

Sonderdruck aus

Wiener klinische Wochenschrift

87 (23), 799—803 (1975)

Schriftleiter: O. Kraupp und E. Deutsch
Springer-Verlag Wien · New York

Der Verlag behält sich das ausschließliche Copyright für alle in der
„Wiener klinischen Wochenschrift“ veröffentlichten Beiträge vor

Aus dem Medizinisch-Chemischen Institut
(Vorstand: Prof. Dr. E. Kaiser)
der Universität Wien
und dem Neurologischen Krankenhaus
der Stadt Wien — Rosenhügel
(Vorstand: Prof. Dr. F. Gerstenbrand)

**Über die Aktivität der Aminotransferasen
in Serum und Liquor cerebrospinalis
bei neurologischen Erkrankungen***

Von J. Weiss, Else Gründig und F. Gerstenbrand

Mit 1 Abbildung

The Activity of Aminotransferases in Serum and Cerebrospinal Fluid in Neurological Diseases

Summary. The activities of the aminotransferases, GOT and GPT, were determined in the serum and cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease, Huntington's chorea, Wilson's disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Friedreich's ataxia, phenylketonuria, and head injuries.

1. In patients with Huntington's chorea the activity of SGOT was lower than in controls ($P = 0.02$), in Friedreich's ataxia LGPT activity was decreased ($P < 0.001$); in patients suffering from ALS SGOT ($P = 0.005$), SGPT ($P < 0.001$) and LGOT ($P < 0.001$) activities were increased.

* Die Liquores stammten von Patienten der Neurologischen Universitätsklinik, Wien, der Psychiatrischen Universitätsklinik, Wien, und der Universitäts-Kinderklinik, Wien. Den Vorständen und Mitarbeitern der Kliniken sei für ihr Entgegenkommen der herzlichste Dank ausgesprochen.

2. Long-term treatment of Parkinson's disease and Wilson's disease with L-dopa resulted in an increase in SGOT, LGOT, and SGPT activity over approximately 2 months, with subsequent normalization of these enzyme activities in spite of continued therapy. Guanidine treatment led to an increase in aminotransferase activities in patients with ALS. Penicillamine caused a decrease in SGOT and SGPT activities in Wilson's disease.

These results illustrate the necessity of taking therapeutic measures into account in the interpretation of data on aminotransferase activities.

Key words: Aminotransferases, serum, CSF, neurological, diseases, activity following specific treatment.

Zusammenfassung. Es wird über die Aktivitäten der Aminotransferasen GOT und GPT in Serum und Liquor cerebrospinalis von Patienten mit Paralysis agitans, Chorea Huntington, M. Wilson, ALS, Friedreichscher Ataxie, Phenylketonurie und Schädel-Hirn-Trauma berichtet.

1. Bei der Gruppe der Chorea-Huntington-Patienten war die Aktivität der SGOT niedriger als bei der Kontrollgruppe ($P = 0,02$), bei Friedreichscher Ataxie die LGPT ($P < 0,001$), bei den ALS-Patienten waren SGOT ($P = 0,005$), SGPT ($P < 0,001$) und LGOT ($P < 0,001$) erhöht.

2. L-Dopa bewirkte bei Patienten mit Paralysis agitans und M. Wilson etwa 2 Monate lang eine Erhöhung der Aktivität der SGOT, LGOT und SGPT; der Effekt sistierte bei längerer Behandlungsdauer.

Aktivitätserhöhungen bei allen Aminotransferasen konnten speziell bei ALS-Patienten während der Behandlung mit Guanidin verzeichnet werden.

Penicillamin verursachte bei M. Wilson eine Aktivitätsabnahme der SGOT und SGPT.

Das Ergebnis zeigt, daß bei Untersuchungen von Transaminaseaktivitäten auf die Medikation Bedacht zu nehmen ist.

Schlüsselwörter: Aminotransferasen, Serum, Liquor cerebrospinalis, neurologische Erkrankungen, Aktivität nach spezifischer Behandlung.

