

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

II. Veränderungen der Liquorzusammensetzung bei Parkinson-
und Chorea-Patienten nach Verabreichung von α -Methyldopa

E. GRÜNDIG, F. GERSTENBRAND, J. BRUCK, H. GNAD, P. PROSENZ,
und M. SIMANYI

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

Eingegangen am 31. Juli 1968/14. Januar 1969

* Wir danken der Fa. Bayer, Leverkusen, für die Gewährung eines Forschungs-
stipendiums, das uns die Durchführung der Arbeit erleichterte.

*The Effect of the Administration of Amino Acids,
Especially of L-Dopa and α -Methyl-dopa,
on the Composition of Cerebrospinal Fluid in Extrapyramidal Syndromes
II. Alterations of Cerebrospinal Fluid in Patients with Parkinson's Disease and Chorea
Following the Administration of α -Methyl-dopa*

Summary. 1. Changes in the pattern of cerebrospinal fluid and serum with regard to amino acids and keto acids brought about by the administration of α -methyl-dopa were identical in patients with either Parkinson's disease or chorea. A biochemical differentiation of the two syndromes on the basis of changes produced by this compound does not appear to be possible.

2. In comparing the effect of L-valine and α -methyl-dopa it was found that both agents alter the amino acid pattern of serum in a comparable way while affecting that of cerebrospinal fluid in different ways.

In der ersten Mitteilung der Reihe [18] wurde über biochemische Veränderungen berichtet, die nach Verabreichung von L-Dopa an Parkinson-Patienten im Liquor cerebrospinalis nachweisbar waren. Es zeigte sich, daß neben einer Reihe von Effekten, die auch bei Kontrollpersonen in Erscheinung traten, bei Patienten mit Parkinson-Syndrom (Paralysis agitata, postencephalitische Parkinsonismus) für diese Erkrankung typische Veränderungen der Liquorzusammensetzung stattfanden. Es erfolgte ein Ansteigen der Tyrosin- oder der Phenylalaninkonzentrationen bei gleich-

zeitiger Normalisierung des pathologisch erhöhten Ser- und Gly-Spiegels, Effekte, die parallel mit der Besserung der klinischen Erscheinungsbilder auftraten.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob auch α -Methyl-dopa, das zur Therapie des choreatischen Syndromes vorgeschlagen wird, für dieses Syndrom charakteristische Änderungen der Liquorzusammensetzung verursacht. Außerdem war von Interesse, ob solche Veränderungen bei den klinisch mit konträrer Symptomatik verlaufenden extrapyramidalen Syndromen — Parkinsonismus und choreatisches Syndrom — gleichsinnig verlaufen oder nicht.

Methodik

4 Patienten mit Chorea-Huntington sowie 4 Parkinson-Patienten wurde Venenblut und Lumbaliquor abgenommen, hierauf erhielten sie je 50 mg α -Methyl-dopa injiziert. Zwischen 30 min und 48 Std p.i. erfolgten weitere Blut- und Liquorabnahmen. Es wurden folgende Analysen durchgeführt: Bestimmung der Summe der AS sowie von Asp, Glu, Glutamin, Ser, Thr, Cys-Cystin, Met, Gly, Ala, Val, Leu, Ileu, Phe, Tyr, Arg, Lys und His; Messung der Konzentrationen von Glucose, BTS, KGS und OES; Aktivitätsbestimmung von GOT und GPT. Die Methodik wurde in früheren Arbeiten beschrieben [18, 26, 15, 16]. Die Messung der Glucosekonzentrationen erfolgte enzymatisch mit Hilfe der Testpackungen der Fa. Boehringer, Mannheim.

