Nicht im Handel

Sonderdruck aus

Wiener klinische Wochenschrift

92 (24), 868-871 (1980)

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 Beitrage vor

Aus dem Medizinisch-Chemischen Institut
(Vorstand: Prof. Dr. E. Kaiser)
der Universität Wien
und der Neurologischen Universitätsklinik Innsbruck
(Vorstand: Prof. Dr. F. Gerstenbrand)

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von L-Dopa, Prodipin und Amantadin auf den Aminosäurespiegel von Serum und Liquor beim Parkinson-Syndrom*

Von Else Gründig und F. Gerstenbrand

Comparison Between the Effects of L-Dopa, Prodipine and Amantadine on the Serum and CSF Amino Acid Levels in Parkinson's Disease

Summary. Patients with Parkinson's disease were treated with different antiparkinsonian drugs and the amino acid levels in serum and cerebrospinal fluid were determined. Results obtained in 43 patients (L-dopa [26]; prodipine [6]; amantadine [11]) are reported.

All drugs investigated produced an increase in amino acids in serum and in CSF, this enhancement being most pronounced for neutral, long-chain amino acids.

Amantadine, however, showed this effect for a short period, only. Our results lead us to assume that this increased pool of amino acids in the CSF facilitates the biosynthesis of amines with transmitter function from their precursor amino acids.

Key words: Amino acids, serum, CSF, antiparkinsonian drugs, levodopa, amantadine, prodipine.

^{*} Wir danken dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Österreich für die Unterstützung der Arbeit.

Zusammenfassung. Bei Parkinson-Patienten wurde im Rahmen einer Behandlung mit Anti-Parkinson-Medikamenten die Auswirkung der Therapie auf die Aminosäurespiegel in Serum und Liquor cerebrospinalis untersucht.

Es wird über die Ergebnisse, die an 43 Patienten (L-Dopa [26]; Prodipin [6]; Amantadin [11]) erhalten wurden, berichtet.

Alle genannten Präparate bewirkten eine Zunahme von Aminosäuren, vor allem von langkettigen neutralen Aminosäuren, in Serum und Liquor-Amantadin allerdings nur für eine kurze Periode. Es wird angenommen, daß dieses vergrößerte Angebot an Precursoraminosäuren die Biosynthese von Aminen mit Transmitterwirkung begünstigt.

Schlüsselwörter: Aminosäuren, Serum, Liquor, Anti-Parkinson-Mittel, Levodopa, Amantadin, Prodipin.

Es wurde mehrfach berichtet (vgl. Übersicht [6, 22]), daß bei extrapyramidalen Erkrankungen das Aminosäurespektrum im Liquor cerebrospinalis verändert ist. Beim Parkinson-Syndrom unterschiedlicher Genese zeigte sich bei Behandlung mit L-Dopa – nicht aber mit Anticholinergika – häufig eine Normalisierung der Aminosäurezusammensetzung [2]. In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß verschiedener Anti-Parkinson-Medikamente auf das Aminosäuregleichgewicht bei Paralysis agitans während einer biochemisch kontrollierten Therapie untersucht, um weitere Hinweise auf den Wirkungsmechanismus dieser Pharmaka zu erhalten.

Methodik

In die Studie wurden Patienten mit einem Parkinson-Syndrom in Form einer Paralysis agitans einbezogen. Es wurde Venenblut bzw. Lumballiquor während eines Beobachtungszeitraums von 3 bis 9 Monaten, zu Beginn in einwöchigen und später in 4wöchigen Abständen, untersucht, sodaß pro Patient zwischen 6 und 12 Aminosäureprofile erstellt wurden. Der klinische Status der Parkinson-Symptomatik wurde mit Hilfe von Rating-Bögen, einer Selbsteinschätzungsskala und motorischen Tests festgehalten [12]. Die Studie erstreckte sich über 7 Jahre.

Die Aminosäureanalysen wurden nach Enteiweißung mit TCE mit Hilfe eines Aminosäureanalysators der Firma Technikon nach dem Standardverfahren durchgeführt. Die Signifikanz der Ergebnisse wurde mit dem t-Test errechnet.

An Medikamenten wurden Levodopa in Form von Larodopa® (1 bis 4 g/die) oder Cerepar retard® ohne Decarboxylase-

hemmer (0,5 bis 2,8 g/die) oral verabreicht, ferner Amantadinhydrochlorid in Form von Symetrel* (0,2 bis 0,3 g/die, oral) sowie Prodipin, das 1-tert.isopropyl-4,4-diphenylpiperidin (7mal 3, 7mal 2, 7mal 1 Ampulle à 20 mg, intravenös).

