

Orientierende Untersuchung des zirkadianen Plasma-Tyrosin-Rhythmus depressiver Syndrome unterschiedlicher Ätiologie*

KLAUS KLEMPPEL

Städt. Nervenklinik Bremen, Krankenhaus Bremen-Ost
(Direktor: Prof. Dr. med. St. Wieser)

Eingegangen am 21. Februar 1972

Preliminary Investigation of Circadian Rhythms of Plasma-Tyrosine in Depressive Syndromes of Various Etiology

Summary. 26 patients suffering from depressive syndromes of widespread clinical etiology showed pathological deviations of the circadian rhythm of plasma tyrosine which paralleled the course of the depression and remained unchanged in the case of no remission. The only 2 cases where the deviations could not be detected were a neurotic depression and an abnormal personality.

Pathological changes of amplitudes and variations of the diurnal plasma tyrosine rhythms are an unspecific symptom of exogenous and endogenous affective disorders.

The possibility of a catecholamine-mediated regulation of the tyrosine metabolism is discussed.

Key words: Plasma Tyrosine — Depressive Syndromes — Catecholamines — Circadian Rhythms.

Zusammenfassung. 26 untersuchte depressive Probanden weitgestreut heterogener Diagnosegruppen wiesen mit Ausnahme einer neurotischen Depression und einer abnormen Persönlichkeit pathologische Abweichungen des diurnalen Plasma-Tyrosin-Rhythmus auf, die sich mit Remission der Depression zurückbildeten oder bei Ausbleiben einer Remission überdauerten.

Deviante Plasma-Tyrosin-Rhythmen sind als unspezifisches Symptom exogener wie endogener depressiver Erkrankungen differentialdiagnostisch nicht verwertbar.

Die Hinweise auf eine katecholamin-vermittelte Steuerung des Tyrosin-Metabolismus werden diskutiert.

Schlüsselwörter: Plasma-Tyrosin — Depressive Syndrome — Katecholamine — Zirkadianer Rhythmus.

Birkmayer u. Mitarb. [7,8] berichteten über signifikant erniedrigte Morgenwerte des Plasma-Tyrosins endogen Depressiver, die sich mit klinischer Remission der Depression wieder normalisierten; dazu verlief die zirkadiane Periodik des Plasma-Tyrosins invers im Vergleich zur

* Herrn Obermedizinalrat Dr. med. Friedrich Becker, Psychiatrische Klinik des Krankenhauses Bremen-Ost, zum 55. Geburtstag gewidmet.

Periodizität Gesunder, die besonders durch Wurtmann [48] und Coburn [14] untersucht worden war. Aufgrund der inversen Beziehung zwischen Lichtperiode und Aktivität der Leber-Tyrosin-Transaminase (Tyrosin-alpha-Ketoglutarat-Transaminase: TKT) — die den ersten katabolen Schritt vom Tyrosin zur p-Hydroxy-Phenylbrenztraubensäure katalysiert —, schloß Birkmayer [7] auf einen über den N. opticus laufenden diencephal gesteuerten feed back der Enzyminduktion. Es wurde neben einem 12 Std-Shift der Enzymaktivität eine generelle Aktivitätssteigerung der TKT als Ursache der erniedrigten Plasma-Tyrosin-Titer bei Depressiven postuliert [7]. Dagegen ließen die Befunde von Takahashi u. Mitarb. [42] und Albert [1] auf eine defizitäre Aktivität der TKT endogen Depressiver bzw. Manisch-Depressiver schließen, was jedoch ebenfalls unspezifisch zu sein scheint [4].

Derzeit gegensätzlich interpretierte Befunde könnten ihre Erklärung in einer Katecholaminvermittelten Steuerung des Tyrosinmetabolismus finden [9, 10, 49], der in diesem Fall Aktivitätswechsel des zentralen und peripheren autonom-adrenergen Systems widerspiegelte.

Es erschien deshalb im Hinblick auf die Hypothese einer Affektion des zentralen Katecholaminhaushaltes bei der Depression [37, 38] lohnend, die Befunde von Birkmayer u. Mitarb. [7] an einem Krankengut von depressiven Syndromen sehr unterschiedlicher Ätiologie nachzuprüfen.

Material und Methoden

Die Einschätzung der Depressivität erfolgte nach der Skala von Bojanovsky u. Chloupkova [12].

Blutproben wurden um 8.00 und 12.00 Uhr vor der Nahrungsaufnahme und um 20.00 und 24.00 Uhr $1\frac{1}{2}$ bzw. $5\frac{1}{2}$ Std nach der letzten Mahlzeit entnommen; sie wurden nach der Entnahme eingefroren und 8–12 Std später aufgearbeitet.

Die Bestimmung des Plasma-Tyrosins erfolgte fluorometrisch nach den Angaben des 'Manual of Fluorometric Clinical Procedures' [50] und stellt eine zusammenfassende Modifikation der Arbeiten von Udenfriend u. Cooper [44], Waalkes u. Udenfriend [45] und Wong, O'Flynn u. Inonye [47] dar. Die Wiederfindungsrate zwischen 0,5 und 5,0 mg Tyrosin betrug 93–107%. Präzisionskontrolle: VK 5,9%. Die 17-Hydroxycorticosteroide (17-OHCS) wurden nach Kornel und den von Oertel [33] beschriebenen Angaben bestimmt. Wiederfindungsrate 96–102%, VK 4,3%.

Das proteingebundene Jod im Serum (PBI) wurde nach der Modifikation von Fried u. Höfelmayr (Hg-Acetat als Stopreagens, bewegliche Eichgerade) [19] ermittelt. Wiederfindungsrate 95–102%. VK 5,8%. Fehlerpunkte in Ringversuchen zwischen 0,03–0,08.

Als Normverteilung des Plasma-Tyrosins wurden die Angaben Coburns u.a. [14] zugrunde gelegt, um die Ergebnisse mit denen Birkmayers [7] vergleichen zu können. Die mittleren Tyrosin-Tageskurven nach Wurtman u.a. [48] oder Takahashi u.a. [42] stellen nur prinzipiell unwesentliche Variationen der Coburnschen Kurve dar.

Die Bildung des Quotienten aus dem 20.00- und 8.00-Uhr-Wert des Plasma-Tyrosins (20.00:8.00) gibt nach dem Vorschlag Birkmayers [7] die Relation des Abend- zum Morgenwert wieder und ist im Regelfall kleiner als 1,00.

Die verabreichte Spitalskost belief sich bei reichlichem Proteingehalt, der im einzelnen nicht zu berechnen war, auf ca. 2500 Calorien p/d. Alle Untersuchten wurden ausreichend dreimal täglich ernährt; Zwischenmahlzeiten wurden vermieden [s. 15].

Den Süchtigen wurde im akuten Entziehungsstadium durchweg Hemineurin verabreicht, im weiteren Verlauf vereinzelt niederpotente Neuro- und Thymoleptika. Die übrigen Depressiven wurden mit Thymo- und Neuroleptika und EK behandelt. Es waren keine anderen gemeinsamen Reaktionen erkennbar als die Normalisierung der Tyrosin-Rhythmen mit sich etablierender Remission der Depression bzw. ausbleibenden Normalisierungstendenzen der Tyrosin-Tageskurven bei fehlender Remission und fortgesetzten EK- und thymoleptischen Behandlungen in den Längsschnitten der Gruppe VI (s. Resultate).

Nach der klinischen Diagnose schlüsseln sich die untersuchten Patienten wie folgt auf (s. Tab.1):

A. Alkoholiker bzw. Polytoxikomane (der Klassifizierung liegt das Jellineksche Schema bzw. die Richtlinien der WHO zugrunde).