Abkürzungen

ALS: Amyotrophische Lateralsklerose
 SHT: Traumatische Schädelverletzung
 GOT: Glutamat-Oxalacetat-Aminotransferase
 (L-Aspartat-2-Oxoglutarat-Aminotransferase)
 GPT: Glutamat-Pyruvat-Aminotransferase
 (L-Alanin-2-Oxoglutarat-Aminotransferase)
 SGOT (SGPT): GOT (GPT) im Serum
 LGOT (LGPT): GOT (GPT) im Liquor cerebrospinalis

\bar{x}_A : arithmetisches Mittel

\bar{x}_G : geometrisches Mittel

In früheren Arbeiten [5, 13, 15] wurde berichtet, daß bei einigen neurologischen Erkrankungen Störungen im AS-Haushalt — vor allem des ZNS — vorliegen. Aus diesem Grunde interessierte es uns, ob etwa auch eine Veränderung der Aktivitäten der Aminotransferasen GOT und GPT (L-Aspartat-2-oxoglutarataminotransferase, EC 2.6.1.1., bzw. L-Alanin-2-oxoglutarataminotransferase, EC 2.6.1.2.) auftritt. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob die Aktivitäten dieser Enzyme im Verlauf der medikamentösen Behandlung bei den untersuchten Patientengruppen (Paralysis agitans — L-Dopa, Amantadin; Chorea Huntington — α -Methyl-Dopa; M. Wilson — Penicillamin; neuromuskuläre Erkrankungen — Guanidin) eine Änderung erfahren.

Methodik

Untersucht wurden Lumballiquor und Serum; die Abnahme erfolgte jeweils zum selben Zeitpunkt. Als Kontrollen dienten Blutproben von Studenten, Blutspendern, vom Personal des Institutes sowie von Patienten, die aus verschiedenen Anlässen das Krankenhaus aufgesucht hatten und bei denen Erkrankungen der Leber, des Herzmuskels sowie neurologische Störungen ausgeschlossen werden konnten. Im Kollektiv waren weibliche und männliche Probanden etwa zu gleichen Teilen enthalten, die Altersgruppe 25 bis 40 Jahre war am stärksten vertreten. Als Liquorkontrollen dienten Liquores von Patienten, die im Verlauf der letzten 10 Jahre aus verschiedenen Anlässen punktiert worden waren, deren Liquor bei den üblichen Tests als normal befunden wurden — auch die Aminosäurezusammensetzung hatte der Norm entsprochen — und bei denen über einen längeren Beobachtungszeitraum keine Erkrankungen der Leber oder des ZNS bekannt geworden waren. Die Untersuchung erstreckte sich über einen Zeitraum von 10 Jahren. Die Bestimmung der Aktivitäten der GOT und GPT erfolgten mit Hilfe des Farbtests (Fa. Boehringer, Mannheim). Diese Methode wurde verwendet, weil zu Beginn der Untersuchungen keine andere zur Verfügung stand. Ihre Beibehaltung war gerechtfertigt, weil sich gezeigt hatte, daß hohe Aktivitäten nicht zu erwarten waren und in Bereichen niedriger Aktivität — wie auch Healy berichtet [17] — keine Schwierigkeiten in der Beurteilung auftreten. Die statistische Auswertung erfolgte — da die Streuungen der Aktivitäten der Aminotransferasen einer log-Normalverteilung entsprechen [22, 32, 33] — über die geometrischen Mittel. In Tab. 1 sind neben dem (\bar{x}_G) noch der Toleranzbereich (2 bis 98%) angegeben, da eine Berechnung

Tabelle 1. Die Aktivität der Aminotransferasen GOT und GPT in Serum und Liquor cerebrospinalis bei einigen Erkrankungen des Zentralnervensystems (Geometrisches Mittel \bar{x}_G , Toleranzbereich 2 bis 98%, mE/ml)