Ergebnisse

L-Dopa

Obwohl ursprünglich 60 mit L-Dopa behandelte Parkinson-Patienten untersucht wurden, werden in Tab. 1 nur Werte von jenen 26 Patienten mitgeteilt, die entweder noch nicht oder nur mit Anticholinergika vorbehandelt worden waren. Mit Ausnahme der Anticholinergika beeinflussen die getesteten Medikamente nämlich - wie sich im Verlauf der Studie gezeigt hatte und unten ausgeführt wird - die Aminosäurezusammensetzung von Serum und Liquor (vgl. [2, 19]). Bei allen 60 Probanden aber hatte im Beobachtungszeitraum von 2 Wochen bis zu 9 Monaten die Serumaminosäurekonzentration eine steigende Tendenz. In Tab. 1 sind als Beispiel die nach 3 Monaten erhobenen Werte mit den Ausgangswerten verglichen. Man kann demnach die Patienten in 2 Gruppen einteilen. Bei 19 Patienten stieg die Konzentration der Summe aller Aminosäuren (SAS) und die der "essentiellen Aminosäuren" (Σess. AS) etwa gleichmäßig an; bei einer 2. Gruppe von 7 Patienten blieb Σ AS etwa gleich, aber es stieg Σ ess. AS. Daher ist die Signifikanz für Σ AS geringer als für Σess. AS.

Als "essentielle Aminosäuren" werden die langkettigen neutralen Aminosäuren Thr, Met, Val, Leu, Phe, Tyr und Try und die basischen Aminosäuren Lys und Arg bezeichnet. Diese Gruppeneinteilung wurde nicht zuletzt deswegen gewählt, weil für diese beiden Gruppen von Aminosäuren, nämlich die langkettigen neutralen sowie die basischen, jeweils gemeinsame Transportsysteme beschrieben werden [3, 4, 21]. Eine Korrelation zwischen der Wirksamkeit der L-Dopa-Therapie und dem Serumaminosäurespiegel bestand nicht. Ebensowenig war der Effekt abhängig von der Wahl des L-Dopa-Präparats, obwohl bekannt ist [2], daß sowohl Resorptionsgeschwindigkeit als auch Serumspiegel von der Darreichungsform abhängig sind. Im Liquor hingegen konnten wir einen Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und Änderung des

Tabelle 1.	Der Einfluß der Behandlung von Patienten mit Paralysis agitans mit verschiedenen Anti	parkin-
sonmitteln	auf die Aminosäurekonzentration in Serum und Liquor cerebrospinalisa. N = Zahl der z	um an
	gegebenen Zeitpunkt untersuchten Patienten	

Präparat	N 26	Behandlungs- erfolg + oder -**	Körperflüs- sigkeit Serum	Änderung der Konzentration (Ausgangswert = 1,00)* $\bar{x} \pm SD$		
L-Dopa 90 Tage				Σ AS Σ ess.AS	$1,18 \pm 0,24$ $1,26 \pm 0,26$	0.05 > p > 0.00 p < 0.001
90 Tage	18	+	Liquor	ΣAS Σess.AS	$1,24 \pm 0,37$ $1,33 \pm 0,36$	p < 0.05 p < 0.01
	8	=	Liquor	Σ AS Σ ess.AS	0.87 ± 0.32 0.85 ± 0.32	n. s. n. s.
Prodipin 21 Tage	6	#	Serum	Σ AS Σ ess.AS	$1,82 \pm 0,44$ $2,48 \pm 0,56$	p < 0.001 p < 0.001
21 Tage			Liquor	Σ AS Σ ess.AS	0.93 ± 0.28 1.58 ± 0.31	n. s. p < 0,001
mantadin 12 Tage	9	+ oder -**	Serum	Σ AS Σ ess.AS	$1,90 \pm 0,26$ $1,99 \pm 0,16$	p < 0.001 p < 0.001
12 Tage			Liquor	Σ AS Σ ess.AS	$1,97 \pm 0,16$ $1,97 \pm 0,20$	p < 0.001 p < 0.001
30 Tage	11	+ oder -**	Serum	Σ AS	$1,06 \pm 0,23$	n. s.
			Liquor	Σ ess.AS Σ AS Σ ess.AS	$1,01 \pm 0,19$ $1,23 \pm 0,27$ $1,15 \pm 0,32$	n. s. n. s. n. s.