B. Phasische involutive Depressionen mit symptomatischer Polytoxikomanie bzw. Alkoholismus.

C. Endogene bzw. involutive Depressionen.

D. Übrige depressive Syndrome unterschiedlicher Ätiologie einschließlich zweier Maniker.

Resultate

An 28 Patienten (26 Depressive, 2 Maniker) beiderlei Geschlechts in einem Alter zwischen 26 und 74 Jahren wurde insgesamt 70 mal der Plasma-Tyrosin-Tagesrhythmus bestimmt. Simultan ermittelt wurden bei 15 Patienten 40 mal die Tagesverteilung des Plasma-Cortisol, bei 18 Patienten die Tagessauscheidung der 17-OHCS im Urin; von 10 Patienten liegen simultane Bestimmungen der Cortisol- und Tyrosin-Periodiken samt der 17-OHCS-Tagesauscheidung vor. Das proteingebundene Jod im Serum (PBI) wurde von 21 Patienten 37 mal untersucht.

Die Tab.2—5 geben die Ergebnisse der Diagnosegruppen A—D (s. Tab.1) im Detail wieder.

Die aufgefundenen Kurvenmuster der zirkadianen Verteilung des Plasma-Tyrosins lassen sich deskriptiv in folgende Gruppenmerkmale unterteilen:

Gruppe I: Ungestörte zirkadiane Verläufe.

Gruppe II: Quantitative Abweichungen der zirkadianen Tyrosin-Amplituden während florider Depression.

Gruppe III: Inverse Tyrosin-Tagesrhythmen während florider Depression.

- a) mit verminderten Absolutwerten (Birkmayerscher Typ),
- b) mit erhöhten Absolutwerten,
- c) ohne wesentliche quantitative Abweichungen.

Gruppe IV: Längsschnittbeobachtungen mit einem Wechsel der zirkadianen Periodik oder der Verteilung der Absolutwerte.

a) weitgehende oder vollständige Normalisierung der zirkadianen Tyrosin-periodik nach zuvor inversem Verlauf in Übereinstimmung mit einer klinischen Remission der Depression.

b) weitgehende oder vollständige Normalisierung der Absolutwerte im Einklang mit einer klinischen Remission der Depression.

Gruppe V: Längsschnittbeobachtungen mit einer Wiederkehr inverser Tyrosin-periodik nach vormaliger Normalisierung und klinisch fortbestehender Remission der Depression.

Tabelle 1. Probanden der Diagnosegruppen A-D

Patient	Chiffre	Alter	Geschlecht	Diagnose	Haupt-symptome bei jeweiliger Tyrosin-Bestimmung	Befundgruppe
M.L.	A ₁	36	m	Gamma-Alkoholismus	I: phobisch-hypochondrisch II: dysphorisches Residual-S.	III c VII
E.F.A.	A ₂	50	w	Gamma-Alk. + Sedativa	I: intoxikiert, suicidal II: ausgeglichen; remittiert	II IV b
G.B.	A ₃	42	m	Gamma-Alk.	I: gehemmt-hypochondrisch II: hypochondr. Residuen	II IV b
U.H.	A ₄	38	m	Gamma-Alk., Sedativa, Analgetica	I: agitiert, hypochondrisch, suicidal II: remittiert	II IV b
E.-M.L.	A ₅	33	w	Gamma-Alk., Sedativa, Analgetica, Weckmittel	I: intoxikiert, suicidal II: agitiert, suicidal III: stimmungslabil, 5d vor Rückfall	II II VI
J.K.	A ₆	27	m	Gamma-Alk.	I: depressiv gehemmt II: teilremittiert, leicht irritierbar III: remittiert	III c IV a IV a
A.R.	A ₇	40	m	Gamma-Alk.	I: gehemmt, dysphorisch	III a
R.T.	A ₈	56	m	Gamma-Alk.	I: intoxikiert, Versündigungsiden, suicidal II: Vollremission	III c IV a
A.N.	A ₉	42	w	Delta-Alk.	I: gehemmt-skrupolös, depressiv II: remittiert III: remittiert	III a IV a V
L.Sch.	A ₁₀	35	w	alkoholische Prodromalphase, Abn. Persönlichkeit.	I: agitiert, versagensängstlich	I
N.K.	A ₁₁	26	m	Gamma-Alk., + Sedativa	I: gehemmt, skrupolös II: teilremittiert III: intoxikiert, antriebsarm, kontaktmatt IV: remittiert V: remittiert	III c VII IV a IV a V
L.F.	B ₁	59	w	monopolar-depressive Cyclothymie, symptomat. Polytoxikomanie	I: hypochondrisch-agitiert II: Teilremission III: Vollremission	III b III b IV a
M.Sch.	B ₂	51	w	invol. Depression, Polytoxikomanie	I: gehemmt, Versündigungs-inhalte, suicidal II: vitalisierte Traurigkeit, suicidal III: status idem	III a III a VI
G.E.	B ₃	53	w	Cyclothymie, symptomat. Polytoxikomanie	I: intoxikiert, gehemmt/ agitiert hypochondrisch II: Teilremission, 3d vor Rezidiv	III a VI

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Patient	Chiffre	Alter	Geschlecht	Diagnose	Haupt-symptome bei jeweiliger Tyrosin-Bestimmung	Befundgruppe
I.F.	C ₁	59	w	chronifiz. involutive Depression; hämolytischer fam. Ikterus	I: gehemmt/agitiert II: Nahezu-Temission III: 3d nach Vollremission IV: remittiert	VII IV a V IV a
G.B.	C ₂	61	w	chronifiz. involutive „Jammer-Depression“	I: agitiert hypochondrisch, suicidal II: status idem III: status idem IV: status idem V: status idem VI: status idem	III a III a III a III a III c VI
I.E.	C ₃	41	w	wahnhaft depressoives Syndrom; Sheehan-S.	I: agitiert hypochondrisch II: Remissionstendenz III: Teilremission	III c VII VI
A.K.	C ₄	74	w	senile Depression	I: gehemmt-hypochondrisch II: Vollremission III: Vollremission	VII IV a IV a
E.E.	C ₅	52	w	involutive Depression	I: gehemmt hypochondrisch II: Vollremission	III a IV a
H.L.	C ₆	54	w	involutive Depression	I: agitiert, hypochondrischer Wahn II: Nahezu-Remission III: Vollremission	II IV b IV b
J.H.	D ₁	56	m	Verdacht auf diencephale manisch-depressive Erkrankung	I: agitiert hypochondrisch, suicidal II: remittiert seit 4d III: floride Manie seit 5d	VII IV a VI
M.F.	D ₂	69	w	involutive Depression bei Alterschorea	I: gehemmt hypochondrisch; floride Chorea	VII
W.B.	D ₃	57	m	posttraumatisches Zwischenhirn-Syndrom	I: gehemmt hypochondrisch	III c
E.K.	D ₄	39	w	wahnhafte depressive Contusionspsychose	I: „Jammer-Depression“ II: Teilremission	II VI
E.M.	D ₅	42	w	hirnorganische Herdzeichen, Verd. auf somat. depr. Syndrom	I: vitalis Traurigkeit, hypochondrisch, anankastisch II: status idem III: Nahezu-Remission	III a III a IV a
G.W.	D ₆	39	m	neurot. Depression	I: agitiert, suicidal	I
L.P.	D ₇	56	w	Cyclothymie	I: floride Manie II: manisch-depressives Mischbild III: unmittelbar vor Vollremission	(III b) (III c) (VII)
T.W.	D ₈	33	m	Cyclothymie	I: Manie	(III c)

Tabelle 2. Ergebnisse der Diagnosegruppe A: Alkoholiker bzw. Polytoxikomane
($^2\text{Tyrosin}$ in $\mu\text{g Tyrosin/ml Plasma; Cortisol in } \gamma\text{-%}$)