		SGOT	SGPT	LGOT	LGPT
Kontrollen		11,6 (4,2—32,3)	5,5 (1,2—26,0)	9,8 (3,5—27,6)	1,6 (0,4—7,0)
Paralysis agitans	n	248	242	159	141
		9,4 (1,6—55,6)	5,9 (1,4—25,3)	8,5 (2,2—32,5)	1,5 (0,2—11,3)
Chorea Huntington	n	28	32	34	34
		7,9 ¹ (3,0—20,8)	4,6 (2,1—10,1)	6,3 (0,8—47,8)	2,1 (0,4—9,8)
Amyotrophische Lateralsklerose	n	9	9	10	11
		15,0 ² (7,5—30,0)	10,5 ³ (4,0—27,3)	14,1 ⁴ (3,4—57,6)	1,1 (0,2—7,4)
Friedreichsche Ataxie	n	27	23	27	30
		12,4 (6,6—23,4)	3,1 (0,2—18,7)	8,6 (3,5—18,5)	0,5 ⁵ (0,1—3,7)
Phenylketonurie	n	5	5	8	7
		13,7 (7,3—26,0)	8,5 (2,7—30,0)	8,4 (2,8—25,4)	1,8 (0,2—14,0)
Schädel-Hirn-Trauma	n	8	7	8	8
		11,8 (3,6—38,2)	5,4 (1,2—23,0)	9,4 (3,1—28,6)	1,7 (0,5—6,0)
	n	81	80	99	91

- ¹ vermindert, P = 0,02
² erhöht, P = 0,005
³ erhöht, P < 0,001
⁴ erhöht, P < 0,001
⁵ vermindert, P < 0,001

Tabelle 2 Die Aktivität der Aminotransferasen GOT und GPT in Serum und Liquor cerebrospinalis bei einigen Erkrankungen des Zentralnervensystems (Arithmetisches Mittel $\bar{x}_A \pm s$, mE/ml)

		SGOT	SGPT	LGOT	LGPT
Kontrollen		12,95 ± 5,70	6,77 ± 4,33	10,30 ± 4,96	2,25 ± 1,52
Paralysis agitans	n	248	242	159	141
		9,2 ± 4,4 ¹	7,4 ± 5,0	10,0 ± 4,9	2,1 ± 1,4
Chorea Huntington	n	28	32	34	34
		9,0 ± 6,4 ²	6,2 ± 5,4	8,8 ± 5,3	2,7 ± 2,1
Amyotrophische Lateralsklerose	n	9	9	10	11
		15,8 ± 5,4	11,7 ± 5,6 ³	13,4 ± 4,6 ⁴	2,4 ± 1,8
Zerebellare Atrophien	n	27	23	27	30
		12,9 — 4,3	4,1 — 2,9	9,2 — 3,7	0,6 — 0,4 ⁵
Schädel-Hirn-Trauma	n	5	5	8	7
		13,8 ± 6,6	6,9 ± 5,2	10,7 ± 4,8	2,0 ± 1,5
Phenylketonurie	n	81	80	99	91
		14,3 ± 4,0	10,3 ± 7,5 ⁶	9,5 ± 4,6	2,5 ± 1,6
	n	8	7	8	8

- ¹ vermindert P < 0,001 ² vermindert 0,05 > P > 0,02 ³ erhöht P < 0,001
⁴ erhöht P < 0,001 ⁵ vermindert 0,01 > P > 0,001 ⁶ erhöht 0,05 > P > 0,02

der s-Werte sinnlos ist. Es ist darauf hinzuweisen, daß außer niedrigen Mittelwerten auch andere Ergebnisse bezüglich der Signifikanz der Abweichungen (t-Test) erhalten werden; da zahlreiche Autoren älterer Arbeiten sich der arithmetischen Mittelwerte bedienen, sei zur Information Tab. 2 hinzugefügt.