^{*} Die Streuung von Tag zu Tag beträgt:

Serum (N = 36) Σ AS 1,00 \pm 0,30 Σ ess.AS 1,00 \pm 0,20

a Zum Vergleich seien Kontrollwerte angegeben ($\overline{x} \pm SD$). Serum, N = 250: $\Sigma AS = .2,40 \pm 0,41$ mmol/l $\Sigma ess.AS = 1,16 \pm 0,18$ mmol/l, daher $\Sigma ess.AS/\Sigma AS = 1,16 \pm 0,18$

Liquor, N = 60: AS = $0.66 \pm 0.10 \text{ mmol/l} \Sigma \text{ess.AS} = <math>0.26 \pm 0.11 \text{ mmol/l}$, dahc. $\Sigma \text{ess.AS}/\Sigma \text{AS} = 0.38$

Liquor (N = 33) Σ AS 1,00 \pm 0,34 Σ ess.AS 1,00 \pm 0,28 ** Keine Abhängigkeit vom Behandlungserfolg.

Aminosäuregehalts finden (Tab. 1): Nur während einer erfolgreichen Therapie stieg die Konzentration, vor allem der Σ ess. AS, an.

Prodipin

Prodipin bewirkte bei unseren 6 Patienten eine starke Zunahme des Serumaminosäurespiegels, insbesondere der Σ ess. AS, ein Effekt, der dem von L-Dopa ähnlich war (Tab. 1). Darüber hinaus verursachte die Substanz einen stärkeren Konzentrationsanstieg der Serumaminosäuren nach den Mahlzeiten, zum Unterschied zu anderen Therapieformen oder zu gesunden Vergleichspersonen. Als Beispiel seien die Werte eines Patienten angegeben (Nüchternwert = 1,00; Frühstück ohne Prodipin Σ AS = 1,50, Frühstück mit Prodipin Σ AS = 1,78).

Im Liquor nahm die Konzentration der Σ ess. AS zu; bei der Untergruppe der langkettigen neutralen Aminosäuren bestand wie bei L-Dopa kein Unterschied zwischen Aminosäuren, die als Precursor für Neurotransmitter dienen (Tyr, Try), und den übrigen (Val, Leu, Ile, Phe), wie dies auf Grund unserer Kenntnisse der Aminosäuretransportmechanismen zu erwarten ist.

Amantadin

Es wurden 11 Patienten untersucht. Amantadin führte innerhalb von 2 Wochen zu einem Konzentrationsanstieg der Σ AS in Serum und Liquor (Tab. 1). Dieser Effekt war unabhängig von der klinischen Wirksamkeit des Medikaments; die Konzentrationsänderungen waren nach einem Monat statistisch nicht mehr signifikant. Nach dieser Zeit hatte jedoch das Aminosäureverhältnis Liquor zu Serum im Mittel von 0.10 ± 0.03 auf 0.15 ± 0.04 (p < 0.01) zugenommen. Im Liquor war die Konzentration von Glu + Gln gestiegen, jene von Asp + Asn gesunken (Ausgangswerte = 1.00; Glu + Gln = 2.59 ± 0.26 , Asp + Asn = 0.68 ± 0.12). An der Verteilung der anderen Aminosäuren änderte sich nichts. Nach 3 Monaten einer laufenden Therapie war keine Veränderung des Aminosäuregehalts mehr nachweisbar.