Patient	Tyrosin		Quotient Cortisol		Zeitlicher Abstand der Bestimmungen untereinander	Andere Befunde	
			20,00/				
A 1 M.I., 36 J., männl.	12,5	13,8	16,3	15,0	1,3	0	PBI 4,1 $\gamma\text{-%}$ PBI 3,4 17-OH-CS 38,5 mE
A 2 E.F., weibl.	14,6	15,4	22,3	13,1	1,5	25 d	SGPT 27,7 mE
50 J.	9,2	8,6	7,4	6,9	0,8	0	S.-Brom 11,4 mg-% S.-Brom 6,2 mg-% PBI 4,3 $\gamma\text{-%}$ 17-OHCS 9,91 mg
A 3 G.B., 42 J., männl.	32,5	28,7	25,0	27,5	0,8	30 d	
A 4 U.H., 38 J., männl.	15,9	21,4	17,3	15,2	1,1	17 d	PBI 3,0 $\gamma\text{-%}$
A 5 E.-M. L., 33 J., weibl.	14,4	13,1	11,9	9,4	0,8	0	
A 6 J.K., 27 J., männl.	16,6	20,0	16,6	17,2	1,0	32 d	S.-Brom 7,07 mg-% PBI 5,7 $\gamma\text{-%}$ 17-OHCS 13,8 mg PBI 3,0 $\gamma\text{-%}$
	24,0	23,4	18,0	17,3	0,8		
	13,6	15,5	20,0	13,6	1,5		
							17-OHCS 12,83 mg
							PBI 10,7 $\gamma\text{-%}$ PBI: 7,7/7,0/7,6/7,6
							PBI 5,6 $\gamma\text{-%}$ 17-OHCS 3,64 mg

^{10*}	A 7 A.R., 40 J., männl.	10,4 12,4 14,5 15,2 1,4							
	A 8 Dr. R.T., 56 J., männl.	13,1 14,9 18,8 13,7 1,5					0	17-OHCS 84,0 mg PBI 7,4 γ ⁰ / ₀ SGPT 26 mE SGOT 74 mE Transaminasen normal PBI 6,6 γ ⁰ / ₀ 17-OHCS 11,55 mg	
		21,4 18,7 18,0 17,3 0,8				30 d			
	A 9 A.N., 42 J., weibl.	10,5 19,0 16,2 13,1 12,3 16,2 14,6 10,8 1,2	10,5 19,0 16,2 13,1 12,3 12,4 11,4 0,9 1,2	12,4 16,2 14,6 10,8 11,4 13,6 10,4 12,6	17,3 13,6 12,6 10,8 18,6 10,4 10,4 12,0	18,0 10,4 10,4 10,4 17,1 22 d 22 d 15 d		17-OHCS 71,12 mg PBI 4,2 γ ⁰ / ₀ 17-OHCS 4,09 mg	
	A 10 L.Sch., 35 J., weibl.	15,2 13,3 13,3 0,9	15,2 13,3 13,3 0,9	13,1 13,1 11,8	11,8 13,1 11,8	9,6 9,6 9,6	10,7 10,7 10,7	0	17-OHCS 7,76 mg
	A 11 N.K., 26 J., männl.	15,0 18,0 21,8 10,9 1,2	18,0 19,0 10,9 1,2	19,0 12,7 10,8	19,1 12,7 18,2	9,2 7,6 7,6	8,6 7,6 7,6	0	17-OHCS 23,94 mg PBI 5,1 γ ⁰ / ₀ S.-Brom 8,73 mg ⁰ / ₀ 17-OHCS 17,95 mg PBI 4,8 γ ⁰ / ₀ 17-OHCS 47,28 mg PBI 3,1 γ ⁰ / ₀ 17-OHCS 7,65 mg PBI 4,8 γ ⁰ / ₀ S.-Brom 3,64 mg ⁰ / ₀

Tabelle 3. Ergebnisse der Diagnosegruppe B: Phasische involutive Depressionen mit symptomatischer Polytoxikomanie

Patient	Tyrosin			Quotient Cortisol			Zeitlicher Abstand	Andere Befunde
	8.00	12.00	20.00	24.00	8.00	20.00		
B 1 L.F., 59 J., weibl.	15,8	17,4	23,8	1,5			0	17-OHCS 10,96 mg PBI 3,5 γ%
	8,00	12,00	20,00	24,00	8,00	12,00	20,00	24,00
B 2 M.Sch., 51 J., weibl.	10,4	10,4	14,1	12,6	1,4	9,3	13,1	7,6 34 d PBI 6,3 γ% S.-Brom 18,21 mg-%
	8,2	8,2	12,7		1,5	19,1	15,8	18,0 44 d PBI 3,9 γ%
	10,8	9,2	14,6		1,4	9,3	11,5	11,5 49 d 16 d
B 3 G.E., 53 J., weibl.	10,8	11,7	13,3	10,0	1,2	9,8	9,3	6,3 0 d 17-OHCS 7,39 mg PBI 4,1 γ% Vanillinmandelsäure 1,50 mg
	17,8	17,8	20,0	17,8	1,1	11,5	11,5	8,2 27 d

Tabelle 4. Ergebnisse der Diagnosegruppe C: Endogene Depressionen

Patient	Tyrosin		Quotient Cortisol		Zeitlicher Abstand		Andere Befunde				
	8.00	12.00	20.00	24.00	8.00	20.00					
C 1 I.F., 59 J., weibl.	28,2	16,8	46,4	12,4	1,6	0	S.-Lithium 0,69 mval/l				
	17,6	13,3	15,8	10,9	0,9		PBI über 20 γ ⁻⁹ / ₀				
	13,9	13,3	14,5	9,1	1,0		PBI über 20 γ ⁻⁹ / ₀				
	22,0	17,3	17,3	16,0	0,8						
C 2 G.B., 61 J., weibl.	10,0	10,0	14,0	12,0	1,4	20,8	15,2	12,0	13,0	0	17-OHCS 86,92 mg
	8,5	8,0	10,5	1,2	15,6	13,4	11,2	30 d			PBI 4,7 γ ⁻⁹ / ₀
	9,1	21,8	10,9	1,2	13,6	10,3	20,2	1 d			PBI 9,3 γ ⁻⁹ / ₀
	4,5	10,9	5,4	1,2	26,7	21,3	17,5	6 d			(nach 10 g Vit. C)
	11,4	12,4	14,3	1,3				1 d			(nach 1 Tag mit
											4 Tabl. Novothyrat)
											(nach 22 Tagen mit
											Novothyrat; PBI 10,2 γ ⁻⁹ / ₀
C 3 I.E., 41 J., weibl.	11,4	11,4	15,7	18,5	1,5	10,4	11,5	13,1	12,0	0	17-OHCS 2,11 mg
	11,7	10,0	26,7		2,6	22,7	16,6	5,7			PBI 6,4 γ ⁻⁹ / ₀
											Oestrogene 4,7 γ ⁻⁹ / ₀
											17-OHCS 6,21 mg
											(nach ACTH i.m.)
											PBI 4,8 γ ⁻⁹ / ₀
											17-OHCS 2,27 mg
C 4 A.K., 74 J., weibl.	27,6	43,5	36,5	32,9	1,3	12,3	25,4	11,6	9,8	0 d	17-OHCS 11,99 mg
	16,4	14,5	12,7		0,8	15,3	13,6	6,5			PBI 5,1 g ⁻⁹ / ₀
	20,6	18,2	18,2		0,9	13,1	9,8	10,4			
C 5 E.E., 52 J., weibl.	12,5	16,4	13,6		1,1	10,4	16,9	10,4		0 d	17-OHCS 6,3 mg
C 6 H.L., 54 J., weibl.	9,1	8,2	7,3	10,0	0,8	16,4	14,7	13,1		30 d	17-OHCS 2,48 mg
	15,6	10,4	11,1	13,3	0,7	10,5	10,1	9,2	10,9		PBI 5,2 γ ⁻⁹ / ₀
	11,5	9,2	10,0	10,0	0,9	12,0	8,2	7,6	7,6	79 d	

Tabelle 5. Ergebnisse der Diagnosegruppe D: Depressive Syndrome unterschiedlicher Ätiologie

Patient	Tyrosin			Quotient	Cortisol			Zeitlicher Abstand	Andere Befunde	
	8.00	12.00	20.00	24.00	8.00	20.00	8.00	12.00	20.00	24.00
D 1 J.J.H., 56 J., männl.	19,4	14,8	22,0	1,1					0 d	17-OHCS 9,18 mg PBI 4,7 γ ⁻⁹ / ₀
	19,4	15,2	18,8	14,6	1,0				21 d	PBI 3,9 γ ⁻⁹ / ₀
	27,2	17,2	18,6	17,8	0,7				15 d	S-Lithium 0,64 mval/l PBI 3,8 γ ⁻⁹ / ₀
										S-Lithium 0,63 mval/l
D 2 M.F., 69 J., weibl.	13,8	15,4	23,8	16,9	1,7					
D 3 W.B., 57 J., männl.	13,5	11,4	16,2	15,1	1,2					
D 4 E.K., 39 J., weibl.	14,8	11,8	11,1	8,1	0,8	20,2	15,8	13,6	10,4	0 d
	10,0	9,3	10,0	8,6	1,0	26,1	10,3	14,7	14,7	13 d

