

## Das Aminosäurespektrum des Liquor cerebrospinalis bei entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems

H. DRESSNER und R. M. SCHMIDT

Klinik- und Poliklinik für Psychiatrie und Neurologie  
der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. H. RENNERT)

Eingegangen am 11. Oktober 1966

Das freie Aminosäurespektrum des Liquor cerebrospinalis hat bereits verschiedene Forschergruppen (SOLOMON, 1947; SCHÖNENBERG, 1956; BAUER, 1957; KNAUF, 1958; MÜTING, 1959; LOGOTHETIS, 1961; von SANDE, 1966; GRÜNDIG, 1965) interessiert. Die Bestimmung der Eiweißbausteine durch Papierchromatographie, Hochspannungselektrophorese, mikrobiologische Methoden ist heute auf Grund der teils semiquantitativen Aussagen, Erfassung nur einzelner Aminosäuren und ihrer Fehlerbreite weitgehendst durch die Säulenchromatographie nach MOORE u. STEIN (1954) sowie SPACKMAN (1958) ersetzt worden. Im Liquor cerebrospinalis wird die Bestimmung besonders erschwert durch den geringen Aminosäuregehalt. Einerseits werden große Mengen zur Analyse benötigt, andererseits steigt die Fehlerbreite an. Beide Punkte erscheinen uns als sehr wesentlich dafür, daß man bis heute zu keinem abschließenden Ergebnis gekommen ist.

Zur Bestimmung von „Normalwerten“ verwendeten wir Liquores, deren Eiweißwerte, Kolloidkurven, Zellzahl, Zuckerwert und Agarelektrophoreseergebnisse normal waren. Das Patientengut setzte sich aus Epilepsien, Durchblutungsstörungen, präsenilen Hirnatrophien und frühkindlichen Hirnschädigungen einschließlich Begutachtungsfällen zusammen. Es muß offenbleiben, ob auch bei diesen Fällen eine Verschiebung des Aminosäurespektrums vorkommt, das die „normalen“ Durchschnittswerte verändert. Diese Untersuchungen wurden solchen bei entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems (Meningitis, Meningomyelitis, Enzephalomyelitis, Panencephalitis und Neuritis) gegenübergestellt.

### Methodik

#### Puffersysteme:

pH 3,25      84 g Citronensäure, 33 g NaOH, 42,6 ml HCl conc, 4 g Phenol ad 1 l.

pH 4,25      84 g Citronensäure, 33 g NaOH, 18,8 ml HCl conc, 4 g Phenol ad 1 l.

pH 6,9      168 g Citronensäure, 96 g NaOH, 4 g Phenol ad 1 l.

pH 2,2      21 g Citronensäure, 8,4 g NaOH, 16 ml HCl, 1 g Phenol ad 1 l.

Die Aufarbeitung der Liquores erfolgte spätestens 3 Std nach Entnahme, da ähnlich wie beim Serum auch hier bei längerem Stehen bei Zimmertemperatur mit einer Verschiebung des Aminosäurespektrums zu rechnen ist (OEPEN, 1965). Zur Enteiweißung verwendeten wir Sephadex<sup>1</sup> G 25-Säulen ( $35 \times 1,2$  cm). 10 ml Liquor wurden aufgetragen, mit 2 ml 0,2 n Essigsäure nachgewaschen und die Elution ebenfalls mit 0,2 n Essigsäure durchgeführt. Die ersten 32 ml des Eluates enthielten die gesamten Eiweiße und wurden verworfen, die nachfolgenden 20 ml stellten das Aminosäureeluat dar. Dieses wurde im Vakuum zur Trockne eingeengt und bis zur Aufarbeitung bei  $-20^{\circ}\text{C}$  stehengelassen.