Diskussion

Die Aminosäurekonzentration im Serum bzw. Plasma von Patienten mit einem Parkinson-Syndrom unterschiedlicher Genese entspricht weitgehend derjenigen der Kontrollpersonen [7, 15], eine Änderung des Konzentrationsverhältnisses Orn/Arg berichtet Hare [19]. Über die Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis liegen mehrere Angaben aus den letzten Jahren vor. Verschiedene Autoren [14, 19, 22, 25], so auch wir [15], fanden bei extrapyramidalen Erkrankungen jeweils die Konzentration von Gruppen von Aminosäuren erhöht. Die umfassendste mathematische Untersuchung stammt von Lakke und Mitarbeitern [22], der Cluster neutraler bzw. basischer Aminosäuren postuliert, die in ihrer Zusammensetzung denjenigen Gruppen entsprechen, für die gemeinsame Transportsysteme existieren. Mit dieser Annahme lassen sich alle bisher erhaltenen Meßergebnisse in Einklang bringen, soweit sie Aminosäuren betreffen, die nicht aus Glukose synthetisiert werden können. Ist diese Annahme richtig, so muß man, wie Lakke und Mitarbeiter, bei Paralysis agitans und anderen extrapyramidalen Erkrankungen einen gemeinsamen generalisierten Defekt im Aminosäuretransportsystem annehmen. Dafür spricht auch, daß 14C-Dopamin in Thrombozyten von Parkinson-Patienten wohl normal aufgenommen wird, aber ein Defekt in Bindung oder Retention vorliegt, da die intrazelluläre Gleichgewichtskonzentration geringer ist als normal [1, 5, 22]. Die Abnahme der Konzentration der Aminosäuren Glu [15, 19] und Gaba [22] im Liquor könnte auf eine zusätzliche Störung im Stoffwechsel hindeuten, ist doch Glutaminsäure ein wichtiges Zwischenprodukt beim aeroben Abbau des Pyruvats im Zentralnervensystem.

Wegen dieser Anomalien im Aminosäurestoffwechsel des Parkinson-Kranken erschien es uns untersuchenswert, wie die unterschiedlichen Therapeutika das Aminosäuregleichgewicht beim Parkinson-Syndrom verändern.

Bei allen 3 in dieser Studie untersuchten Therapieformen fanden wir eine Zunahme der Konzentrationen aller Aminosäuren, insbesondere aber der langkettigen neutralen Aminosäuren im Liquor, aber auch im Serum, beim
Amantadin allerdings nur kurzfristig. Der geringere oder
statistisch nicht mehr signifikante Konzentrationsanstieg
von aus Glukose synthetisierbaren Aminosäuren, wie Glu,
Gln, Asp, Asn, Ala usw., im Serum erscheint nicht verwunderlich, da diese Metabolite auf verschiedenen Wegen

sehr schnell umgesetzt werden und ihre Biosynthese aus Glukose ein bedeutendes Ausmaß besitzt.

Am besten untersucht ist die Wirkung von L-Dopa auf die Blut- bzw. Liquorzusammensetzung. Nach Verabreichung dieser Substanz kommt es zu einem Ansteigen des Blutzuckerspiegels [16] und der Konzentration von Aminosäuren im Plasma. Letzterer Effekt wurde schon einige Male erwähnt [16, 19, 20], ohne daß indessen Untersuchungen an einer größeren Patientenzahl durchgeführt worden sind. Zur Erklärung bietet sich die Annahme an, daß L-Dopa, wie auch andere Aminosäuren, die Sekretion von Hormonen stimuliert; so wird von einer Zunahme des somatotropen Hormons im Plasma [8] und einer Stimulation der Insulinsekretion [11] berichtet. Dopamin, das peripher und zentral aus L-Dopa entsteht, soll wie andere Katecholamine die Glykogenolyse aktivieren und die periphere Glukoseverwertung hemmen [9, 28]. Es verursacht einen Anstieg der Konzentration von Glukose und freien Fettsäuren im Blut [23], wobei diese Änderungen der Metabolitkonzentrationen im Blut als Spiegel der Änderung des hormonellen Gleichgewichts anzusehen sind.

Unerwartet war hingegen der oben mitgeteilte Befund, daß eine Konzentrationserhöhung von Aminosäuren im Liquor von der Wirksamkeit einer L-Dopa-Therapie abhängig war. Die Konzentrationsbewegung der Einzelaminosäuren ist im Verhältnis zur biologischen Streuung gering, sodaß eine statistisch signifikante Abweichung erst nach Zusammenfassung der Aminosäuren in Gruppen erfaßbar wurde. Schon früher hatten wir gefunden, daß eine erfolgreiche L-Dopa-Therapie von einer Normalisierung des Spektrums aus Glukose synthetisierbarer Aminosäuren begleitet war, ein Umstand, den wir unter anderem auf eine Normalisierung eines veränderten intrazellulären Stoffwechsels zurückgeführt hatten [2, 6, 17].