D 5 E.M., 42 J., weibl.	11,7 9,1	12,4 6,4	9,7 10,0	1,1 1,1	13,7 13,6	6,9 11,5	5,3 14,2	0 d 12 d	Oestrogene 44,5 γ^0/μ 7. Tag der Regel Oestrogene 43,7 γ^0/μ am 14. Tag der Regel Pregnangiol 1,12 mg PBI 4,2 γ^0/μ
D 6 G.W., 39 J., männl.	21,3 39,1	15,0 18,8	10,0 0,9	0,9 0,9	17,5 13,6	13,6 11,5	9,8 9,8		
D 7 L.P., 56 J., weibl.	13,0 11,4	19,0 18,1	20,0 16,2	15,0 12,4	1,5 1,4	16,9 12,3	27,3 13,1	13,1 12,9	10,9 11,6
D 8 T.W., 33 J., männl.	10,9 33,6	18,2 34,1	12,7 40,0	18,2 27,1	1,2 1,3	14,2 16,3	10,9 17,5	13,0 10,9	0 d 22 d
									PBI 3,7 γ^0/μ 17-OHCS 4,82 mg
									PBI über 20 γ^0/μ T_4 -Test 3,0 μ^0/μ

Gruppe VI: Längsschnittbeobachtungen ohne vollständige klinische Remission der Depression und mit überdauernden Abweichungen der Tageskurve oder der Absolutwerte des Plasma-Tyrosins.

Gruppe VII: Längsschnittbeobachtungen mit deutlich bis exzessiv überhöhten Abendwerten inverser Kurvenverläufe unmittelbar vor Normalisierung der Tyrosin-Tagesperiodik und/oder klinischer Remission der Depression.

Die Cortisolperiodiken fanden sich bei 5 Patienten im wesentlichen ungestört, z.T. nur intermittierend (D6; C3, 2. Bestimmung; C6, 3. Bestimmung; D5, 1. Bestimmung; D8); bei zweien fand sich zugleich eine annähernd normale Tyrosin-periodik (C6; D6).

Bei 6 Patienten trafen zumindest vorübergehend hohe Cortisol-Plasmawerte oder eine erhöhte Tagesausscheidung der 17-OHCS mit relativ oder absolut erniedrigten Tyrosin-Titern zusammen (D4; C2; C6; A9; A2; A8). In sämtlichen übrigen Fällen simultaner Bestimmungen erfüllte sich nicht die Erwartung erniedrigter Tyrosin-Titer aufgrund cortisol-induzierter TKT-Aktivität. Im Gegenteil verlaufen bei 7 Patienten abnorme Cortisol-Kurven den Tyrosin-Periodiken parallel (C5, Bestimmung 1 und 2; C4, Bestimmung 1 und 3; A9, Bestimmung 1 und 2; D7, Bestimmung 2; C6, Bestimmung 2 und 3; C3, Bestimmung 1; D5, Bestimmung 2). Dabei fällt auf, daß dies auf 4 der 6 untersuchten endogenen Depressiven zutrifft.

Zwischen dem PBI und der Tyrosin- und Cortisol-Periodik haben sich keine Zusammenhänge erkennen lassen. Auffällig waren zweimal Werte von über 20 γ-% (C1 und D8), bei letzterem bei einem T_4 -Test von nur 3,0 γ-%, bei beiden Patienten ohne klinische Zeichen einer Hyperthyreose. — Die Kenntnis der Schilddrüsenaktivität ist zur Beurteilung der Tyrosin-Rhythmen vorauszusetzen [4]; die alleinige Bestimmung des PBI erwies sich als unzureichend.

Tabelle 6. Verteilung der ermittelten 70 Tyrosin-Tagesperiodiken auf die Gruppenmerkmale I—VII

	I	II	III a	III b	III c	IV a	IV b	V	VI	VII
A	1	5	2	0	4	6	3	2	1	2
B	0	0	3	2	0	1	0	0	2	0
C	0	1	5	0	2	5	2	1	2	3
D	1	1	2	1	3	2	0	0	2	3

Diskussion

Allen 26 Patienten der heterogenen klinischen Diagnosegruppen A—D war ein hoher Grad an Depressivität gemeinsam.

2 Männer (D7 und D8) weisen inverse Tagesrhythmen auf und sind wie die Befunde Takahashis u. Mitarb. [42] ein weiterer Hinweis auf die manisch-depressive Krankheitseinheit.

Nur bei 2 der 26 Depressiven verlief die zirkadiane Verteilung des Plasma-Tyrosins ungestört. Es handelte sich um eine neurotische Depression und eine abnorme Persönlichkeit mit symptomatischem Alkoholmissbrauch nach 2monatiger Abstinenz (D6 und A10).

Alle übrigen 24 Patienten ließen pathologische Abweichungen von der normalen Tyrosin-Periodik erkennen. Von 5 depressiven Probanden liegen nur Einzelbestimmungen vor, von den übrigen zwischen 1—5 Kontrolluntersuchungen. Bei 11 von diesen (Gruppe IV) normalisierten sich die Tyrosin-Rhythmen in Übereinstimmung mit der klinischen Remission der Depression und den Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus. Bei 7 Patienten (Gruppe VI) überdauerten pathologische Abweichungen der zirkadianen Tyrosin-Verteilung mit fortbestehender Depression und Störungen des Schlafrhythmus. 2 Patienten (Gruppe V) wiesen bei anhaltender Remission erneut inverse Kurvenverläufe auf, nachdem sich diese zuvor und in zeitlicher Korrelation zur Stimmungsaufhellung normalisiert hatten und z.Z. florider Depressivität ebenfalls invers verlaufen waren.

Der Birkmayersche Typ des Kurvenverlaufs endogen Depressiver — d.h. erniedrigte Morgenwerte und inverser Verlauf mit höheren Abendwerten — (Gruppe IIIa), fand sich außer bei 2 endogen-involutiven Depressionen und 2 involutiven Depressionen mit symptomatischer Polytoxikomanie auch bei 2 chronischen Alkoholikern und einem chronifizierten depressiven Syndrom mit hirnorganischen Herdzeichen. Inverse Tyrosin-Rhythmen mit nicht wesentlich abweichenden oder erhöhten Absolutwerten liegen außer bei 2 weiteren endogen Depressiven vor von 4 Süchtigen, 1 Alterschorea, 2 manischen Cyclothymen, einem Cyclothymen verdachtsweise diencephaler Genese und 1 posttraumatischen Zwischenhirnsyndrom mit pathologischer Drei-Phasen-Rhythmisik [25].

Damit läßt sich der Vorschlag Birkmayers [7,8] nicht mehr aufrechterhalten, die Tyrosin-Periodik differentialdiagnostisch zur Klärung der Endogenität depressiver Erkrankungen zu nutzen.

In Übereinstimmung mit den Befunden Birkmayers u. Mitarb. [7,8] scheint jedoch ein inverser Kurvenverlauf ein wesentlicher Bestandteil pathologischer Normabweichung zu sein; er fand sich hier in 73% aller während florider Depression gefundener Tagesrhythmen. Die Absolutwerte fanden sich dagegen nicht durchweg erniedrigt, sondern auch durchschnittlich normal und erhöht (s. Abb. 1, 2, 5 und Resultate). Ausschließlich quantitative Abweichungen des Tyrosingehalts bei erhaltenem relativer diurnaler Verteilung zeigten sich bei einer endogenen Depression, 4 Süchtigen und einer Contusionspsychose. Mit der klinischen Remission der Depression näherten sich auch die Absolutwerte der Norm oder entsprachen ihr vollständig.