Ergebnisse

Aminosäuren. Nach Injektion von α -Methyl-dopa reagierten Parkinson- und Chorea-Patienten gleich (Abb. 1). Nach einem geringfügigen Abfall der Gesamtaminosäurekonzentration im Liquor, den wir im Serum nicht beobachtet haben — möglicherweise erfolgte die Blutabnahme zu spät —, kam es zu einem Anstieg des AS-Spiegels in Liquor und Serum, der 48 Std

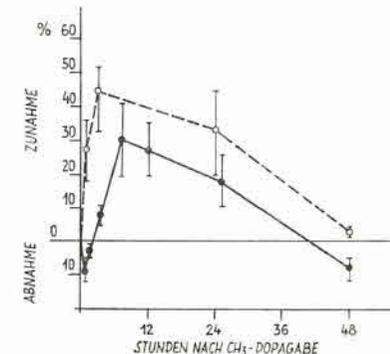


Abb. 1. Die prozentuale Änderung der Gesamtaminosäurekonzentration in Serum und Liquor von 4 Parkinson- und 4 Chorea-Patienten nach i.v. Verabreichung von α -Methyl-dopa. \circ - - - \circ Serum; \bullet - - \bullet Liquor. Die Länge der Senkrechten durch die Punkte zeigt in allen Abbildungen die Streubreite der Werte an

Tabelle. Übersicht über die Konzentrationsänderung von Aminosäuren und einigen Metaboliten in Serum und Liquor cerebrospinalis, ausgelöst durch α -Methyl dopa, bei Patienten mit extrapyramidalen Syndromen

	Parkinson-Syndrom	Choreatisches Syndrom
1 Aminosäuren, deren Konzentration sich in gleicher Weise ändert (Abb. 1)	<i>Serum:</i> Arg, Glutamin, Ser, Tyr, Lys. Konzentrationsanstieg; nach 48 Std Normalisierung <i>Liquor:</i> Arg, Glutamin, Ala, Ser, Cys, Thr, Tyr. Konzentrationsabnahme bis zu 3 Std; dann Ansteigen bis 24 Std; Normalisierung nach 48 Std	<i>Serum:</i> Arg, Glutamin, Glu, Gly, Ala, Ser, Thr, Val, Tyr wie beim Parkinson-Syndrom <i>Liquor:</i> Arg, Glutamin, Ala, Ser, Cys, Thr (Gly, Tyr) wie beim Parkinson-Syndrom
2 Aminosäuren, bei denen keine Konzentrationsänderung aufgefunden werden konnte	<i>Serum:</i> Asp, Glu, Gly, Met, Val, Phe (Ala, Thr, Leu, ILeu) <i>Liquor:</i> Asp, Glu, Gly, Met, Val, Phe (Leu, ILeu, Lys)	<i>Serum:</i> Asp, Met, Val, Lys (Phe) <i>Liquor:</i> Asp, Glu, Met, Val (Phe, Tyr, Lys)
3 α -Ketosäuren BTS, KGS, OES	<i>Serum:</i> — <i>Liquor:</i> — <i>BTS:</i> Konzentrationsanstieg; nach 12 Std Erreichen des normalen Serumwertes; Normalisierung am 2. Tag <i>KGS:</i> Konzentrationsanstieg bis zum Serumwert; Normalisierung am 2. Tag <i>OES:</i> Konzentrationsabnahme; Normalisierung nach 12 Std	<i>Serum:</i> — <i>Liquor:</i> wie beim Parkinson-Syndrom
4 Transaminasen GOT, GPT	<i>Serum:</i> — <i>Liquor:</i> — <i>GOT:</i> keine Reaktion <i>GPT:</i> 6 Std dauernder Anstieg bis zu 50%	<i>Serum:</i> — <i>Liquor:</i> wie beim Parkinson-Syndrom

(In Klammern stehen jene AS, bei denen nicht mit Sicherheit ausgesagt werden kann, ob eine Konzentrationsänderung erfolgt ist oder nicht, da die gefundenen Werte zu knapp an der Toleranzgrenze der Bestimmung liegen.)

dauerte. Der Effekt war im Serum stärker als im Liquor. An diesen Konzentrationsschwankungen waren im Serum bei Parkinson-Patienten vor allem Arg, Glutamin, Ser, Tyr und Lys beteiligt, bei den von uns getesteten Choreatikern außerdem noch Gly, Ala und Val (wie auch aus der Tabelle hervorgeht). Im Liquor waren diese Konzentrationsverschiebungen bei den Parkinson-Patienten durch Arg, Glutamin, Ala, Ser, Thr, Cys

und Tyr verursacht, bei den Choreatikern außerdem durch Gly. Diese Unterschiede scheinen uns aber nicht signifikant zu sein, da es sich nur um graduelle Differenzen handelt und die biologische Streubreite groß ist.

