser, Gly, Thr, Cys und Met gleichzeitig erhöht sind, ist nicht verwunderlich, weil diese fünf AS in engem stoffwechselmäßigen Zusammenhang stehen (s. Schema). Wir würden vorschlagen, diese AS unter dem Namen „Seringruppe“ zusammenzufassen. Von diesen AS sind es Ser, Gly und Cys, die im Verlauf des Stoffwechsels im Organismus selbst in ausreichender Menge synthetisiert werden können, während Thr und Met als essentielle AS anzusehen sind. Daher könnte eine Konzentrationsverschiebung dieser ganzen Gruppe von AS auf eine primäre Regulationsstörung des Stoffwechsels von Ser oder Gly beruhen. Ein Überangebot von Gly könnte dann dafür verantwortlich sein, daß der Abbau des Thr — vielleicht seine Spaltung in Gly und Acetaldehyd mit Hilfe einer B_6 -abhängigen Hydroxyaminosäurealdolase — ebenfalls gestört wird. Dieses Enzym wurde in Leber und Niere gefunden, ob es im ZNS ebenfalls vorliegt, ist bis jetzt nicht bekannt [9, 32, 29]. Ein vermehrter Anfall von Serin kann ferner zur Ursache für eine Erhöhung der Cys- und Met-Konzentration werden [33].

Nach Verabreichung von L-Dopa zeigte sich, daß diese Substanz sowohl in den Stoffwechsel der aromatischen AS als auch in den der AS der Ser-Gruppe eingreift.

1. Die Tyr- oder Phe-Konzentration steigt bei Parkinson-Patienten, nicht aber bei Kontrollpersonen. Dieser Effekt ist als Feedback-Hemmung der Dopa-Synthese zu werten. Diese Ansicht steht mit dem von UDENFRIEND u. Mitarb. [28] mitgeteilten Reaktionsmechanismus der Tyr-Oxydation in Einklang. Eine derartige Feedback-Hemmung wird auch durch andere Katecholaminderivate verursacht [34, 31].

2. Der Ser- und Gly-Spiegel sank bei Parkinson-Patienten, d. h., daß die Konzentrationen dieser AS im Liquor in den Bereich der Normalwerte

einspielten; bei Kontrollpersonen beobachteten wir hingegen eine Abnahme der Ser- bei gleichzeitiger Zunahme der Gly-Konzentration. Dieser Befund wirft die Frage auf, ob einer der beiden Synthesewege, die von Ser zu Gly führen, bzw. welcher (s. Schema) durch L-Dopa oder eines seiner Metaboliten beeinflusst wird. Außer den bereits genannten Effekten findet man beim Parkinson-Syndrom, nicht aber bei Kontrollpersonen, nach L-Dopa ein Ansteigen der Lys-Konzentration im Liquor (Tabelle 2).

Vergleicht man den zeitlichen Wechsel des Aminosäurespiegels bei Parkinson-Patienten nach L-Dopa-Gaben mit den klinischen Symptomen, so ergeben sich Parallelen. Während der Zeit, in der der AS-Gehalt des Liquor cerebrospinalis erhöht ist, zeigt sich eine deutliche Besserung im Befinden der Patienten (3—4 Std) bis zu einem Zeitpunkt, zu dem die AS-Konzentration auf den Ausgangswert abgenommen hat bzw. weiter absinkt (vgl. z. B. Abb. 1). Während der Periode der niedrigen AS-Konzentration klingt dann die klinische Wirkung allmählich aus.

Aus Tabelle 1 geht hervor, daß sowohl beim Parkinson-Syndrom als auch beim choreatischen Syndrom die gleichen Abweichungen der AS-Zusammensetzung im Liquor cerebrospinalis aufgefunden wurden. Aus diesem Grunde wollten wir untersuchen, wie sich die Liquorzusammensetzung beim Choreatiker nach L-Dopa-Gaben ändert. Tabelle 3 zeigt die Meßergebnisse, die wir nach i.v. Injektion von 50 mg L-Dopa an einen Chorea-Patienten erhalten haben. Besonders hervorzuheben sind folgende Befunde: Der Gesamtaminosäuregehalt stieg in Serum und Liquor an, im Liquor langsamer, aber prozentual wesentlich höher. Im einzelnen ist diese Konzentrationszunahme im Serum vor allem auf Glutamin, Arg, Lys und Gly zurückzuführen, in geringerem Ausmaß auf Ala und His; der Tyr-Spiegel war nur in der 1. Std erhöht. Im Liquor nahmen insbesondere die Konzentrationen von Glutamin, Arg, ferner Asp, Ser, Thr, Cys, Gly und Lys stark zu. Nach 4 Std war auch eine Erhöhung der Tyr- und Phe-Werte zu verzeichnen. Ketosäuren und Transaminasen blieben weitgehend konstant. Da L-Dopa eine Intensivierung der klinischen Symptome verursachte, mußte der Versuch nach 24 Std abgebrochen werden. Aus denselben Gründen sahen wir uns außerstande, den Versuch zu wiederholen.