Bemerkenswert erscheint, daß alle 10 in der Entziehungsphase untersuchten Süchtigen pathologische Tyrosin-Rhythmen aufwiesen. Die sorgfältigen Anamnesen der Süchtigen haben nirgends eine etwaige primär endogen depressive Erkrankung erkennen lassen. Das traf dagegen

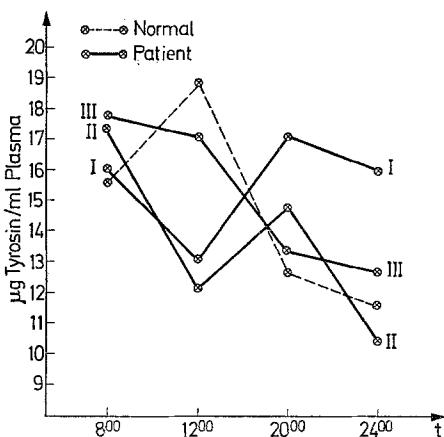


Abb.1. Fall A 6. Normalisierung des zirkadianen Plasma-Tyrosin-Rhythmus von I—III im Verlauf der Remission der Depression. Die Achse der Morgen- zu den Abendwerten rotiert von I—III im Uhrzeigersinn entsprechend dem Verlaufs-schema Abb.3

auf die Patienten der Diagnosegruppe B zu, die deswegen gesondert erfaßt wurden; alle 3 Patienten weisen inverse Kurvenverläufe auf, 2 vom Birkmayerschen Typ.

Pathologische Abweichungen des Absolutgehalts des Plasmatyrosins und der diurnalen Rhythmität erscheinen nicht wesensverschieden, sondern in gesetz- oder regelmäßiger Weise miteinander verbunden. Die ermittelten Kurvenverläufe geben nur eine Momentaufnahme des Prozesses der Phase und der Remission wieder. Der individuell differierende Standort im Verlauf des Prozesses ist nach Tiefe und Verlaufs-geschwindigkeit nur klinischer Schätzung zugänglich; es existieren derzeit keine objektiven Kriterien, die Ansiedlung zweier Patienten in „ihrer“ Phase miteinander zu vergleichen. Deswegen sind auch die während klinisch manifeste Depression bestimmten Tyrosin-Rhythmen nicht als Parallelbefunde wertbar. Neben inversen Tages-Rhythmen weisen jedoch besonders die 8 Beobachtungen der Gruppe VII auf die Möglichkeit hin, typische Tyrosin-Kurvenmuster zur Orientierung über den Stand in der Phase benutzen zu können: Jeweils wenige Tage vor der klinischen Remission der Depression und sich dann normalisierenden Tageskurven traten deutlich bis exzessiv überhöhte Abendwerte des Plasma-Tyrosins auf, wie es exemplarisch die Abb.2 in Verbindung mit den Bojanovsky-Indices [12] der Depression zeigt. Dieses Verhalten erinnert an den Mechanismus eines Rebound-Effektes, wie er z.B. vom schwingenden Wieder-ausgleich endokriner Fehlsteuerungen her geläufig ist.

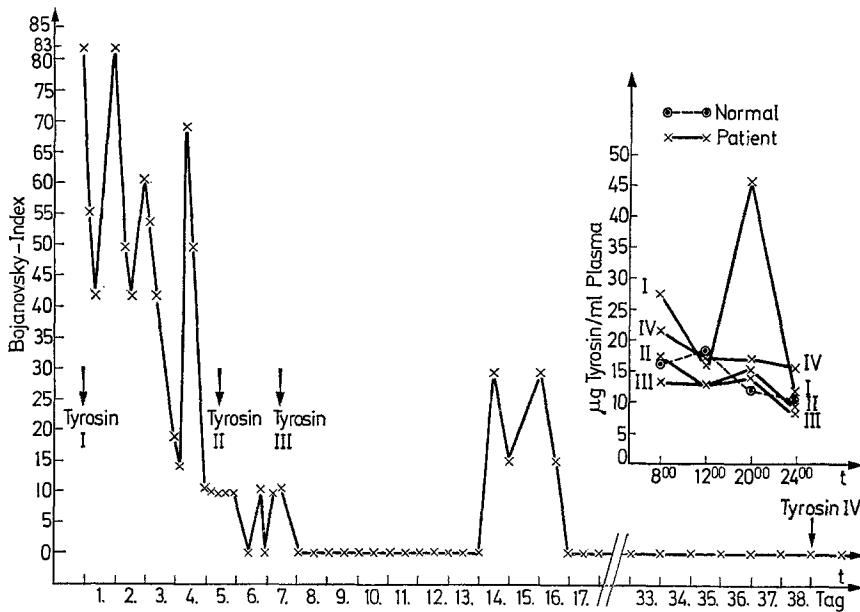


Abb. 2. Fall C 1. Synoptische Verläufe der Depressions-Indices und der diurnalen Plasma-Tyrosin-Rhythmen I–IV (s. rechts oben). 4 Tage vor der klinischen Remission erscheint ein exzessiv erhöhter Abendwert, entsprechend dem Wendepunkt des Verlaufsschemas Abb. 3

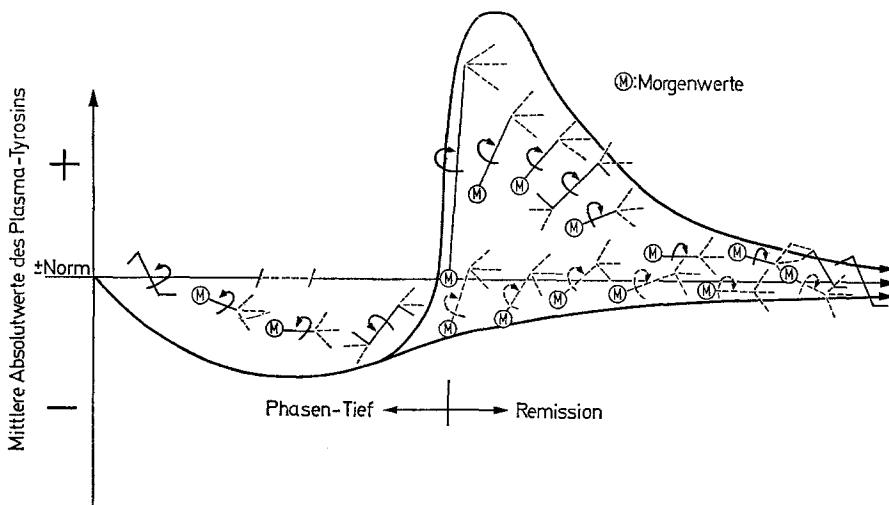


Abb. 3. Hypothetisches Verlaufsschema der Plasma-Tyrosin-Perioden im Fortschreiten der Phase und Remission. Kombination von Variationen der Absolutwerte und Rotationen der Achse der Morgen- zu den Abendwerten. Die untere Verlaufsrichtung der Remission mit gestrichelten Achsen und asymptotischer Annäherung zur Norm gibt dabei die Möglichkeit eines „stillen Ausgleichs“ wieder (wie nach dem Beispiel der Abb. 1)

Wird die Überhöhung der abendlichen Absolutwerte als hypothetischer biochemischer Fixpunkt der beginnenden Remission gesetzt, so lassen sich alle gefundenen Kurvenmuster außer der Gruppe V in dem hypothetischen Verlaufsschema der Abb.3 eingliedern. Postuliert man ferner nach dem Vorbild anderer physiologischer Abläufe Nachschwankungen in und nach der Remission, so sind auch die beiden Fälle der Gruppe V mit neuerlich inversen Verläufen nach Stimmungsaufhellung einzuordnen; darauf verweist auch die interkurrent inverse Kurve des Falles C1.

Die Beurteilung von Tyrosin-Tagesrhythmen hat medikamentöse, diätetische und besonders hormonelle Interferenzen im Metabolismus des Tyrosins zu berücksichtigen.

Unter MAO-Hemmern, L-DOPA und anderen Katecholaminen ist ein Anstieg des Plasma-Tyrosins zu erwarten [9]. Sympathicomimetica induzieren die Tyrosin-Hydroxylase (TH) des Nebennierenmarks [30], so daß über eine vermehrte Noradrenalin synthese gleichfalls erhöhte Plasma-Tyrosin-Titer resultieren könnten.