Ketosäuren. Über den Einfluß von α -Methyl dopa auf den Ketosäurespiegel im Serum können wir keine umfassende Aussage machen, da wir zu wenig Bestimmungen durchgeführt haben. Bei einem unserer Choreapatienten, der bei der ersten Blutabnahme erhöhte BTS-Werte hatte (1,28 mg%), waren nach α -Methyl dopagaben alle weiteren BTS-Werte normal, während gleichzeitig ein Anstieg der KGS von zu niedrigen auf Normalwerte erfolgte. Im Liquor war die BTS-Konzentration bei Choreapatienten schon nach 30 min stark erhöht, nach 4 Std erreichte sie den zweieinhalbfachen Wert, nach 7 Std den doppelten, nach 12 Std den zweieinhalbfachen (und erreichte damit den gleichen Wert wie im Serum). Der BTS-Gehalt sank dann innerhalb des 2. Tages auf den Ausgangswert ab. Ebenso stieg bei allen Probanden die KGS im Liquor an (+ 100%), ohne jedoch den Serumwert zu erreichen. Normalisierung erfolgte zur selben Zeit wie bei der BTS. Für OES verzeichneten wir eine Konzentrationsabnahme (— 45%), die nach 24 Std nicht mehr nachweisbar war.

Transaminasen. Eine Änderung der Aktivität der GOT nach α -Methyl dopagaben konnten wir weder im Serum noch im Liquor mit Sicherheit feststellen. Möglicherweise erfolgte eine sehr kurzfristige, maximal 6 Std anhaltende Aktivitätszunahme; eine solche konnte für GPT im Liquor mit Sicherheit nachgewiesen werden (+ 60%). Ein Unterschied zwischen Choreapatienten und Parkinson-Patienten wurde nicht gefunden.

Diskussion

α -Methyl dopa hat mehrfach Beachtung als Therapeutikum gefunden. Auf Grund seiner sedierenden Wirkung wurde es mit Erfolg [5] zur Behandlung der Hyperkinesen bei Choreapatienten eingesetzt. Dieser Effekt kann so weit führen, daß akinetische Symptome, entsprechend einem reversiblen Parkinson-Syndrom, auftreten können [36]. Außerdem zeigt α -Methyl dopa eine starke hypotensive Wirkung [9, 24, 10], so daß es zur Behandlung von Hypertensionen verschiedenen Ursprungs herangezogen wurde.

Obwohl über die Wirkung dieser Substanz auf den Stoffwechsel — speziell der Katecholamine und des Serotonins — zahlreiche Arbeiten vorliegen, konnte der Wirkungsmechanismus bis heute nicht befriedigend erklärt werden. Die wichtigsten Befunde seien kurz zusammengefaßt: In zahlreichen tierischen Geweben, u. a. Gehirn und Herz, erfolgt eine Freisetzung von Katecholaminen und Serotonin aus ihren Speichern [24, 33, 35, 7, 22, 28, 23, 21]. Gleichzeitig reichern sich die Methylanaloga der

Katecholamine in den Speichern an [10, 7, 11, 31, 25]; sie wirken dann als „falsche Transmitter“, wie es etwa von den β -hydroxylierten Phenyl-äthylderivaten der Katecholamine bereits länger bekannt ist: Tierexperimente zeigten, daß trotz eines Noradrenalinmangels als Folge der Verabreichung von α -Methyldopa die Stimulierung der sympathischen Nerven nicht beeinflußt wird [10, 25, 12, 34]. α -Methyldopa wirkt ferner als Hemmstoff von Aminosäuredecarboxylasen wie Dopadecarboxylasen [23, 8, 32, 20, 1], 5-Hydroxytryptophandecarboxylasen [37, 13, 27], His-, Phe-, Tyr- und Try-Decarboxylasen [23, 13, 38, 39, 41]. Ebenso hemmt es zahlreiche Hydroxylasen, wie Try-Hydroxylasen [30, 6] und Phe- und Tyr-Hydroxylasen [6, 29].