Prodipin verursachte die stärkste Zunahme der Aminosäurekonzentration im Plasma; im Liquor ließ sich bei den von uns untersuchten Patienten eine Konzentrationserhöhung ausschließlich der als Σ ess. AS zusammengefaßten Aminosäuren feststellen, unter anderem auch derjenigen, die als Precursoren für Neurotransmitter dienen. Möglicherweise bewirkt Prodipin eine schnellere Resorption oder eine langsamere Ausscheidung von Aminosäuren, eine Erklärung, für die auch die besonders hohe Zu-

nahme der Aminosäurekonzentrationen im Blut nach den Mahlzeiten spricht. Einen weiteren Hinweis für einen solchen Wirkungsmechanismus gibt auch die Arbeit von Oppel und Schulze: Prodipin bewirkte bei nicht unterbrochener Anti-Parkinson-Therapie bei doparesistenten Parkinson-Patienten nach Probenecidgaben ein Ansteigen der Homovanillinsäure und 5-Hydroxy-Indolessigsäure im Liquor. Als Erklärung wird angenommen, daß Prodipin gespeichertes Dopamin freisetzt oder eine höhere Abgabe von Dopamin pro Nervenimpuls verursacht [24]. Voraussetzung dafür wäre aber eine erhöhte Syntheserate von Dopamin, welche durch eine vermehrte Einschleusung der Precursoren ermöglicht wird.

Amantadin besitzt eine unspezifische amphetaminartige Wirkung [26], nicht nur auf Nervenzellen, da es im Tierversuch Neurotransmitter sowohl aus Nervenendigungen als auch aus Thrombozyten freisetzt [18]. Auch von einer Zunahme der Dopaminsyntheserate wird berichtet [27]. Unsere Untersuchungen zeigten, daß der Aminosäureflux auch durch Amantadin vorübergehend verändert wird. Ebenso ist die Wirkung auf Parkinson-Patienten zeitlich beschränkt, sofern nicht eine Kombination mit anderen Anti-Parkinson-Mitteln, insbesondere mit L-Dopa, erfolgt [10, 13].

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit läßt sich somit ableiten, daß Anti-Parkinson-Medikamente, deren Zweck es ist, die aminergen Übertragungsmechanismen zu stimulieren, unter anderem eine unspezifische Akkumulation aller langkettigen neutralen Aminosäuren, somit auch von Tyrosin und Tryptophan, im Liquor verursachen und daher das Angebot der Precursorsubstanzen biogener Amine mit Transmitterwirkung an das Zentralnervensystem vergrößern.

Literatur

- Barbeau, A.: Recent developments in Parkinson's disease and Huntinton's chorea. Int. J. Neurol. 11, 17-27 (1976).
- Binder, H., Gerstenbrand, F., Grünberger, J., Gründig, E., Schubert, H.: Erfahrungen mit dem L-Dopa-Retard-Präparat in der peroralen Langzeittherapie des Parkinson-Syndroms. Nervenarzt 47, 656-660 (1976).
- Blasberg, R.: Specificity of cerebral amino acid transport: kinetic analysis. Prog. Brain Res. 29, 245-258 (1968).

- Blasberg, R., Lajtha, A.: Heterogeneity of the mediated transport system of amino acid uptake in brain. Brain Res. 1, 86-92 (1966).
- Boullin, D. J., O'Brien, R. A.: Accumulation of dopamine by blood platelets from normal subjects and parkinsonian patients under treatment with L-Dopa. Brit. J. Pharm. 39, 779-788 (1970).
- Bruck, J., Gerstenbrand, F., Gnad, H., Gründig, E., Prosenz, P.: Über Veränderungen der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis beim choreatischen Syndrom. J. Neurol. Sci. 5, 257-265 (1967).
- Dickinson, J. C., Hamilton, P. B.: The free amino acids of human spinal fluid determined by ion exchange chromatography. J. Neurochem. 13, 1179-1187 (1966).
- Elkaim, R., Halimi, S., Guidicelli, C., Agnius-Delord, C., Hadjian, A., Perret, J., Micoud, M.: Stimulation de l'hormone de croissance par la L-Dopa. Nouv. Presse Méd. 1, 675-577 (1972).
- Ellis, S.: The metabolic effects of epinephrine and related amines. Pharmacol. Rev. 8, 485-562 (1956).
- Fehling, C.: Administration of Amantadine to patients on optimum L-Dopa dosage. Acta Neurol. Scand. 48, Suppl. 51, 119-120 (1972).
- Floyd, J. C., jr., Fajans, S. S., Conn, J. W., Knopf, R. F., Rull, J.: Stimulation of insulin secretion by amino acids. J. Clin. Invest. 45, 1487–1502 (1966).
- Gerstenbrand, F., Grünberger, J., Schubert, H.: Quantitative Testmethoden zur Objektivierung des Effektes einer L-Dopa-Langzeittherapie beim Parkinson-Syndrom. Nervenarzt 44, 428-433 (1973).
- Gerstenbrand, F., Gründig, E., Musiol, A.: W sprawie nowoczesnego leczenia zespolu parkinsonowsliego chlorowodorkiem amantadyny. Czecs. tadyn Polsk. Zygod. Lek. 27, 878–879 (1972).
- Gjessing, L. R., Gjesdahl, P., Dietrichson, P., Presthus, J.: Free amino acids in the cerebrospinal fluid in old age and in Parkinson's disease. Europ. Neurol. 12, 33-37 (1974).
- Gründig, E., Gerstenbrand, F.: Über den Zusammenhang zwischen der Parkinson-Symptomatik und einer Störung des Aminosäurehaushaltes im ZNS. Wien. klin. Wschr. 82, 811–816 (1970).
- Gründig, E., Gerstenbrand, F., Bruck, J., Gnad, H., Prosenz, P., Teuflmayr, R.: Der Einfluß der Verabreichung von Aminosäuren, speziell von L-Dopa und α-Methyldopa, auf die Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis bei extrapyramidalen Syndromen. Dtsch. Ztschr. Nervenheilk. 196, 236–255 (1969).