Vergleicht man die Wirkung von L-Dopa bei Parkinson-Patienten und dem von uns getesteten Choreatiker, so sind deutliche Unterschiede zu verzeichnen, wobei wir uns dessen bewußt sind, daß ein Versuch keinen schlüssigen Beweis darstellt. Während beim Parkinson-Syndrom die an sich erhöhten Konzentrationen von Gly und Ser auf normale Durchschnittswerte abnahmen, erfolgte bei dem von uns untersuchten Chorea-Patienten eine weitere Zunahme des ohnedies schon erhöhten Liquorspiegels dieser AS. Beiden Syndromen gemeinsam war eine Konzentrationserhöhung der aromatischen AS.

Tabelle 3. Die Konzentrationsänderungen der AS in Serum und Liquor eines Chorea-tikers nach Verabreichung von 50 mg L-Dopa i.v. (Werte in mg% bzw. IE/ml).

	Serum Aus- gangs- wert	Stunden nach L-Dopa-Belastung			Liquor Aus- gangs- wert	Stunden nach L-Dopa-Belastung		
		1/2	4	24		1/2	4	24
Ges. AS	50,3	69,0	81,0	65,0	6,1	4,5	18,4	19,0
GOT	14,8 mE/ml	14,5 mE/ml	17,8 mE/ml	15,5 mE/ml	7,2 mE/ml	7,0 mE/ml	8,5 mE/ml	9,5 mE/ml
GPT	8,2 mE/ml	8,5 mE/ml	12,5 mE/ml	8,0 mE/ml	1,0 mE/ml	1,0 mE/ml	1,0 mE/ml	0,8 mE/ml
BTS	0,50	0,68	0,76	0,41	0,08	0,06	0,07	0,16
KGS	0,38	0,48	0,42	—	—	—	—	0,09
OES	—	0,55	0,83	1,11	0,10	0,10	0,08	0,10
Asp	—	—	—	—	0,10	0,07	0,63	1,13
Glu	1,14	1,08	1,40	1,10	—	—	—	—
Glu-NH ₂	3,8	5,2	10,5	8,4	1,90	1,74	5,21	3,53
Ser	1,5	1,6	1,8	—	0,62	—	0,52	1,11
Thr	1,8	3,3	1,8	1,5	0,18	0,25	0,90	1,47
Cys	—	—	—	—	0,10	0,12	0,62	0,48
Met	—	—	—	—	0,18	—	0,22	0,22
Gly	4,8	4,6	7,2	5,4	0,44	0,38	1,64	1,11
Ala	2,4	2,4	3,2	2,4	0,12	0,12	0,78	1,31
Val	1,4	—	1,8	1,3	0,31	—	0,28	0,48
Leu	2,9	4,9	—	3,3	0,20	—	0,21	0,22
ILeu	—	—	—	—	0,22	—	0,30	0,10
Phe	4,3	4,2	4,5	4,4	0,12	0,10	0,20	0,26
Tyr	4,2	5,7	3,6	4,8	0,18	0,18	0,57	0,34
Lys	4,0	4,6	11,2	4,2	0,40	0,44	0,96	1,58
His	1,5	1,2	2,1	1,8	0,10	0,10	0,53	1,34
Arg	0,6	0,3	1,4	4,8	0,35	0,30	2,13	1,43

Die Ergebnisse zeigen, wie komplex die Reaktion des Organismus auf Verabreichung von L-Dopa ist. Sie zeigen aber auch Wege — beispielsweise eine nähere Untersuchung der Synthese des L-Dopa und des Stoffwechsels von Ser —, die ein besseres Verständnis extrapyramidaler Erkrankungen, speziell des Parkinson-Syndroms, ermöglichen könnten.

Zusammenfassung

Es wurde untersucht, ob durch Verabreichung von L-Dopa, einer Substanz, die zur Therapie des Parkinson-Syndroms eingesetzt wird, die bei extrapyridinalen Syndromen aufgefundenen Abweichungen der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis korrigiert werden können. Zu

diesem Zweck erhielten 9 Parkinson-Patienten je 100 mg L-Dopa i.v. injiziert, 5 Kontrollpersonen je 50 mg.