Diese Effekte allein erklären aber die blutdrucksenkende Wirkung nicht, denn, wäre diese allein auf die Beeinflussung des Katecholaminstoffwechsels zurückzuführen, müßten stärkere Hemmstoffe der Decarboxylasen oder Hydroxylasen auch hypotensiv wirken, was aber nicht der Fall ist. Außerdem währt der verminderte Noradrenalinegehalt in den Geweben wesentlich länger als die Hemmung der Decarboxylasen und die blutdrucksenkende Wirkung [14].

Wie aus den Ergebnissen unserer Untersuchungen zu entnehmen ist (Tabelle), verursachte α -Methyldopa ferner eine Änderung der Zusammensetzung von Serum und Liquor cerebrospinalis; diese war bei Chorea- und Parkinson-Patienten gleich. Die Richtung dieser Änderungen läßt vermuten, daß eine Stress-Situation vorliegt, die wahrscheinlich durch eine Ausschüttung gespeicherter Katecholamine verursacht wird: eine Mobilisierung von Glykogen, ausgedrückt durch ein Ansteigen des Blutzuckerspiegels; eine Beschleunigung des Glucoseabbaues, was ein Ansteigen der Konzentrationen von BTS und KGS bei gleichzeitig erhöhtem Bedarf von OES zur Folge hat; schließlich eine Intensivierung des Umsatzes von Aminosäuren, die sich am deutlichsten durch das Ansteigen der Konzentrationen der Metaboliten des Harnstoffcyclus — Arg und Glutamin — manifestiert.

Auf Grund der beschriebenen Effekte ist es nicht verwunderlich, daß beide Patientengruppen auch klinisch im gleichen Sinne auf α -Methyldopa reagieren, nämlich mit Abnahme der Hyperkinesen bei Choreatikern, die natürlich als Besserung ihres Zustandes zu bewerten ist, bzw. mit Verschlechterung vor allem der Akinese bei Parkinson-Patienten.

Es sollte nun geprüft werden, ob die nach α -Methyldopa registrierte Aktivierung des Glucose- und Aminosäurestoffwechsels für diese Substanz spezifisch ist, oder ob andere Aminosäuren ähnliche Wirkungen hervorrufen. Deshalb erhielten zwei Kontrollpersonen ohne extrapyramidale Erkrankungen, deren Blut- und Liquorbild normal war, je 80 mg L-Valin i.v. injiziert. Nach 30 min und 20 Std wurden abermals Blut und Liquor zur Untersuchung abgenommen.

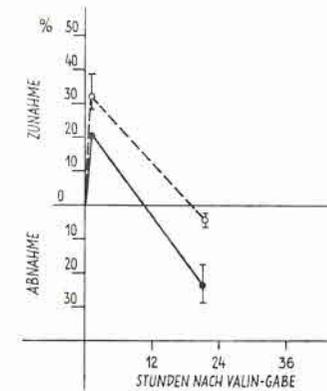


Abb. 2. Die prozentuale Änderung der Gesamtaminosäurekonzentration in Serum und Liquor von 2 Kontrollpersonen nach i.v. Verabreichung von L-Valin. ○---○ Serum; ●—● Liquor