Die quantitative Bestimmung der Aminosäuren erfolgte am Amberlite IR 120 Typ III (400—600 mesh) nach MOORE u. STEIN (1954) mit einer Modifikation nach MATTHIAS (1961). Dabei trennten wir die neutralen und sauren Aminosäuren an Säulen von  $130 \times 0,9$  cm bei  $50^{\circ}\text{C}$ . Für eine Bestimmung benötigten wir 20 ml Liquor, dabei betrug das maximale Volumen, das wir auf die Säule auftrugen, 2 ml, anschließend wurde mit 0,5 ml eines Citratpuffers pH 2,2 nachgewaschen und die Aminosäuren ebenfalls mit Citratpuffer eluiert (pH 3,25 und pH 4,25).

Zur quantitativen Erfassung des basischen Aminosäuregehaltes trennten wir 10 ml Liquor, auf 1 ml konzentriert, an Amberlite-Säulen  $30 \times 0,9$  cm bei  $50^{\circ}\text{C}$ . Die Elution erfolgte mit Citratpuffer pH 6,9; Ornithin und Lysin konnten unter diesen Bedingungen nicht getrennt werden.

Wir verwendeten einen Fraktionssammler, der in der hiesigen Klinik gebaut wurde und der mittels Tropfenzähler alternierend das Eluat in drei Tropfen Vorfraktion und 37 Tropfen Hauptfraktion auftrennte. Die Vorfraktionen wurden mit Ninhydrin (MATTHIAS, 1961) qualitativ auf den  $\alpha\text{-NH}_2$ -Stickstoffgehalt geprüft; auf diese Weise war es möglich, alle dazugehörigen negativen Hauptfraktionen zu verwerfen. Die zu einem Peak gehörenden Hauptfraktionen bei positiver Vorfraktion wurden in einem 25 ml Kölbchen vereinigt und jeweils 2 ml zur quantitativen Bestimmung mit Ninhydrin eingesetzt.

### Ergebnisse

Zur Bestimmung der Normalwerte der freien Aminosäuren untersuchten wir 16 Liquores (Tab. 1). Dabei zeigte sich ein ausgesprochen hoher Gehalt an Glutamin, durchschnittlich das Zehnfache der Konzentration der übrigen Aminosäuren. Gleichzeitig ist aber auch die Schwankungsbreite recht erheblich. Unser Wert von  $27,2 \pm 16 \mu\text{g}/\text{ml}$  ist in Leucineinheiten angegeben, da mittels Säulenchromatographie Ser/AspNH<sub>2</sub>/GluNH<sub>2</sub> schlecht trennbar sind. Zum anderen werden an Amberlite bis zu 20% der Amide zerstört, so daß dieser Wert nicht den wahren GluNH<sub>2</sub>-Gehalt angibt. Da jedoch der gleiche Fehler bei allen Untersuchungen besteht, ist ein Vergleich der Mittelwerte von normalen mit pathologischen Fällen erlaubt. Der Gehalt der übrigen Aminosäuren bewegt sich zwischen 2—4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

Beim Vergleich unserer Normalwerte mit denen anderer Autoren, die ebenfalls mit der Säulenchromatographie arbeiteten, zeigen sich keine signifikanten Differenzen. Die Untersuchungen von KNAUF (1961) wiesen für Glutamin einen Mittelwert von  $49,7 \pm 29,55 \mu\text{g}/\text{ml}$  auf, während

<sup>1</sup> Sephadex der Fa. Pharmacia, Uppsala, Schweden.

PERRY (1961) 32,5 µg/ml angibt. Vergleicht man das Spektrum der übrigen Aminosäuren, so liegen unsere Werte im Bereich beider Autoren, die geringen Schwankungen dürften größtenteils methodisch bedingt sein. Ähnlich sind auch die Ergebnisse, die GRÜNDIG (1965) teils papierchromatographisch teils säulenchromatographisch erhielt.