Die Plasma-Aminosäuren (PAS) des menschlichen Serums unterliegen einem diurnalen Rhythmus, der dem des Tyrosins weitgehend entspricht, nämlich mit einem Tiefstwert um 4.00 Uhr und einem Gipfel um 12.00 Uhr mittags [48]. Das Tyrosin selbst macht etwa ein Viertel der Gesamtamplitude aus, so daß unbekannt ist, wie viele PAS sonst noch eine Tagesrhythmisik zeigen mögen [48]. Signifikante PAS-Konzentrationsminderungen beim Menschen wurden nach Glucagon, Progesteron, Glucocorticoiden, Thyroxin [52] und Corticosteron [2] gefunden. Leber, Pankreas und Dünndarm zeigen Oscillationen des Aminosäuretransports abhängig von Fütterung und angewandtem Belichtungsschema [51], und möglicherweise ist das metabolische Schicksal der Nahrungsproteine je nach tageszeitlicher Aufnahme ein unterschiedliches [35]. Die Tyrosin-Tagesrhythmisik des Menschen ist jedoch grundsätzlich weder von der muskulären Aktivität (s. gehemmte und agitierte Depressive) noch von der Proteinaufnahme abhängig, wohl aber die Absolutwerte und die Situation der tiefsten Nachtspiegel: normal proteinernährte Versuchspersonen erreichen ihre Tiefstwerte zwischen 1.30 und 4.00 Uhr, proteindefizierte Versuchspersonen den durchschnittlichen Tiefstwert um 22.00 Uhr mit einem Wiederaufstieg bis 3.00 Uhr [48].

Endokrine und diätetische Beeinflussungen des Tyrosin-Metabolismus lassen sich im wesentlichen auf die Aktivitäten der Tyrosin-Transaminase (TKT) und der Tyrosin-Hydroxylase (TH) eingrenzen.

Der Beitrag der Phenylalanin-Hydroxylase zu den Plasma-Tyrosin-Titern kann vernachlässigt werden [35].

Die Rhythmisität der TKT-Aktivität ist durch Null-Proteindiät unterdrückbar und von einem mindestens 6%igen Tryptophan-Anteil abhängig [53]. Frequenz der Fütterungen, Tageszeit und Belichtungsschemata vermögen im Tierversuch den Rhythmus der TKT und die Amplituden des Plasma-Tyrosins zu beeinflussen [15, 20]. Tyrosin-Metaboliten hemmen die TKT-Aktivität über das Prinzip der Endprodukt-Inhibition. Diese dürfte für die Zirkadianität des Plasma-Tyrosins unwesentlich sein, wie aus Untersuchungen an Alkaptonurikern zu schließen ist [36, 35].

Die Tyrosin-Toleranz ist in Hyperthyreoten vermindert, in Myxödematosen vermehrt [4, 41]. Hochdosierte Tyrosin-Einnahme fördert in proteindefizienten

Ratten die Jodaufnahme in die Schilddrüse [11]. Die biogenen Amine greifen ihrerseits in die Schilddrüsenaktivität ein [18, 28, 29], die den Wirkungsmechanismus tricyclischer Antidepressiva beeinflußt [39].

In Verbindung mit häufig beobachteten depressiven Verstimmungen Kontrazeptiva einnehmender Frauen [22, 34] erscheint bemerkenswert, daß die Kombinationspräparate eine hochsignifikante Abnahme des Plasma-Tyrosins bewirken. Dabei sind Oestrogene für die Abnahme des Tyrosins und Tryptophans und Progesteron für das Absinken des PAS-Gesamtgehalts verantwortlich [34].

Normale Konzentrationen an TH und die ungestörte Aktivität der Dopamin-beta-Hydroxylase, — die den Schritt vom Dopamin zum Noradrenalin (NA) katalysiert —, setzen die Anwesenheit vom ACTH voraus [30, 46]. Die Induzierbarkeit der TKT-Aktivität durch Cortison ist zwar beträchtlich [5, 6], doch bleibt der Rhythmus der TKT mit lediglich verminderten Amplituden nach Hypophys- und Adrenalektomie bestehen, wodurch sich die sekundäre Bedeutung der Achse Hypophyse-NNR aufzeigen läßt [6, 9].

Es ist in Betracht zu ziehen, ob ein Zusammenhang zwischen der häufig gesteigerten Aktivität der NNR Depressiver [17, 21, 24, 26] und der ACTH-Abhängigkeit der TH und Dopamin-beta-Hydroxylase und/oder der direkt proportionalen Beziehung zwischen Hydrocortisongehalt und der NA-Aufnahme des Gehirns [27] besteht.

Träfe das Birkmayersche Postulat zu, daß die vermehrte Cortisol-Produktion Depressiver „einen Kompensationsversuch zur Induktion bzw. Regulation der insuffizienten oder zeitlich verschobenen Enzymaktivierung (der TKT)“ [7] darstellt und damit einen „frustranen Adaptationsversuch“ [7], müßten sich umgekehrte Proportionalitäten der Tyrosin- und Cortisol-Titer im Plasma auffinden lassen. Nur bei 6 Patienten lagen jedoch neben hohen Plasma-Cortisol-Titern oder erhöhten Tagesausscheidungen der 17-OHCS auch relativ oder absolut verminderte

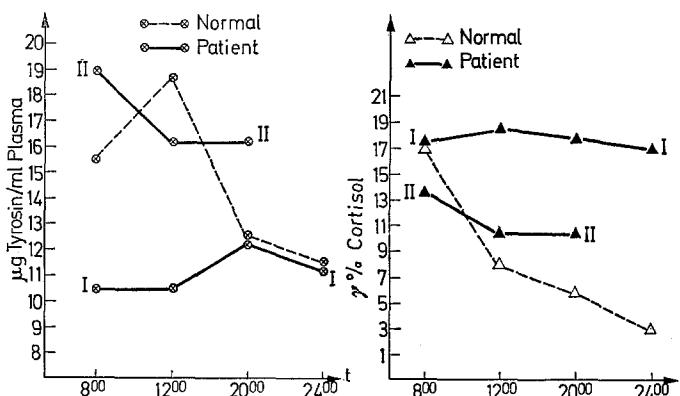


Abb. 4. Fall A 9. Parallelverlauf simultaner Tyrosin- und Cortisol-Rhythmen. Es entsteht der Eindruck einer übergeordneten Steuerung, nicht aber der einer umgekehrten Proportionalität

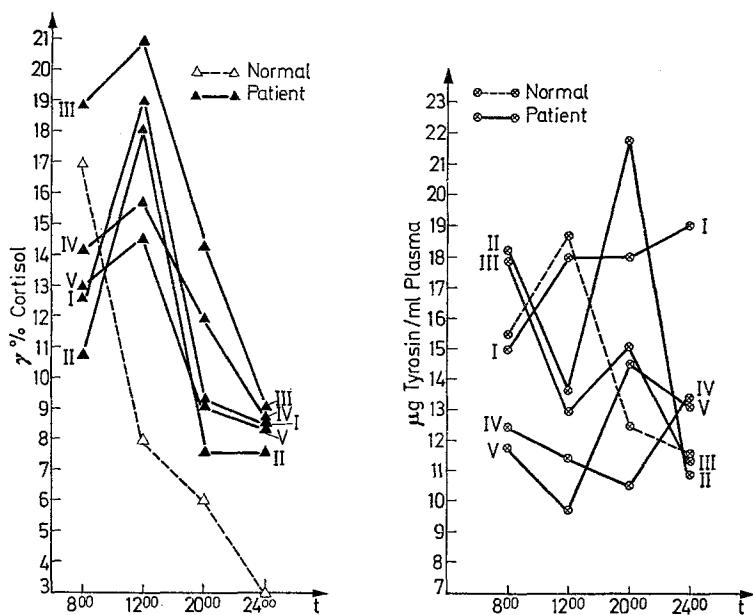


Abb. 5. Fall A 11. 5 simultane Kurvenscharen der Plasma-Tyrosin- und -Cortisol-Rhythmen. Die pathologischen Cortisol-Rhythmen mit mittäglichen Scheitelwerten folgen offenkundig anderen Regelmechanismen als die eigengesetzlich schwingenden Tyrosin-Rhythmen. Zu beachten ist auch hier der überhöhte Abendwert der Kurve II in der Remission und die Rotation der Achse der Morgen-Abend-Werte, übereinstimmend mit dem Verlaufsschema der Abb. 3

Tyrosin-Titer vor. In 7 Fällen verliefen dagegen abnorme Cortisol-Rhythmen den simultan bestimmten Tyrosin-Kurven parallel, was mit einer wesentlichen Cortisol-Induktion der TKT unvereinbar wäre (s. Abb. 4). Darüber hinaus verweisen die 5 Kurvenpaare des Falles A 11 auf die Eigengesetzmäßigkeiten der sich im Längsschnitt ändernden zirkadianen Verteilungen des Plasma-Cortisols und -Tyrosins (s. Abb. 5).