Abb. 2 zeigt die prozentuale Änderung der Gesamtaminosäurekonzentration in Serum und Liquor der beiden Probanden. Im Serum stiegen die Konzentrationen von Arg, Glutamin, Asp, Ala, Ser, Thr, Phe, His und Lys, im Liquor interessanterweise nur Asp (+70%), Ser und Ala, gleichzeitig erfolgte im Serum eine Konzentrationsabnahme von Gly, im Liquor von Thr. Nicht verändert wurden die Konzentrationen von Glu, Cys, Met und Tyr im Serum sowie von Glu, Glutamin, Arg, Lys, His, Leu, ILeu, Phe, Tyr, Cys und Met im Liquor. Bei einer Versuchsperson war die L-Valinkonzentration von 0,36 mg% nach Gabe von 80 mg nach 30 min auf 0,60 mg angestiegen. Unter der Annahme, daß etwa 5 l Blut vorhanden waren, wurde somit die injizierte Menge wiedergefunden. Nach 20 Std betrug die Valinkonzentration immer noch 0,62 mg%; ein Übertritt in den Liquor erfolgte nicht, die Liquorkonzentration blieb unverändert [40]. Die Ketosäurespiegel — BTS, KGS, OES — wurden im Liquor ebenso verändert wie durch α -Methyldopa, jedoch nahm die Aktivität der Transaminasen GOT und GPT im Liquor zu, während sie im Serum unverändert blieben; es nahm aber auch, wie oben erwähnt, die Konzentration von Asp und Ala, den Endprodukten der Transaminierung, zu. Das zeigt, daß nach α -Methyldopa bzw. L-Valingaben verschiedene Regulationsmechanismen wirksam wurden: im ersten Fall Aktivierung des Harnstoffcyclus — im letzteren der transaminierenden Systeme.

Da die von uns injizierten Aminosäuren — L-Dopa [18], α -Methyldopa, Val und Glu [91], gleichgültig, ob ihnen eine zentralnervöse Wirkung zuzuschreiben ist oder nicht — die Konzentrationen der Keto- und Aminosäuren in Serum und Liquor, d. h. Kohlenhydrat- und AS-Stoffwechsel stark beeinflussen, wurde auch die Änderung der Glucosekonzentration nach

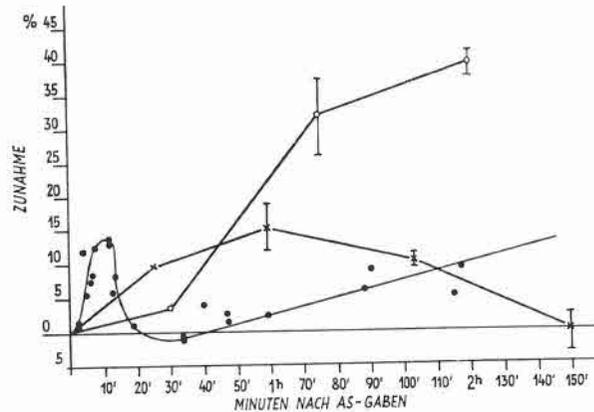


Abb. 3. Die prozentuale Änderung der Glucosekonzentration im Blut nach i.v. Verabreichung von L-Dopa, α -Methyl-dopa und L-Glutaminsäure. x—x L-Dopa, 2 Parkinson-Patienten; O—O α -Methyl-dopa, je 1 Parkinson- und 1 Chorea-Patient; ●—● L-Glutaminsäure, 3 gesunde Kontrollpersonen, alle Werte

AS-Gaben näher untersucht: Abb. 3 zeigt die prozentuale Änderung des Blutzuckerspiegels nach Belastung mit L-Dopa, α -Methyl-dopa und L-Glutaminsäure [19]. Der durch L-Dopa induzierte Anstieg des Blutzuckerspiegels war nach 2½ Std zu Ende. Die durch α -Methyl-dopa ausgelöste Zunahme der Blutglucose trat etwas später ein, war wesentlich eindrucksvoller und hielt auch länger an. Im Vergleich dazu zeigte L-Glutaminsäure nur einen geringeren Effekt; Anstieg der Konzentrationen der Blutglucose nach 10 min, gefolgt von einem leichten Abfall und einem Wiederanstieg, der — was aus dem Diagramm nicht hervorgeht — erst nach 48 Std abgeklungen war. Aus diesen Ergebnissen geht ebenfalls hervor, daß die von uns ausgewählten Aminosäuren an verschiedenen Stellen in den Stoffwechsel eingreifen oder zumindest quantitative Differenzen bestehen und eine Verallgemeinerung nicht möglich ist.