Tabelle 1. *Aminosäuregehalt des Liquor cerebrospinalis bei normalen Personen (Gehalt in µg/ml; M = Mittelwert; σ = Standardabweichung).*

Aminosäure	„Normalfälle“ (16) $M \pm \sigma$ in µg/ml
His	3,7 ± 1,7
Lys/Orn	4,1 ± 1,0
Arg	2,6 ± 1,4
Tau	1,6 ± 0,8
Asp	Spuren
Thr	1,5 ± 0,7
Ser/GluNH <sub>2</sub>	27,2 ± 16 <sup>1</sup>
Glu	4,5
Gly	2,8 ± 1,1
Ala	2,2 ± 1,2
CySSCy	1,7 ± 0,8
Val	1,6 ± 0,2
Met	2,1 ± 1,1
ILeu	1,5 ± 0,4
Leu	2,3 ± 0,8
Tyr	2,9 ± 1,0
Phe	2,9 ± 0,8

<sup>1</sup> Als Leu-Einheit angegeben.

Der basische Aminosäuregehalt bei Multiple Sklerose-Kranken<sup>2</sup> (Tab.2) zeigt keine Abweichung zu den Normalwerten, abgesehen von zwei Fällen mit erhöhtem Arginin und Lysin/Ornithin-Gehalt; bei fast allen Fällen wurde ein erhöhter Globulinspiegel und oft eine pathologische Mastixkurve gefunden.

Der Histidinwert in der Gruppe der übrigen entzündlichen Erkrankungen ergab in keinem Fall eine Abweichung vom Normbereich, dagegen waren oft Erhöhungen von Orn/Lys und Arg feststellbar. Besonders erwähnenswert ist der hohe Arg-Wert bei je einem Fall von Meningoencephalitis und Meningomyelitis von 6,6 und 7,2 µg/ml sowie einer Polyneuritis und Meningitis von 7,1 und 7,9 µg/ml Orn/Lys.

Das Spektrum der sauren und neutralen Aminosäuren wird wie oben erwähnt durch den hohen Glutamingehalt beherrscht. Auch bei allen

<sup>2</sup> Die zur Aminosäurebestimmung erforderlichen 30 ml Liquor standen uns nur bei entsprechender klinischer Indikation zur Liquorentnahme zur Verfügung, worauf auch die geringe Fallzahl zurückzuführen ist.

entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems bleibt diese Relation erhalten (Tab. 3). Bei Liquores von Multiple Sklerose-Kranken treten keine deutlichen Verschiebungen auf. Von 5 Untersuchungen

Tabelle 2. Das basische Aminosäurebild des Liquor cerebrospinalis bei entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems einschließlich der übrigen Liquorbefunde.

Diagnose	Gehalt an basischen Aminosäuren in µg/ml			KE	Elektrophorese	Mastixkurve	Zellzahl
	His	Lys/ Orn	Arg				
Multiple Sklerose	2,2	5,3	4,6	0,8	γ-Globuline erhöht	5	13/3
Multiple Sklerose	5,0	5,7	5,8	0,9	α <sub>2</sub> -Globuline erhöht	4	10/3
Multiple Sklerose	Spuren	3,4	Spuren	1,2	γ-Globuline erhöht	3	17/3
Multiple Sklerose	Spuren	3,4	1,8	1,1	γ-Globuline erhöht	2	1/3
Multiple Sklerose	3,2	5,4	2,8	0,7	normal	5	49/3
Multiple Sklerose	1,6	5,3	3,7	1,0	γ-Globuline erhöht	3	11/3
Multiple Sklerose	4,4	3,4	3,5	0,6	α <sub>2</sub> -, γ-Globuline erhöht	2	11/3
Meningo-encephalitis	4,5	2,6	6,6	1,8	—	5	2/3
Meningo-myelitis	2,3	3,8	7,2	1,9	γ-Globuline erhöht	7	167/3
Meningitis	3,8	7,9	3,8	2,3	—		12/3
Panencephalitis	4,3	5,7	Spuren	1,5	α <sub>2</sub> -, γ-Globuline erhöht	11	20/3
Polyneu- ritis	3,9	7,1	4,2	4,0	γ-Globuline erhöht	10	6/3

zeigten 3 einen erhöhten Tauringehalt, aber auch andere geringfügige Abweichungen dürften unspezifisch sein, abgesehen von einem allgemein zu niedrig liegenden GluNH<sub>2</sub>-Wert.