Diese Substanz verursachte bei allen Probanden u. a. im Serum einen Konzentrationsanstieg von Glutamin, Arg und Oxalessigsäure, der 2 Std dauerte; dann sanken die Konzentrationen dieser Metabolite unter den Ausgangswert; nach 60 Std pendelte langsam der Normalwert ein. Im Liquor cerebrospinalis fiel der Glutamin-, Arg- und Oxalessigsäurespiegel nach 3 Std leicht ab, Normalisierung erfolgte am 4. Tag. Die Konzentration der KGS sowie die Aktivität der GPT nahmen im Liquor zu, die Aktivität der GOT nahm ab; am 2.—3. Tag stellten sich die Ausgangswerte wieder ein.

Bei Parkinson-Patienten, nicht aber bei Kontrollpersonen, nahmen nach Verabreichung von L-Dopa die pathologisch erhöhten Ser- und Gly-Konzentrationen im Liquor auf den Normalwert ab, während gleichzeitig die Konzentrationen von Phe oder Tyr anstiegen. Am 3. Tag waren diese Effekte wieder abgeklungen. Außerdem stieg nach L-Dopa-Gabe der Lys-Gehalt des Liquors. Die biochemisch-analytisch erfaßbaren Effekte dauerten genauso lange an wie die Beeinflussung des klinischen Bildes durch die verabreichte Substanz.

Die Untersuchungsergebnisse deuten darauf hin, daß bei extrapyramidalen Syndromen neben Veränderungen im Stoffwechsel der aromatischen AS eine Störung des Ser-Stoffwechsels vorliegt, deren Klärung einen weiteren Schritt zum Verständnis des Parkinson-Syndroms bilden dürfte.

Literatur

1. BAK, I. J., u. R. HASSLER: Wirkung von Iproniazid und L-Dopa auf die dense core vesicles in der Substantia nigra bei der Maus. *Naturwissenschaften* 54, 47 (1967).
2. BARBEAU, A.: Diskussion Int. Kongr. Neurol. Rom 1961.
3. —, G. F. MURPHY, and T. L. SOURKES: Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia. *Science* 133, 1706 (1961).
4. —, T. L. SOURKES et G. F. MURPHY: In: *Monoamines et Systeme Nerveuse Central*, Symp. Bel-Air, Genf 1961. Ed.: J. DE AJURIAGUERREA, Geneve. Paris: Masson 1962.
5. 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 (1961).
6. BERTLER, A., and E. ROSENGREN: On the distribution in brain of monoamines and of enzymes responsible for their formations. *Experiencia* (Basel) 15, 382 (1959).
7. BIRKMAYER, W., u. O. HORNYKIEWICZ: Der L-3,4-Dioxyphenylamin-(= DOPA-)Effekt bei der Parkinsonkrankheit. *Wien. klin. Wschr.* 73, 787 (1961).
8. — — Weitere experimentelle Untersuchungen über L-Dopa beim Parkinsonsyndrom und Reserpinparkinsonismus. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 206, 367 (1964).