Zum Abschluß seien die in dieser Versuchsreihe erhaltenen Ergebnisse kritisch betrachtet: extrapyramidale Syndrome, speziell das Parkinson-Syndrom — unabhängig von seiner Genese — und das choreatische Syndrom sind von den gleichen Veränderungen der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis begleitet: der Glutaminsäurespiegel ist außerordentlich niedrig, desgleichen der Brenztraubensäuregehalt, dafür weisen die Konzentrationen der Aminosäuren Gly, Ser, Cys, Met und Thr erhöhte Werte auf [4, 17, 2, 3]. Dieser Umstand könnte zur Annahme verleiten, daß es sich dabei um eine unspezifische Begleiterscheinung handelt, die mit den Grundstörungen der genannten Erkrankungen nicht in wesentlichem Zusammenhang steht. Da bekannt ist, daß zumindest beim Parkinson-Syndrom u. a. eine Störung des Dopaminstoffwechsels vor-

liegt, versucht man diese Störung durch Verabreichung von L-Dopa zu kompensieren. Parallel mit einer klinischen Besserung des Zustandes der Patienten erfolgte eine Normalisierung des Gly- und Ser-Spiegels im Liquor, bei gleichzeitigem Anstau der Precursorsubstanzen Phe oder Tyr [18]. Beim Patienten mit einer Chorea Huntington verursachte L-Dopa neben einer Verschlechterung des klinischen Bildes eine weitere Verzerrung des Aminosäurespektrums des Liquors. Dieser Umstand legt die Vermutung nahe, daß die Störung der Dopaminsynthese und des Stoffwechsels des Gly bzw. Ser eine gemeinsame Ursache haben könnte, die naturgemäß bei beiden Syndromen verschieden sein muß. Wir hatten nun gehofft, daß auch α -Methyl-dopa bei Parkinson- und Chorea-Patienten den Aminosäurestoffwechsel im ZNS auf verschiedene Weise beeinflusst, um so weitere Schlüsse auf die biochemische Natur dieser Erkrankungen ziehen zu können. Wie die vorliegende Arbeit zeigt, ist dies nicht der Fall; eine weitere Differenzierung beider Syndrome mit Hilfe von α -Methyl-dopa ist nicht möglich.

Zusammenfassung

1. Verabreichung von α -Methyl-dopa führt bei Parkinson- und Chorea-Patienten zu gleichen Veränderungen der Amino- und Ketosäurezusammensetzung von Liquor cerebrospinalis und Serum. Eine biochemische Differenzierung beider Syndrome auf Grund der durch diese Substanz erzielbaren Stoffwechselveränderungen erscheint nicht möglich.

2. Ein Vergleich der Wirkung von L-Valin und α -Methyl-dopa zeigt, daß beide Stoffe die Aminosäurezusammensetzung des Serums in vergleichbarer Weise verändern, das Aminosäurespektrum des Liquor cerebrospinalis jedoch von beiden Aminosäuren auf verschiedene Weise beeinflusst wird.