Ergebnis und Diskussion

Die von uns gemessenen Aktivitäten der Amino-transferasen sind aus Tab. 1 zu entnehmen. Die Durchsicht der Literatur ergab, daß die von verschiedenen Autoren mit unterschiedlichen Methoden gemessenen und in unterschiedlichen Einheiten angegebenen Werte kaum miteinander vergleichbar sind. Versucht man, die angegebenen Aktivitäten auf mE./ml „umzurechnen“, findet man für SGOT arithmetische Mittelwerte zwischen 8,9 und 20,0 — für SGPT von 7,7 bis 12,9 — für LGOT von 5 bis 11,2, für LGPT von 6,1 bis 10,7 — alle Angaben mit hohen Streuungen [1, 6, 9, 14, 16, 19—21, 24—26, 28, 30, 31, 33—35, 37, 38]. Die von F ü s s l i und Mitarbeitern [12] durchgeführte vergleichende Untersuchung durch 3 Arbeitsgruppen ergab zwar fast identische Werte, jedoch war die gleiche Methodik angewendet worden. Im Vergleich zu den Ergebnissen der letztgenannten Autoren liegen unsere GOT-Werte ein wenig hoch — ein Umstand, der auf die Wahl der Methode zurückzuführen ist.

Es ist somit nur ein qualitativer Vergleich der Ergebnisse mit denen anderer Autoren möglich.

Die bei den einzelnen Patientengruppen auftretenden Aktivitätsveränderungen der Aminotransferasen geben für wissenschaftliche Betrachtungen interessante Hinweise. Für diagnostische oder prognostische Zwecke sind in den geschilderten Fällen die Meßergebnisse nicht brauchbar, weil der Toleranzbereich groß ist und bei den relativ geringen Abweichungen durch eine Messung keine eindeutige Aussage gemacht werden kann.

1. Paralysis agitans; die Wirkung von L-Dopa und Amantadin

Bei den 28 von uns untersuchten, noch unbehandelten Patienten lagen die SGOT-Werte an der unteren Grenze der Norm (Tab. 1); wie Tab. 2 zeigt, wurde bei Verwendung der arithmetischen Mittel zur Berechnung eine statistisch signifikante Erniedrigung vorgetäuscht. Die Aktivitäten von SGOT, LGOT und LGPT entsprechen denen unseres Vergleichskollektivs. Auch von anderen Autoren [9, 28] wurden Normalwerte für GOT in Liquor und

Serum berichtet. Die Quotienten GOT/GPT in Serum und Liquor entsprachen ebenfalls jenen des Vergleichskollektivs, ebenso die Verhältnisse LGOT/SGOT und LGPT/SGPT.

Während der Therapie mit L-Dopa war bei der Mehrzahl der 9 Patienten, an denen eine Verlaufskontrolle durchgeführt wurde, in der Zeit zwischen 15 und 70 Tagen nach Behandlungsbeginn eine Zunahme der Aktivitäten der SGOT, LGOT und SGPT festzustellen (Abb. 1). Die

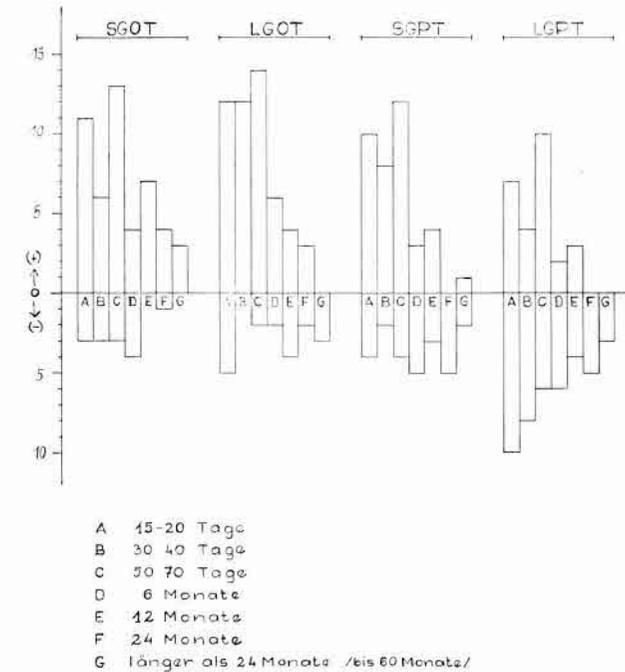


Abb. 1. Aktivitätsänderung der Aminotransferasen bei 9 Parkinsonpatienten während einer Langzeittherapie mit L-Dopa. Ordinate: + (—): Anzahl der Meßwerte, die höher (tiefer) liegen als Ausgangswert $\pm 10\%$