Bei je einem Fall von plasmocytärer Meningitis und Panencephalitis ergab sich ein ähnliches Bild. Der Glutamingehalt der Liquores liegt bei beiden im Normbereich, dagegen sind die aliphatischen Aminosäuren Gly, Ala, Val und Met deutlich erhöht. Bei einem Liquor eines Meningo-

encephalitis-Kranken fällt der außerordentlich hohe Gehalt an GluNH<sub>2</sub> mit 92,5 µg/ml auf, während die übrigen Aminosäuren leicht vermindert sind. Die Liquoraminosäureuntersuchung eines Defektzustandes nach Panencephalitis zeigt ein normales Spektrum.

Die Liquorentnahme erfolgte in der akuten Krankheitsphase. Die Kolloidreaktionen und Elektrophoreseuntersuchungen ergaben meist pathologische Werte. Eine Parallelität der Aminosäurevermehrung zur Eiweißzunahme,  $\gamma$ -Globulinerhöhung oder pathologischen Mastixkurve läßt sich aber nicht beobachten. Dies war in gewisser Hinsicht auch nicht zu vermuten, wenn man bedenkt, daß einmal die freien und zum anderen die gebundenen Aminosäuren bei den erwähnten Verfahren bestimmt werden.

### Diskussion

Bei entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems, einschließlich seiner Häute, besteht eine vermehrte Durchlässigkeit der Blut-Hirnschranke. Danach müßte sie zumindest für niedermolekulare Aminosäuren passierbar sein. Die Untersuchungen von SCHÖNENBERG (1956); BAUER (1957) und auch unsere Ergebnisse lassen aber erkennen, daß die Aminosäuren nicht entsprechend dem ausgeprägten Plasma-Liquorgefälle (Tab. 4) schrankengängig sind, sondern wie LAJTHA (1957) nachweisen konnte, für den Übertritt spezifische Transportmechanismen benötigen. Andererseits kennen wir auch Störungen, vorwiegend nicht-entzündlicher Natur, beispielsweise den Phenylbrenztraubensäureschwachsinn sowie Leber- und Nierenerkrankungen (MÜTING, 1960), die zu einer Anreicherung von Aminosäuren im Spinalraum über eine Schrankenstörung im Sinne eines vermehrten Angebotes führen. LAJTHA (1957) beobachtete außerdem, daß eine Plasmaerhöhung einzelner Aminosäuren zu keinem Konzentrationsanstieg im Liquor führt, sondern lediglich einen regeren Austausch bewirkt. Ähnlich sind die Gedanken-gänge von KNAUF (1964), der von einem Austauschvorgang in beiden Richtungen spricht. Zum anderen ist denkbar, daß der Aminosäurespiegel durch den pathologischen Hirnstoffwechsel bei entzündlichen Erkrankungen beeinträchtigt wird. Eine Beweisführung ist aber in Anbe-tracht der Lokalisation des Entzündungsherdes und der sehr differieren-den Anzahl beeinträchtigter Ganglienzellen nicht möglich.

Auffällig ist bei unseren Multiple Sklerose-Kranken eine Verminderung des Aminosäuregehaltes, über die auch VON SANDE (1966) berichtet. Es mag offen bleiben, ob diese pathologischen Ergebnisse auf einen ge-steigerten Aminosäureumsatz oder auf ein vermindertes Angebot zurückzuführen sind.