Literatur

1. AWAPARA, J., R. P. SANDMANN, and C. HANKY: Activation of Dopadecarboxylase by pyridoxalphosphate. Arch. Biochem. **98**, 520 (1962).
2. 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).
3. — — — — — Über Veränderungen des Liquor cerebrospinalis beim choreatischen Syndrom. J. neurol. Sci. **5**, 257 (1967).
4. — — — — —, E. GRÜNDIG u. R. TEUFFLMAYR: Über Ergebnisse von Liquoranalysen beim Parkinsonsyndrom. Acta neuropath. (Berl.) **3**, 638 (1964).
5. — — — — — u. P. PROSENZ: Klinische Erfahrungen mit L-Alpha-Methyl-Dopa in der Behandlung extrapyramidaler Hyperkinesen. Praxis **49**, 1517 (1963).
6. BURKARDT, W. P., R. F. GEY, and A. PLETSCHER: Inhibition of the hydroxylation of tryptophan and phenylalanine by Alpha-Methyl-dopa and similar compounds. Life Sci. **3**, 27 (1964).
7. CARLSSON, A., and M. LINDQUIST: In vivo decarboxylation of Alpha-Methyl-dopa and Alpha-Methylmetatyrosine. Acta physiol. scand. **54**, 87 (1962).

8. CHRUSCIEL, T. L.: Interaction between Alpha-Methyl-dopa and Dopadecarboxylase. *Int. J. Neuropharmac.* **1**, 137 (1962).
9. DAVID, N. A.: New antihypertensive drugs. *Curr. ther. Res.* **5**, 93 (1963).
10. DAVIES, B. N.: Alpha-Methyldihydroxyphenylalanine and release of Noradrenaline. *Nature (Lond.)* **210**, 957 (1966).
11. DAY, M. D., and J. M. RAND: A hypothesis for the mode of action of Alpha-Methyl-dopa in relieving hypertension. *J. Pharm. Pharmacol.* **15**, 221 (1963).
12. — — Some observations on the pharmacology of Alpha-Methyl-dopa. *Brit. J. Pharmacol.* **22**, 72 (1964).
13. ERSPAMER, V., A. G. LÖSSER, C. PASINI, and M. STOPPANI: In vitro decarboxylation of tryptophans by mammalian decarboxylase. *Nature (Lond.)* **189**, 483 (1961).
14. GILLESPIE, L., J. A. OATES, J. R. CROUT, and A. SJOERDSMA: Clinical and chemical studies with Alpha-Methyl-dopa in patients with hypertension. *Circulation* **25**, 281 (1962).
15. GRÜNDIG, E.: Zur Bestimmung der Alpha-Ketosäuren in Körperflüssigkeiten und Geweben. *Clin. chim. Acta* **6**, 331 (1961).
16. — Trennungsgang zur quantitativen Bestimmung von Keto- und Aminosäuren in kleinen Mengen des Liquor cerebrospinalis. *Clin. chim. Acta* **7**, 498 (1962).
17. — Über die Aminosäurezusammensetzung des Liquor cerebrospinalis. *Wien. klin. Wschr.* **77**, 247 (1965).
18. — F. GERSTENBRAND, J. BRUCK, H. GNAD, P. PROSENZ u. R. TEUFELMAYR: Der Einfluß der Verabreichung von Aminosäuren, speziell von L-Dopa und Alphamethyl-Dopa, auf die Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis bei extrapyramidalen Syndromen. I. Veränderungen der Liquorzusammensetzung nach L-Dopa-Gaben bei Parkinsonpatienten und Gesunden. I. *Mittlg. Dtsch. Z. Nervenheilk.* **196**, 236 (1969).
19. —, F. SALVENMOSER u. R. BRETSCHNEIDER: Über den Einfluß der Glutaminsäure auf den Stoffwechsel speziell des Zentralnervensystems. *Z. ges. exp. Med.* **137**, 94 (1963).
20. HAGEN, P.: Observations on the substrate specificity of Dopadecarboxylase from ox adrenal medulla, human pheochromocytoma and human argentaffinoma. *Brit. J. Pharmacol.* **18**, 175 (1962).
21. HESS, S. M., R. H. CONNAMACHER, M. OZAKI, and S. UDENFRIEND: The effects of Alpha-Methyl-dopa and Alpha-Methylmetatyrosine on the metabolism of Norepinephrine and Serotonin in vivo. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **134**, 129 (1961).
22. — —, and S. UDENFRIEND: Effect of Alpha-Methyl-Aminoacids on Catecholamines and Serotonin. *Fed. Proc.* **20**, 344 (1961).
23. LOVENBERG, W., H. WEISSBACH, and S. UDENFRIEND: Aromatic L-aminoacid-decarboxylase. *J. biol. Chem.* **237**, 89 (1962).
24. MAITRE, L., M. MEYER, R. R. HEDWALL u. H. BRÜNNER: Veränderungen des Katecholamingehaltes im Herzmuskel und Gehirn von Ratten nach Behandlung mit alphamethylischen Katecholaminanalogen. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* **255**, 41 (1966).
25. MUSACCHIO, J. M., J. E. FISCHER, and L. J. KOPIN: Subcellular distribution and release by sympathetic nervestimulation of dopamine and Alpha-Methyl-dopamine. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **152**, 51 (1966).
26. PANTLITSCHKO, M., u. E. GRÜNDIG: Über die Aminosäurezusammensetzung von trypsinresistenten Phosphopeptonen aus Alpha-Casein. *Mh. Chemie* **89**, 274 (1958).