Werte lagen bis zu 200% höher als die Ausgangswerte. 6 Monate nach Behandlungsbeginn waren die Aktivitäten wieder auf die ursprüngliche Höhe eingependelt. Als Beleg seien Meßergebnisse bei einem Patienten bis zum 5. Behandlungsjahr angegeben:

Serum: Ausgangswert: 10,5 mE./ml;
 11,5 mE./ml (0,06 J.) — 16,5 (1,0 J.) — 15,0 (1,5 J.)
 — 14,0 (2,0 J.) — 13,0 (4,0 J.) — 13,5 (4,5 J.) — 11,0 (5,0 J.).

Liquor: Ausgangswert: 6,0 mE./ml;
8,0 mE./ml (0,06 J.) — 10,0 (1,0 J.) — 7,5 (1,5 J.) —
6,0 (1,0 J.) — 6,5 (4,0 J.) — 6,5 (4,5 J.) — 6,0 (5,0 J.).

Dieser Befund stimmt mit den Erfahrungen von McDowell [9] überein, der die Aktivität der SGOT als Leberfunktionsprobe während einer L-Dopa-Therapie bei über 900 Patienten überprüfte. Die bei einem großen Teil der Probanden aufgetretene leichte Aktivitätserhöhung ging nach 1 bis 2 Monaten zurück, ohne daß L-Dopa abgesetzt wurde. Wir halten diese Erhöhung allerdings nicht für leberspezifisch, da sie auch im Liquor auftritt. Ein Übertritt aus dem Plasma ist unwahrscheinlich, weil für GOT Hirnschrankensysteme nachgewiesen wurden [24, 27, 28] und eine Passage experimentell bisher nur im Verlauf einer schweren Hypoxie festgestellt werden konnte [40]. Die Erhöhung der Transaminaseaktivitäten durch L-Dopa könnte somit auf eine ubiquitär auftretende Zellschädigung zurückzuführen sein; da aber bei chronischer Verabreichung wieder eine Normalisierung eintritt, erscheint es uns wahrscheinlicher, daß L-Dopa bei zahlreichen Probanden die Enzymaktivität direkt beeinflusst und daß nach längerer Verabreichung eine Gewöhnung an das Medikament eintritt. Dieser Effekt tritt nicht nur bei Parkinsonpatienten auf; er konnte auch bei 4 Patienten mit M. Wilson beobachtet werden.

Da wir im Verlauf unseres Forschungsprogrammes Amantadintherapien ebenfalls biochemisch verfolgten [31], wurden auch die Transaminaseaktivitäten bei 4 Probanden getestet. Es konnten keine Veränderungen gefunden werden; alle Werte lagen innerhalb des zu erwartenden Streubereiches. Die Ergebnisse für einen Patienten sind in Tab. 3 verzeichnet.

2. Chorea Huntington; die Wirkung von α -Methyl-Dopa

Bei den von uns untersuchten Chorea-Patienten war die GOT im Serum vermindert ($P = 0,02$) (Tab. 1), die Liquor-GOT lag bei 6 von 10 Patienten an der unteren Grenze der Norm. Normale Aktivitäten werden in der Literatur berichtet [1, 20, 29, 39].

Bei 6 Patienten wurden zu verschiedenen Zeitpunkten der durchgeführten Therapie mit α -Methyl-Dopa Serum- und Liquorproben untersucht. Ein Beispiel ist in Tab. 3 angegeben. Die GOT-Werte waren starken Schwankungen unterworfen. Die GPT-Aktivitäten in Liquor und Serum nahmen ab.