9. BRAUNSTEIN, G., u. Y. VILLENKIA: Dokl. Acad. Nauk. SSSR, Otd. Biol. 66, 243 (1949).
10. BRUCK, J., F. GERSTENBRAND, H. GNAD, E. GRÜNDIG u. P. PROSENZ: Vergleichende biochemische Untersuchungen bei organischen Parkinsonsyndromen und medikamentösem Parkinsonoid. Psychiat. Neurol. (Basel) 151, 81 (1966).
11. — — — — — Über Veränderungen des Liquor cerebrospinalis beim choreatischen Syndrom. J. neurol. Sci. 5, 257 (1967).
12. — — — — —, E. GRÜNDIG u. R. TEUFELMAYR: Über Ergebnisse von Liquoranalysen beim Parkinsonsyndrom. Acta neuropath. (Berl.) 3, 638 (1964).
13. BRUNO, A., and S. C. BRUNO: Effects of l-Dopa on pharmacological Parkinsonismus. Acta psychiat. scand. 42, 264 (1966).
14. BRUYN, G. W., C. J. K. MINK, and J. F. CALJI: Biochemical studies in Huntington's chorea. Neurology (Minneapolis) 15, 455 (1965).
15. CORRODI, H.: Siehe sub 18, S. 115 ff.
16. DEGWITZ, R., u. W. WENZEL: Zur Klinik der extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger Behandlung mit Neuroleptika. Nervenarzt 38, 170 (1967).
17. EHRLINGER, H., u. O. HORNYKIEWICZ: Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. Klin. Wschr. 38, 1236 (1960).
18. FUXE, K., and N. E. ANDEN: Biochemistry and pharmacology of the basal ganglia, p. 123 ff. Ed.: E. COSTA, L. J. COTE, and M. D. YAHN. New York: Raven Press 1966.
19. GERSTENBRAND, F., u. K. PATEISKY: Über den L-Dopaeffekt auf motorische Störungen beim Parkinsonsyndrom. Eine elektromyographische Studie. Wien. Z. Nervenheilk. 20, 90 (1962).
20. — — — — — u. P. PROSENZ: Erfahrungen mit L-Dopa in der Therapie des Parkinsonismus. Psychiat. Neurol. (Basel) 146, 246 (1963).
21. GRÜNDIG, E.: Zur Bestimmung der Alpha-Ketosäuren in Körperflüssigkeiten und Geweben. Clin. chim. Acta 6, 331 (1961).
22. — — — — — Trennungsgang zur quantitativen Bestimmung von Keto- und Aminosäuren in kleinen Mengen des Liquor cerebrospinalis. Clin. chim. Acta 7, 498 (1962).
23. — — — — — Über die Aminosäurezusammensetzung des Liquor cerebrospinalis. Wien. klin. Wschr. 77, 247 (1965).
24. — — — — — Der Stoffwechsel der Aminosäuren im Zentralnervensystem. Wien. klin. Wschr. 78, 625 (1966).
25. — — — — — Enzymbestimmungen im Liquor bei extrapyramidalen Krankheitsbildern. Wien. Z. Nervenheilk. Suppl. 1, 144 (1966).
26. — — — — —, u. R. BRETSCHNEIDER: Die Glutaminsäurekonzentration im Liquor cerebralgeschädigter Kinder. Klin. Wschr. 38, 1046 (1960).
27. HORNYKIEWICZ, O.: Dopamine (3-Hydroxytyramine) and brain function. Pharmacol. Rev. 18, 925 (1966).
28. IKEDA, F., L. A. FAHLEN, and S. UDENFRIEND: A kinetic study of bovine adrenal tyrosine hydroxylase. J. biol. Chem. 241, 4452 (1966).
29. KARASEK, M. A., and D. M. GREENBERG: Studies on the properties of threonine aldolases. J. biol. Chem. 227, 191 (1957).
30. KAUFMANN, S.: In O. HAYASHI: Oxygenases, p. 129. New York: Academic Press 1962.
31. LEVITT, M., S. SPECTOR, A. SJOERDSMA, and S. UDENFRIEND: Elucidation of the rate-limiting step in norepinephrine biosynthesis in the perfused guinea pig heart. J. Pharmacol. exp. Ther. 148, 1 (1965).

32. LIU, S. C. C., and D. M. GREENBERG: Enzymes in human brain. *J. gen. Physiol.* 36, 181 (1954).
33. MEISTER, A.: *Biochemistry of the aminoacids*, 2nd Ed., Vol. II, p. 636f. New York-London: Academic Press 1965.
34. NAGATSU, T., M. LEVITT, and S. UDENFRIEND: Tyrosine hydroxylase. *J. biol. Chem.* 239, 2910 (1964).
35. PANTLITSCHKO, M., u. E. GRÜNDIG: Über die Aminosäurezusammensetzung von trypsinresistenten Phosphopeptonen aus Alpha-Casein. *Mh. Chemie* 89, 274 (1958).
36. SANO, I. T., Y. GAMO, K. KAKIMOTO, M. TANIGUCHI, R. TAKESADA, and K. NISHINUMA: Distribution of catechol compounds in human brain. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* 32, 586 (1959).
37. UDENFRIEND, S.: Factors in amino acid metabolism which can influence the central nervous system. *Amer. J. clin. Nutr.* 12, 287 (1963).
38. — Siehe sub 18, S. 102ff.
39. —, ZALTSMANN, R. P. NIRENBERG, J. R. GORDON, and S. SPECTOR: Evaluation of the biochemical effects produced in vivo by inhibitors of the three enzymes involved in norepinephrine biosynthesis. *Molec. Pharmacology* 2, 95 (1966).

Univ. Doz. Dr. F. GERSTENBRAND
Psychiatrisch-Neurologische
Universitätsklinik Wien
A-1090 Wien IX, Spitalgasse 23