- Gründig, E., Gerstenbrand, F., Oberhummer, J., Simanyi, M., Schedl, R., Weiss, J.: Biochemische Aspekte der L-Dopa-Wirkung bei Parkinsonpatienten. Ztschr. Neurol. 203, 73-90 (1972).
- Haacke, U., Sturm, G., Süver, V., Wesemann, W., Wildenhahn, G.: Zur Wirkung der 1-Aminoadamantane. Vergleichende Untersuchungen an isolierten Nervenendigungen und Thrombocyten zur Freisetzung von Serotonin und Dopamin. Arzneim. Forsch./Drug Res. 27, 1471-1389 (1977).
- Hare, T. A., Beasley, B. L., Chambers, R. A., Boehme, D. H., Vogel, W. H.: Dopa and amino acid levels in plasma and cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease before and during treatment with L-Dopa. Clin. Chim. Acta 45, 273-280 (1973).
- Hare, T. A., Vanna, S., Beasley, B., Chambers, R., Vogel, W. H.: Amino acid and dopa levels in plasma and urine from L-Dopa treated patients with Parkinson's disease. J. Lab. Clin. Med. 77, 319-325 (1971).
- Lajtha, A., Cohen, S. R.: Amino acid transport, in: Handbook of neurochemistry, Vol. 7, S. 543-572. New York: Plenum Press. 1972.
- Lakke, J. W. F., Teelken, A. W.: Amino acid abnormalities in cerebrospinal fluid of patients with parkinsonism and extrapyramidal disorders. Neurology 26, 489-493 (1976).
- Mueller, P. S., Horwitz, D.: Plasma free fatty acid and blood glucose responses to analogues of norepinephrine in man. J. Lipid Res. 3, 251-255 (1962).
- Oppel, F., Schultze, G.: CSF-changes of HVA and 5-HIAA during intermittent and continuous Parkinson therapy with particular regard to prodipin application. Pharmacopsych. Neuro-Psychopharm. 11, 76-80 (1978).
- van Sande, M., Caers, J., Lovental, A.: Cerebrospinal fluid amino acids in extrapyramidal disorders before and after L-Dopa treatment. Ztschr. Neurol. 199, 24-29 (1971).
- Scatten, B., Cheramy, A., Besson, M. J., Glowinski, J.: Increased synthesis and release of dopamine in the striatum of the rat after amantadine treatment. Eur. J. Pharmacol. 13, 131–133 (1970).
- Stromberg, U., Svensson, T. H., Waldeck, B.: On the mode of action of amantadine. J. Pharm. Pharmacol. 22, 959–962 (1970).
- van Woert, M. H., Mueller, P. S.: Glucose, insulin, and free fatty acids metabolism in Parkinson's disease treated with levodopa. Clin. Pharmacol. Therap. 12, 360-367 (1971).

Korrespondenz: Prof. Dr. Else Gründig, Institut für Medizinische Chemie, Universität Wien, Währinger Straße 10, A-1090 Wien.

Manzsche Buchdruckerei, Wien IX

Printed in Austria