Während im Liquor des Vergleichskollektivs die Quotienten GOT/GPT zwischen 5 und 6 lagen, fanden wir bei Choreapatienten vor Beginn der Therapie im Mittel einen Quotienten von 3, obwohl die einzelnen Aktivitäten noch im Bereich der Norm lagen. Im Verlauf der Behandlung stieg er auf Normalwerte an.

Auffallend war ferner, daß das Verhältnis LGPT/SGPT, das vor Beginn der Behandlung erhöht gefunden

Tabelle 3. Der Einfluß der therapeutischen Behandlung auf die Aktivitäten der Aminotransferasen in Serum und Liquor cerebros spinalis bei einigen Patientengruppen. Aktivitätsangaben in mE./ml

	GOT		GPT	
	Serum	Liquor	Serum	Liquor
M. Parkinson, Therapie: Amantadin				
Vor Therapiebeginn	16,0	14,5	10,5	2,0
10—118 Tage; 5 Bestimmungen	13,5—16,00	12,5—16,0	10,5—11,5	1,0—3,0
Chorea Huntington, Therapie: α -Methyl-dopa				
Vor Therapiebeginn	8,3	10,0	7,5	6,5
13—86 Tage; 4 Bestimmungen	8,3—19,0	8,0—20,0	4,5—6,8	2,0—2,8
ALS, Therapie: Guanidin				
Vor Therapiebeginn	15,0	0,5	7,0	0,5
20—120 Tage; 3 Bestimmungen	19,0—34,0	6,5—12,0	6,5—14,7	0,5—2,0
M. Wilson, Therapie: Penicillamin				
Vor Therapiebeginn	10,7	11,9	5,8	2,0
4 Bestimmungen in 10 Tagen	(7,9—14,7)	(3,4—41,5)	(3,2—10,4)	(0,3—14,0)
32—290 Tage; 7 Bestimmungen	7,0*	6,2	3,0*	1,5
xG (Toleranzbereich 2—98%)	(2,7—18,4)	(1,2—32,8)	(1,0—11,4)	(0,4—5,6)

* Abnahme, $P = 0,05$

wurde, während der Beobachtungszeit mit Werten um 0,3 das beim Normalkollektiv gefundene erreichte. Aus diesem Ergebnis glauben wir ablesen zu können, daß das Medikament zu einer Normalisierung des Stoffwechselfgeschehens beiträgt.

3. M. Wilson; die Wirkung von Penicillamin

Literaturangaben zum Thema liegen nur wenige vor. Abderhalden [1] berichtet normale Aktivitäten im Serum, Weiner [42] bei 3 Geschwistern während der Beobachtungszeit stark wechselnde; Green [14] erwähnt einen Fall mit sehr niedrigen LGOT-Werten.

Von uns wurden 3 Patienten vor und während der Behandlung mit Penicillamin in die Untersuchung einbezogen. Die Ausgangswerte lagen im Bereich der Norm, sanken in den ersten Monaten etwas ab und erreichten nach 12 Monaten wieder die ursprüngliche Höhe. Tab. 3 zeigt für einen der Patienten die Auswertung der Messungen.

4. Amyotrophische Lateralsklerose

Im Vergleich zu den Kontrollen fanden wir bei unseren Patienten leicht erhöhte Aktivitäten der Aminotransferasen mit Ausnahme der LGPT. Dieses Ergebnis ist wohl als Folge einer progressiven Zerstörung der Gewebe zu deuten. Daß wir keine Erhöhung der LGPT messen konnten, ist darauf zurückzuführen, daß der Gehalt des ZNS an GOT hoch ist und etwa dem des Herzmuskels entspricht [2, 8], der Gehalt an GPT jedoch nur höchstens ein Sechzigstel davon beträgt [3, 36]. Umfangreiche Messungen von Serc1 [37, 38] bestätigen die Erhöhungen der Aktivitäten im Serum.