Erwähnenswert ist bei unseren Untersuchungen weiterhin, daß bei einer plasmocytären Meningitis und Panencephalitis die Gly-, Ala-,

Tabelle 3. Der neutrale und saure Aminosäuregehalt des Liquor cerebrospinalis bei entzündlichen

Gehalt der neutralen und sauren Aminosäuren in  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 

Diagnose	Tau	Asp	Thr	Ser/ GluNH <sub>2</sub>	Glu	Gly	Ala	CySSCy	Val
Multiple Sklerose	1,8	--	1,1	14,9		1,1	1,5	5,0	2,2
Multiple Sklerose	4,0	—	3,6	11,4	5,9	1,2	1,7	1,7	0,8
Multiple Sklerose	3,1	1,6	3,5	31,5		3,1	2,1	—	3,5
Multiple Sklerose	6,2	1,1	2,0	12,8		1,4	1,7		
Multiple Sklerose	2,4	1,3	2,0	10,6		1,1	2,6	1,4	
Meningoenzephalitis		1,6		92,5		2,1	1,9	1,5	0,8
eosinophil-plasmacytäre Meningitis	1,6	1,9	2,2	24,9	9,5		26,4		
Panenzephalitis	1,8		1,9	35,0		4,0	0,9	5,0	5,9

Tabelle 4. Mittelwert und Standardabweichung von freien Liquor- und Plasmaaminoäuren bei Normalfällen nach Knauf, H. G., P. Schabert u. H. Zickgraf, Klinische Wochenschrift 15, 778 (1961).

Substanz	Liquor normal (20)		Plasma (20)	
	$\gamma/\text{ml}$	Mittelwert $\pm \sigma$	$\gamma/\text{ml}$	Mittelwert $\pm \sigma$
Alanin	2,3	$\pm 0,71$	19,1	$\pm 6,6$
Arginin	4,7	$\pm 1,05$	6,6	$\pm 2,2$
Asparaginsäure	0,8		1,5	
Cystin	1,1	$\pm 0,36$	9,4	$\pm 3,7$
Glutamin	49,7	$\pm 29,55$	55,5	$\pm 28,1$
Glutaminsäure	8,4	$\pm 4,18$	8,8	$\pm 3,7$
Glycin	0,7	$\pm 0,17$	9,4	$\pm 2,7$
Harnstoff	174,6	$\pm 50,86$	281,2	$\pm 98,0$
Histidin	2,3	$\pm 0,49$	10,7	$\pm 2,9$
Isoleucin	0,7	$\pm 0,2$	6,9	$\pm 1,8$
Leucin	1,5	$\pm 0,37$	13,7	$\pm 3,0$
Lysin/Ornithin	4,9	$\pm 1,3$	12,4	$\pm 4,4$
Methionin	0,7	$\pm 0,14$	2,9	$\pm 1,7$
Phenylalanin	1,5	$\pm 0,42$	7,5	$\pm 1,8$
Serin	2,1		6,6	$\pm 1,9$
Taurin	1,2	$\pm 0,28$	6,0	$\pm 1,9$
Threonin	3,1	$\pm 0,68$	10,1	$\pm 2,8$
Tyrosin	1,5	$\pm 0,35$	7,2	$\pm 2,0$
Valin	1,7	$\pm 0,4$	19,4	$\pm 5,4$
Gesamt-Amino-N	14,1	$\pm 5,71$	32,3	$\pm 6,5$

*Erkrankungen des Zentralnervensystems einschließlich der übrigen Liquorbefunde*

Met	I Leu	Leu	Tyr	Phe	KE	Elektrophorese	Mastixkurve	Zellzahl
		2,5	3,2	2,1	1,1	—	7	24/3
		0,9	3,5	3,1	0,7	Albumin und Prae-albumin erhöht	2	0/3
2,1		1,6	4,9	3,9	0,8	$\gamma$ -Globulin erhöht	5	13/3
4,1	2,2	1,5	3,7	3,0	1,3	$\gamma$ -Globulin erhöht	8	12/3
3,5		3,9	4,1	3,5	0,9	$\gamma$ -Globulin erhöht	3	28/3
1,7		2,0	1,2	0,9	1,8	—	5	2/3
5,2		1,0	0,9	Spuren	2,2	$\gamma$ -Globulin erhöht	12	285/3
3,2	2,3	1,2	1,0	1,2	1,5	$\gamma$ -Globulin erhöht	12	20/3