27. PLETSCHER, A., and R. F. GEY: Assay of 5-hydroxytryptophan decarboxylation in intact brain. *Nature (Lond.)* **190**, 918 (1961).
28. PORTER, C. C., J. A. TOTARO, and C. M. LEIBY: Some biochemical effects of Alpha-Methyl-3-4-dihydroxyphenylalanine and related compounds in mice. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **134**, 139 (1961).
29. ROSS, S. B., and Ö. HALJASMAA: Inhibitors of the enzymatic hydroxylation of phenylalanine and tryptophane by rat liver extract in vitro. *Life Sci.* **3**, 579 (1964).
30. — —, and B. WERDINIUS: The effect of Alpha-Methyl-dopa on the metabolism of 5-hydroxytryptamine in brain. *Life Sci.* **2**, 92 (1962).
31. ROSSUM, J. M. VAN, and J. A. TH. M. HURKMANS: Reversal of the effect of Alpha-Methyl-dopa by Monoaminoxidaseinhibitoren. *J. Pharm. Pharmacol.* **15**, 493 (1963).
32. SHARMAN, D. J., and S. E. SMITH: The effect of Alpha-Methyl-dopa on the metabolism of 5-hydroxytryptamine in ratbrain. *J. Neurochem.* **9**, 403 (1962).
33. SJOERDSMA, A.: The effect of Alpha-Methyl-Dopa on the content of Noradrenaline in brain tissue. *Curr. ther. Res.* **2**, 247 (1960).
34. SMITH, C. B.: The role of monoaminoxidase in the intraneuronal metabolism of norepinephrine released by indirectly-acting sympathomimetic amines or by adrenergic nerve stimulation. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **151**, 207 (1966).
35. SOURKES, L. T., G. F. MURPHY, B. CHAVEZ, and M. ZELINSKA: The action of some Alpha-Methyl- and other Aminoacids on cerebral Catecholamines. *J. Neurochem.* **8**, 109 (1961).
36. STRANG, R. R.: Drug-induced akinetic syndroms. *Canad. med. Ass. J.* **95**, 928 (1966).
37. UDENFRIEND, S., W. M. LOVENBERG, and H. WEISSBACH: Enzymatic decarboxylation of Alpha-Methylaminoacids. *Fed. Proc.* **19**, 7 (1960).
38. WERLE, E.: Hemmung der Histidin-Decarboxylase durch Alpha-Methyl-dopa. *Naturwissenschaften* **48**, 54 (1961).
39. — —, u. D. AURES: Über die Reinigung und Spezifität der Dopadecarboxylase. *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* **316**, 45 (1959).
40. WIECHERT, P.: Über den Einfluß von Aminosäuren auf die Permeabilität der Blut-Liquorschranke. *Acta biol. med. germ.* **10**, 305 (1963).
41. YUWILER, A., E. GELLER, and S. EIDUSON: Studies on 5-hydroxytryptophan-decarboxylase, I and II. *Arch. Biochem.* **80**, 162 (1959); **89**, 143 (1960).

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