In der Literatur wird auch von normalen oder niedrigen Enzymaktivitäten im Serum und/oder Liquor berichtet [4, 10, 11, 18, 29, 30, 37—39], es dürfte dies einerseits auf den Krankheitsverlauf zurückzuführen sein, andererseits auf methodische Gründe, unter anderem die Rechenmethode bei der Beurteilung. Als Beweis sei der Vergleich von Tab. 1 und 2 angeführt: Bei Verwendung arithmetischer Mittelwerte zur statistischen Berechnung erscheinen die SGOT-Werte normal.

5. Friedreichsche Ataxie; die Wirkung von Guanidin

Die Aktivitäten der Aminotransferasen im Serum waren normal, wie auch von anderen Autoren berichtet wird [21, 34, 41]. Ebenso im Normbereich lagen die Aktivitäten der LGOT — diejenigen der LGPT waren aber stark erniedrigt ($P < 0,001$) (Tab. 1).

Aus einer Gruppe von Patienten, die einer Guanidinbehandlung unterzogen wurden, wurden 3 mit ALS und 2 mit Friedreichscher Ataxie bis 180 Tage beobachtet und

neben der klinischen Wirkung — die sich als günstig erwies — auch die Beeinflussung der Serum- und Liquorzusammensetzung geprüft. Im Verlauf dieser Untersuchung fanden wir bei 4 der Probanden einen Anstieg der SGOT auf das Doppelte, bei 2 auch der SGPT. Bei den ALS-Patienten erhöhte sich die Aktivität der LGOT; LGPT blieb bei allen unverändert. Es zeigte sich somit — wie etwa bei den oben erwähnten Gruppen —, daß die Medikation die Aktivitäten der Aminotransferasen beeinflusst, ohne daß für diesen Umstand eine schlüssige Erklärung zu geben wäre.

6. Schädel-Hirn-Trauma

Bei den traumatischen Patienten erfolgte die Untersuchung frühestens 1 Monat nach der Verletzung, nach ihrer Transferierung in die neurologische Klinik. Die Aktivitäten der Aminotransferasen lagen im Normbereich, unabhängig vom Befinden und der Schwere der Verletzung. Ähnliches wird in anderen Publikationen berichtet [7, 28, 35].

Literatur

1. Abderhalden, R.: Klinische Enzymologie, S. 78 ff. Stuttgart: G. Thieme, 1958.
2. Awapara, J., Searle, B.: J. biol. Chem. 194, 497 (1952).
3. Benuck, M., Stern, F., Lajtha, A.: J. Neurochem. 19, 949 (1972).
4. Brodell, H. L., Randt, C. T., Morledge, J. H., Goldblatt, D.: J. Lab. clin. Med. 53, 96 (1959).
5. Bruck, H., Gerstenbrand, F., Gnad, H., Gründig, E., Prosenz, P.: J. Neurol. Sci. 5, 257 (1967).
6. Büsing, C. M., Heyck, H., Laudahn, G.: Klin. Wschr. 47, 1099 (1969).
7. Chinsky, M., Sherry, S.: Arch. Int. Med. 99, 556 (1957).
8. Cohen, P. P., Hekhuis, G. L.: J. biol. Chem. 140, 711 (1941).
9. McDowell, F.: Clin. Pharmacol. Therap. 12, 335 (1971).
10. Drechsler, B., Vacek, J., Vymasal, J.: Čs. Neurol. 24, 391 (1961).
11. Facio, C., Fieschi, C., Soriani, S.: Confin. neurol. 21, 326 (1961).
12. Feissli, S., Forster, G., Laudahn, G., Schmidt, E., Schmidt, F. W.: Klin. Wschr. 44, 390 (1966).
13. Gerstenbrand, F., Gründig, E., Schedl, R., Simanyi, M., Teuffmayr, R.: Der Nervenarzt 42, 93 (1971).
14. Green, J. B., Oldewurtel, H. A., O'Doherty, D. S., Forster, F. M., Sanchez-Longo, L. P.: Neurology 7, 313 (1957).
15. Gründig, E., Gerstenbrand, F.: Wien. klin. Wschr. 82, 811 (1970).
16. Hain, R. F., Nutter, J.: AMA Arch. Neurol. 2, 331 (1960).