Katecholamine hemmen die TKT kompetitiv über die Bindung ihres Kofaktors, des Pyridoxal-5'-Phosphats [9, 10]. Extrem kleine Anstiege der NA-Konzentration inhibieren wesentlich die Aktivität der TKT [9]. Tagesrhythmisiche Schwankungen hirnregional unterschiedlichen NA-Gehaltes korrelieren mit den Änderungen der TKT-Aktivität und legen eine NA- bzw. katecholamin-abhängige Rhythmität des Enzyms nahe [9, 49]. Entsprechende diurnale Aktivitätswechsel der TH [42] korrelieren im Tiersversuch mit Gipfelwerten der Akkumulation neusynthetisierter Hirn-Katecholamine in der Mitte der Lichtperiode [49], zum Zeitpunkt der geringsten Aktivität der TKT. Die Konzentration freien Tyrosins ist in Plasma und Hirn annähernd gleich [49]. Die Katecholaminsynthese im Gehirn kann nicht nur durch eine Endprodukt-Inhibition [u.a. 31] und die Kofaktor-Konzentration der TH, sondern auch durch die Substratkonzentration am Wirkort des Enzyms gesteuert

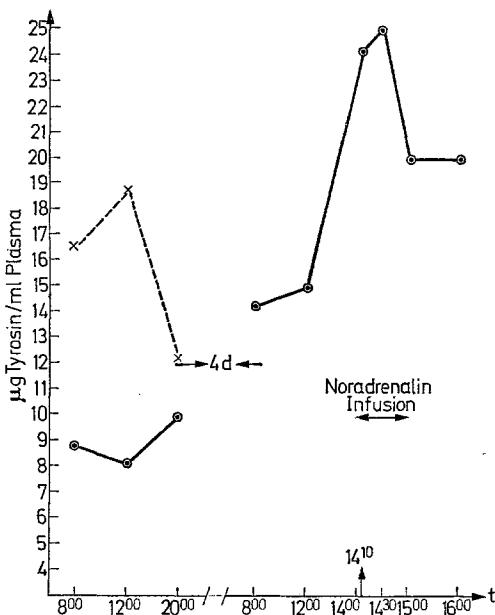


Abb. 6. Plasma-Tyrosin-Kurven einer Gamma-Alkoholikerin, chron. Stadium; 40 Jahre. Linke Kurve: 1 Tag nach alkoholischem Rückfall, agitiert depressiv. Verminderte Absolutwerte bei inversem Tagesrhythmus (Birkmayerscher Typ). Gestrichelt: Normverlauf nach Coburn. Rechte Kurve: 4 Tage später. Noradrenalin-Infusion von 14.00—15.00 Uhr; 6,03 gamma Noradrenalin pro Stunde und Kilogramm Körpergewicht. 1. Blutabnahme um 14.10 Uhr mit bereits abrupt angestiegenem Gehalt des Plasma-Tyrosins

werden [40]. Benkert u. Matussek [5, 6] erreichten über eine cortison-induzierte Aktivitätssteigerung der TKT nur eine nicht-signifikante Abnahme des Hirn-NAs von 11,4% im Ganzhirn-Homogenat der Maus. Dies ließ jedoch hirnregional differenzierte Katecholaminkonzentrationen unberücksichtigt, deren große Bedeutung mehrfach nachgewiesen wurde [u.a. 3, 16, 23, 32, 39, 43]. Nur tageszeitlich synchronisierte Messungen sind vergleichbar [49].

Durch seine Efferenzen in das peripher-autonome System und die Fluktuationen der peripheren NA-Ausschüttung kann das ZNS in die Regulation der TKT-Aktivität eingreifen. Auch die TH-Aktivität des Nebennierenmarks kann durch zentral-neuronale Impulse gesteuert werden [30].

Derzeit laufende Untersuchungen lassen vermuten, daß den Amplitudenschwankungen des Plasma-Tyrosins eine Indicatorrolle für die Aktivität des peripher-autonomen Systems in Abhängigkeit von der zentralautonomen Regulation zukommt (s. Abb. 6). Danach entsprächen

den hier ermittelten Längsschnittbeobachtungen diurnaler Plasma-Tyrosin-Rhythmen quantitative und biorhythmisch qualitative Veränderungen des zentralen und peripheren Katecholaminhaushaltes. Es kann erwartet werden, daß sich vergleichbare Abweichungen der Tyrosin-Periodik nicht auf depressive bzw. manisch-depressive Syndrome beschränken. Zirkadian devante Plasma-Tyrosin-Kurven könnten in diesem Fall da als psychiatrisch nutzbares Maß dienen, wo sich gemeinsame Auslenkungen des Affektiven mit dem autonom Vegetativen finden.

Herrn Dr. med. H. Loll, Facharzt für Laboratoriumsdiagnostik, Bremen, danke ich sehr herzlich für sämtliche biochemischen Bestimmungen.

Den Damen Ilse Kleemeyer, Ruth Taschinsky und Ruth Henk sowie Herrn Walter Krugjohann, Psychiatrische Klinik des Krankenhauses Bremen-Ost, bin ich für die Hilfe bei der Beschaffung des Untersuchungsmaterials sehr zu Dank verpflichtet.

Literatur

- Albert, Elfriede: Über Leberfunktionsstörungen bei phasischen und schubweise verlaufenden Psychosen. *Nervenarzt* **20**, 542 (1949).
- Ariyoshi, Y., Plager, J. E.: Relationships between the influence of cortisol on tissue amino acid accumulation and amino acid incorporation into protein, and the cortisol inhibition of substrate metabolism. *Endocrinology* **86**, 996 (1970).
- Bartholini, G., Pletscher, A.: Enhancement of tyrosine hydroxylation within the brain by chlorpromazine. *Experientia (Basel)* **25**, 919 (1969).
- Bélanger, R., Rivlin, R. S.: Daily variation in plasma concentration of tyrosine in thyrotoxicosis and myxedema. *Metabolism* **20**, 384 (1971).
- Benkert, O., Matussek, N.: Periphere Einflüsse auf den zentralen Tyrosin-Stoffwechsel. *Arzneimittel-Forsch.* **20**, 905 (1970).
- — Influence of hydrocortisone and glucagon on liver tyrosine transaminase and on brain tyrosine, norepinephrine, and serotonin. *Nature (Lond.)* **228**, 73 (1970).
- Birkmayer, W., Linauer, W.: Störung des Tyrosin- und Tryptophanmetabolismus bei Depression. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **213**, 377 (1970).
- Neumayer, E., Stöckl, W., Weiler, G.: Biochemischer Shunt bei der endogenen Depression. In: *Das depressive Syndrom. Internat. Symposium*, Berlin am 16. und 17. 2. 1968. Hrsg. von H. Hippius u. H. Selbach. München-Berlin-Wien: Urban und Schwarzenberg 1969.
- Black, Ira B.: Regulation of hepatic tyrosine transaminase in vivo through interaction of norepinephrine and the pyridoxal phosphate co-factor. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **174**, 283 (1970).
- Axelrod, J.: Inhibition of tyrosine transaminase activity by norepinephrine. *J. biol. Chem.* **244**, 6124 (1969).
- Boctor, A. M., Rogers, Q. R., Harper, A. E.: The influence of thyroxine and thiouracil on rats fed excess tyrosine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **133**, 821 (1970).
- Bojanovsky, J., Chloupkova, K.: Bewertungsskala der Depressionszustände. *Psychiat. et Neurol. (Basel)* **151**, 54 (1966).
- Chambers, J. W., Georg, R. H., Bass, A. D.: Effect of glucagon, cyclic 3',5'-adenosine-monophosphate and its dibutyryl derivate on amino acid uptake by the isolated perfused rat liver. *Endocrinology* **87**, 366 (1970).