CySSCy-, Val-, Met- und Orn/Lys-Werte erhöht sind. SCHÖNENBERG (1956) untersuchte papierchromatographisch Liquores entzündlicher Erkrankungen der Meningen und stellte in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen fest, daß besonders die aliphatischen Aminosäuren erhöht sind. Jedoch seine Beobachtung, daß Glutamin bei meningitischen Erkrankungen kaum zu finden war, können wir nicht teilen. Der Autor fand je nach Grad der Störung ein variables Fleckenmuster, das bei der tuberkulösen Form die größten Abweichungen vom Normbereich zeigte. Bei der reinen Encephalitis findet er keine Veränderungen im Gegensatz zu den Übergangsformen — den Meningoencephalitiden.

Unsere säulenchromatographisch erhaltenen Aminosäurewerte bei einem Fall von Meningoencephalitis lassen einen extrem hohen GluNH<sub>2</sub>- und Arg-Wert erkennen, während die übrigen Werte in der physiologischen Schwankungsbreite liegen. Unseres Erachtens dürfte diese Erhöhung nicht ausschließlich auf eine gestörte Blut-Hirnschranke zurückzuführen sein, sondern auf eine autochthone Bildung am Entzündungsherd hinweisen, da der Wert von 92,5 µg/ml auch den Glutamingehalt des Serums überschreitet. Ob diese Erhöhung im Rahmen einer Entgiftungsreaktion zu deuten oder als Ausdruck des pathologischen Geschehens zu werten ist, muß offenbleiben.

### Zusammenfassung

Mittels Säulenchromatographie nach MOORE u. STEIN sowie MATTHIAS wurde der Aminosäuregehalt des Liquor cerebrospinalis bei entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems untersucht. Zur Bestimmung durchschnittlicher „Normalwerte“ verwendeten wir Liquores von Patienten mit Epilepsien, Durchblutungsstörungen, praesenilen Hirnatrophien, frühkindlichen Hirnschädigungen und Begutachtungsfällen, bei denen im übrigen normale Laborbefunde erhalten worden waren. Die Liquores Multiple Sklerose-Kranker ergaben eine geringe Verminderung des Glutamingehaltes, zeigten aber sonst keine Auffälligkeiten. Bei drei Liquoruntersuchungen von Patienten mit entzündlichen Erkrankungen (Meningitis, Panencephalitis) wurden Erhöhungen der aliphatischen Aminosäuren Glycin, Alanin, Cystin, Valin, Methionin und Ornithin/Lysin registriert. Bei einer Meningoencephalitis fand sich ein extrem hoher Glutamin- und Arginin-Wert.

Unsere Untersuchungen zeigen, daß ein einheitliches Aminosäuremuster des Liquor cerebrospinalis für entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems nicht existiert. Die Liquores Multiple Sklerose-Kranker in der akuten Phase zeigen die geringsten Abweichungen. Eine Erklärung der verschiedenen anderen abnormen Aminosäurebefunde kann noch nicht gegeben werden.

### Literatur

- BAUER, H., u. B. BOESCHE: Die freien Aminosäuren des Liquors bei der multiplen Sklerose. Klin. Wschr. **15**, 511—518 (1957).
- GRÜNDIG, E.: Über die Aminosäurezusammensetzung des Liquors cerebrospinalis. Wien. klin. Wschr. **14**, 246—254 (1965).
- KNAUF, H. G., U. GOTTMAN u. B. MILLER: Untersuchungen über den Austausch von freien Aminosäuren und Harnstoff zwischen Blut und Zentralnervensystem. Klin. Wschr. **1**, 27—39 (1964).
- W. MIAŁKOWSKY u. H. ZICKGRAF: Über die Bestimmung der freien Aminosäuren des Liquor cerebrospinalis und ihre Bedeutung für die Klinik. Klin. Wschr. **15**, 739—740 (1958).
- P. SCHABERT u. H. ZICKGRAF: Die Konzentration der freien Aminosäuren im Liquor cerebrospinalis und ihre Beziehungen zur Konzentration freier Plasmaaminosäuren. Klin. Wschr. **15**, 778—784 (1961).
- LAJTHA, A.: Amino acid and protein of the brain. II. The uptake of L-lysine by brain and other organs of the mouse at different ages. J. Neurochem. **2**, 209—215 (1958).
- Amino acid and protein metabolism of the brain. V. Turnover of leucine in mouse tissues. J. Neurochem. **3**, 358—365 (1959).
- S. BERL, and H. WAELSCH: Amino acid and protein metabolism of the brain. IV. The metabolism of glutamic acid. J. Neurochem. **3**, 322—332 (1959).
- S. FURST, A. S. GERSTEIN, and H. WAELSCH: Amino acid and metabolism of the brain. I. Turnover of free and protein bound lysine in brain and other organ. J. Neurochem. **1**, 289—300 (1957).