17. Healy, P. J.: *Clin. Chim. acta* 20, 165 (1968).
18. Kaeser, H. E.: *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 179, 353 (1959).
19. Kaltiala, E. H., Heikkinen, E. S., Kärki, N. T., Larmi, T. K. I.: *Acta neurol. Scand.* 44, 124 (1968).
20. Katzmann, R., Fischman, R. A., Goldensohn, E. S.: *Neurology* 7, 853 (1957).
21. Kolb, P., *Cook-Sup So: Klin. Wschr.* 42, 1246 (1964).
22. Laudahn, G., Hartmann, E., Rosenfeld, E. M., Weyer, H., Muth, H. W.: *Klin. Wschr.* 48, 838—847 (1970).
23. Lending, M., Slobody, L. B., Mestern, I.: *Neurology* 11, 520 (1961).
24. Liebermann, J., Dailer, O., Dulkan, S. I., Lobstein, E., Kaplan, M. R.: *New Engl. J. Med.* 257, 1201 (1957).
25. Lopez, J. E., Lopez, A. M., Castellanos, E. H.: *Acta Cientifica Venezolana* 13, 16 (1962).
26. Lowental, A.: *Enzymes du liquide céphalo-rachidien.* In: Schmidt, R. M.: *Der Liquor cerebrospinalis, Untersuchungsmethoden und Diagnostik*, S. 450. Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit. 1968.
27. Miyasaki, M.: *Bull. School Med. Univ. Maryland* 42, 20 (1957).
28. Myerson, R. M., Hurwitz, J. K., Sall, T.: *New Engl. J. Med.* 257, 273 (1957).
29. Pearson, C. M.: *New Engl. J. Med.* 256, 1069 (1957).
30. Popuviciu, L., Duláu, E., Táraru, A., Palade, C., Grecu, F.: *Stud. Cercet Neurol.* 14, 345 (1969).
31. Primavesi, C. A., Zahn, H.: *Med. Welt* 52, 2898 (1965).
32. Richterich, P.: *Schw. med. Wschr.* 91, 601 (1961).
33. Richterich, P.: *Klinische Chemie, Theorie und Praxis*, 2. erw. Aufl., S. 427. Frankfurt a. M.: Akadem. Verlagsges. 1968.
34. Robinson, N., Phillips, B. M., Cumings, J. N.: *Brain* 88, 131 (1965).
35. Schéda, W., Mätyus, L.: *Psych. Neurol. und med. Psychologie* 17, 367—373 (1965).
36. Schmidt, E., Schmidt, F. W.: *Klin. Wschr.* 38, 957 (1960).
37. Šercl, M., Kovařík, J., Jícha, J., Lichý, J.: *Acta Neurol. Scand.* 41, 279 (1965).
38. Šercl, M., Kovařík, J., Jícha, J.: *Sbornik nědeckých prací Lékařski faculty KUV. Hradci Králové* 10, 483 (1967).
39. Siekert, R. G., Fleischer, G. A., Hanson, M. L.: *Proc. staff Meet. Mayo Clin.* 31, 459 (1956).
40. Slohody, L. B., Yang, D. C., Lending, M., Borelli, F. J., Tyree, M.: *Am. J. Physiol.* 190, 365 (1957).
41. Thorén, C.: *Acta paediat. (Uppsala)* 53, Suppl. 153 (1964).
42. Weiner, C.: *Münch. Med. Wschr.* 106, 387 (1964).

Anschritt der Verfasser: Dr. J. Weiss, Hanusch-Krankenhaus, Heinrich-Collin-Straße 30, A-1140 Wien; Prof. Dr. Else Gründig, Institut für Medizinische Chemie, Universität Wien, Währinger Straße 10, A-1090 Wien; Prof. Dr. F. Gerstenbrand, Neurologisches Krankenhaus der Stadt Wien-Rosenhügel, Riedelgasse 5, A-1130 Wien.