14. Coburn, S. P., Seidenberg, M., Fuller, W.: Daily rhythm in plasma tyrosine and phenylalanine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **129**, 338 (1968).
15. Cohn, C., Joseph, D., Larin, F., Shoemaker, W. J., Wurtman, R. J.: Influence of feeding habits and adrenal cortex on diurnal rhythm of hepatic tyrosine transaminase activity. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **133**, 460 (1970).
16. Coyle, J. T., Snyder, S. H.: Catecholamine uptake by synaptosomes in homogenates of rat brain: Stereospecificity in different areas. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **170**, 221 (1969).
17. Doig, R. J., Mummary, R. V., Wills, M. R., Elkes, A.: Plasma cortisol levels in depression. *Brit. J. Psychiat.* **112**, 1263 (1966).
18. Ericson, L. E., Melander, A., Owman, Ch., Sundler, F.: Endocytosis of thyroglobulin and release of thyroid hormone in mice by catecholamines and 5-hydroxy-tryptamine. *Endocrinology* **87**, 915 (1970).
19. Fried, S., Höfelmayr, L.: Eine Methode zur routinemäßigen Bestimmung des proteingebundenen Jods (PBI). *Ärztl. Lab.* **12**, 135 (1966).
20. Fuller, R. W.: Daily variation in liver tryptophan, tryptophan pyrrolase, and tyrosine transaminase in rats fed ad libitum or single daily meals. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **133**, 620 (1970).
21. Gibbons, J. L.: Cortisol secretion rate in depressive illness. *Arch. gen. Psychiat.* **10**, 572 (1964).
22. Herzberg, Brenda N., Draper, Katharine C., Johnson, A. L., Nicol, G. C.: Oral contraceptives, depression, and libido. *Brit. med. J.* **1971 II**, 495.
23. Ho, A. K. S., Craves, F., Hitzemann, R. J., Gershon, S.: The effect of prolonged lithium treatment on the synthesis rate and turnover of monoamines in brain regions of rats. *Europ. J. Pharmacol.* **10**, 72 (1970).
24. Jakobson, Th., Stenbäck, A., Strandström, L., Rimón, R.: The excretion of urinary 11-deoxy- and 11-oxy-17-hydroxy-corticosteroids in depressive patients during the administration of methopyrapone. *J. Psychosom. Res.* **9**, 363 (1966).
25. Klempel, K.: Über einen weiteren Fall pathologischer Drei-Phasen-Rhythmis bei einem Zwischenhirnsyndrom. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **215**, 190 (1972).
26. Kurland, H. D.: Steroid excretion in depressive disorders. *Arch. gen. Psychiat.* **10**, 554 (1964).
27. Maas, J. W., Mednieks, Maija: Hydrocortisone-mediated increase of norepinephrine uptake by brain slices. *Science* **171**, 178 (1971).
28. Melander, A.: Amines and mouse thyroid activity. *Acta endocr. (Kbh.)* **62**, 565 (1969).
29. — Amines and mouse thyroid activity. *Acta endocr. (Kbh.)* **65**, 371 (1970).
30. Mueller, R. A., Thoenen, H., Axelrod, J.: Effect of pituitary and ACTH on the maintenance of basal tyrosine hydroxylase activity in the rat adrenal gland. *Endocrinology* **86**, 751 (1970).
31. Nagatsu, T., Levitt, M., Udenfriend, S.: Tyrosine hydroxylase. *J. biol. Chem.* **239**, 2910 (1964).
32. Nybäck, H., Sedvall, G.: Further studies on the accumulation and disappearance of catecholamines formed from tyrosine-¹⁴C in mouse brain. Effect of some phenothiazine analogues. *Europ. J. Pharmacol.* **10**, 193 (1970).
33. Oertel, G. W.: *Chemische Bestimmungen von Steroiden im menschlichen Harn*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1964.
34. Rose, D. P., Cramp, D. G.: Reduction of plasma tyrosine by oral contraceptives and oestrogens: A possible consequence of tyrosine aminotransferase induction. *Clin. chim. Acta* **29**, 49 (1970).
35. Rose, C. M., Wurtman, R. J.: Daily rhythms in content and utilization of tyrosine in the whole mouse. *Nature (Lond.)* **226**, 454 (1970).

36. Schepartz, B.: Inhibition of tyrosine transaminase by homogentisate and benzoquinone-acetate. *Enzymologia* **39**, 211 (1970).
37. Schildkraut, J. J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Amer. J. Psychiat.* **122**, 509 (1965).
38. — Schanberg, S. M., Breese, G. R., Kopin, I. J.: Norepinephrine metabolism and drugs used in the affective disorders: A possible mechanism of action. *Amer. J. Psychiat.* **124**, 600 (1967).
39. — Winokur, A., Draskóczy, P. R., Hensle, J. H.: Changes in norepinephrine turnover in rat brain during chronic administration of imipramine and protriptyline: A possible explanation for the delay in onset of clinical antidepressant effects. *Amer. J. Psychiat.* **127**, 1032 (1971).
40. Sedvall, G. C., Kopin, I. J.: Influence of sympathetic denervation and nerve impulse activity on tyrosine hydroxylase in the rat submaxillary gland. *Biochem. Pharmacol.* **16**, 39 (1967).
41. Siersbaek-Nielsen, K., Hansen, J. M.: Tyrosine and free thyroxine in cerebrospinal fluid in thyroid disease. *Acta endocr. (Kbh.)* **64**, 126 (1970).
42. Takahashi, R., Utene, H., Machiyama, Y., Kurihara, M., Otsuka, T., Nakamura, T., Kanamura, H.: Tyrosine metabolism in manic depressive illness. *Life Sci.* **7**, 1219 (1968).
43. Thierry, Anne-Marie, Blanc, G., Glowinski, J.: Preferential utilization of newly synthesized norepinephrine in the brain stem of stressed rats. *Europ. J. Pharmacol.* **10**, 139 (1970).
44. Udenfriend, S., Cooper, J. R.: The chemical estimation of tyrosine and tyramine. *J. biol. Chem.* **196**, 227 (1952).
45. Waalkes, T. P., Udenfriend, S.: A fluorometric method for the estimation of tyrosine in plasma and tissues. *J. Lab. clin. Med.* **50**, 733 (1957).
46. Weinshilboum, R., Axelrod, J.: Dopamine-beta-hydroxylase activity in the rat after hypophysectomy. *Endocrinology* **87**, 894 (1970).
47. Wong, P. W. K., O'Flynn, M. E., Inonye, T.: Micromethods for measuring phenylalanine and tyrosine in serum. *Clin. Chem.* **10**, 1098 (1964).
48. Wurtman, R. J., Chou, Ch.: Daily rhythm in tyrosine concentration in human plasma: Persistence on low-protein diets. *Science* **158**, 660 (1967).
49. Zigmond, M. J., Wurtman, R. J.: Daily rhythm in the accumulation of brain catecholamines synthesized from circulating H^3 -tyrosine. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **172**, 416 (1970).
50. Anonyme Übersichten: 1. Manual of fluorometric clinical procedures. Firma G. K. Turner Ass., Inc., Palo Alto, U.S.A., 1967.
51. — 2. Cyclic behavior of amino acid transport. *Nutr. Rev.* **27**, 79 (1969).
52. — 3. Factors causing changes in plasma amino acid patterns. *Nutr. Rev.* **27**, 241 (1969).
53. — 4. Daily variation in rat liver tyrosine transaminase activity. *Nutr. Rev.* **27**, 323 (1969).

Dr. Klaus Klempel
Krankenhaus Bremen-Ost
D-2800 Bremen
Deutschland