- LAJTHA, A., and J. TOTH: The brain barrier system. II. Uptake and transport of amino acids by the brain. *J. Neurochem.* **8**, 216—225 (1961).
- — The brain barrier system. III. The efflux of intracerebrally administrated amino acids from the brain. *J. Neurochem.* **9**, 199—212 (1962).
- LOGOTHETIS, J., and M. BOVIS: Quantitative two-dimensional chromatography for free amino acids in cerebrospinal fluid analysis. *Wld. Neurol.* **2**, 747—761 (1961).
- LOWENTHAL, A.: Elektrophoretische und chromatographische Untersuchung des Liquor cerebrospinalis. Symposium über den Liquor cerebrospinalis, Wien 1965. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1966.
- MATTHIAS, W.: Über eine Vereinfachung der quantitativen Bestimmung von Aminosäuren an Austauschersäulen mit der Möglichkeit gleichzeitiger qualitativer Untersuchungen. *J. Chromatogr.* **6**, 333—342 (1961).
- MOORE, S., and W. H. STEIN: Procedures for the chromatographic determination of amino acids on four per cent cross-linked sulfonated polystyrene resins. *J. biol. Chem.* **211**, 907—913 (1954).
- MÜTING, D.: Über Veränderungen in der Aminosäurezusammensetzung des enteiweißten Liquor cerebrospinalis bei Leber- und Niereninsuffizienz. *Klin. Wschr.* **19**, 1000—1001 (1960).
- , u. K. N. SHIVARAM: Quantitative papierchromatographische Bestimmung der freien Aminosäuren im Liquor cerebrospinalis gesunder Menschen. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **317**, 34—38 (1959).
- OEPEN, H., I. OEPEN u. L. LANGBEIN: Elutionschromatographische Untersuchung der Stabilität freier und gebundener Aminosäuren in menschlichem Vollblut und Serum. *Klin. Wschr.* **11**, 622—627 (1965).
- PERRY, T. L., and R. J. JONES: The amino acid content of human cerebrospinal fluid in normal individuals and in mental defectives. *J. clin. Invest.* **40**, 1363—1372 (1961).
- VON SANDE, M.: Analyse chromatographique des acids aminés libres du liquide céphalorachidien humain. Symposium über die Cerebrospinalflüssigkeit. Jena: VEB G. Fischer 1966.
- SCHÖNENBERG, H.: Papierchromatographie des Liquor cerebrospinalis. *Nervenarzt* **27**, 54—58 (1956).
- SOLOMON, J. D., S. W. HIER, and O. BERGEIM: Free amino acids in cerebrospinal fluid. *J. biol. Chem.* **171**, 695—700 (1947).
- SPACKMAN, D. H., W. H. STEIN, and S. MOORE: Automatic recording apparatus for use in the chromatography of amino acids. *Analyt. Chem.* **30**, 1190—1206 (1958).

Dipl.-Chem. H. DIESSNER  
Prof. Dr. med. habil. R. M. SCHMIDT  
Universitäts-Nervenklinik  
X 402 Halle (Saale), Julius Kühn-Straße 7