

Nachweis und Bedeutung der intermittierenden Ausscheidung von 3,4-Dimethoxyphenyläthylamin (DMPEA) im Harn von Patienten mit akuter Schizophrenie

G. Braun, D. A. Kalbhen, J. Müller und H. Vahar-Matiar

Pharmakologisches Institut der Universität Bonn
(Direktor: Professor Dr. R. Domenjoz)
und Universitäts-Nervenklinik Bonn (Direktor: Professor Dr. H. J. Weitbrecht)

Eingegangen am 5. September 1973

Determination and Occurrence of 3,4-Dimethoxyphenylethylamine (DMPEA) in the Urine of Acute Schizophrenics

Summary. Since Friedhoff and Van Winkle in 1962, first found 3,4-dimethoxyphenylethylamine (3,4-DMPEA) in the urine of schizophrenics, controversial findings on the occurrence of this metabolite in psychotics and normals have been published. Most studies have been based on urine samples collected over only one or a few days. In the present investigation 14 acute schizophrenics with paranoid-hallucinatory behaviour were studied under double-blind conditions together with 8 non-schizophrenic patients and normal subjects on a long-term basis with daily urine collections for 10—30 days. All schizophrenics and most of the control subjects received the same diet and medication. Biochemical identification of 3,4-DMPEA in urine was performed by ion-exchange and thin-layer chromatography of the dansylated amine fraction. The results reveal transient and periodic excretions of 3,4-DMPEA in all of the schizophrenic patients. Apparently 3,4-DMPEA was excreted a few days after exacerbations of psychotic behaviour. 3,4-DMPEA was not detectable in urine samples collected from any of the controls over 10, 20 or 30 days. A causal connection between 3,4-DMPEA excretion and exogenous factors such as diet or medication can be excluded.

The present investigation demonstrates the necessity and importance of studying the excretion of abnormal metabolites in the urine of schizophrenic patients over longer periods.

Key words: 3,4-Dimethoxyphenylethylamine — Urinary Excretion — Chromatography — Psychotic Exacerbation — Schizophrenia.

Zusammenfassung. Nach der Arbeitshypothese von Osmond u. Smythies (1952) über abnorme Methylierungsschritte im Katecholaminstoffwechsel bei schizophrenen Psychosen, gelang Friedhoff u. Van Winkle (1962) der Nachweis von 3,4-Dimethoxyphenyläthylamin (3,4-DMPEA) im Urin Schizophrener. Spätere Untersuchungen mit Bestimmungen nur einer oder weniger Urinproben konnten diesen Befund nur teilweise bestätigen. Unter der Annahme, daß abnorme Methylierungsreaktionen im Katecholaminstoffwechsel von Schizophrenen nur in *zeitlichen Intervallen* und in

unterschiedlicher Intensität auftreten, wurde die Frage einer 3,4-DMPEA-Ausscheidung im Urin täglich über einen Zeitraum von 10–30 Tagen an 14 Patienten mit einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie im ersten oder zweiten akuten Schub untersucht. Als Kontrollgruppe dienten 8 nichtschizophrene oder gesunde Personen.

Es wird die verwendete biochemische Methodik mit Isolierung der Aminfraktionen im Urin, Dansylierung der Amine und chromatographischer Auftrennung sowie Identitätsbestimmung beschrieben. Bei *allen* schizophrenen Patienten konnte eine intermittierende Ausscheidung von 3,4-DMPEA im Urin nachgewiesen werden. Die Ausscheidung von 3,4-DMPEA schien bei akuten Schüben der klinischen Manifestation um einige Tage nachzuhinken. Bei nicht-schizophrenen Patienten oder Gesunden ließ sich in keinem Falle 3,4-DMPEA nachweisen. Eine kausale Abhängigkeit der 3,4-DMPEA-Ausscheidung von exogenen Faktoren — pflanzlicher Nahrung, Einfluß von psychotropen Pharmaka etc. — ließ sich ausschließen. Auf die Bedeutung von Langzeituntersuchungen der Ausscheidung von abnormen Metaboliten des Katecholamin- und Serotoninstoffwechsels im Urin von schizophrenen Kranken wird hingewiesen.

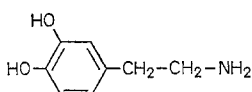
Schlüsselwörter: 3,4-Dimethoxyphenyläthylamin — Urinausscheidung — Chromatographie — Psychose — Exazerbation — Schizophrenie.

In der Diskussion über die Ätiologie der Schizophrenie haben neben den genetischen und psychodynamischen vor allem die biochemischen Aspekte immer mehr an Bedeutung gewonnen (Heath *et al.*, 1966; Heath, 1966; Hoss u. Hoffmann, 1968; Arnold, 1967). Die Suche nach abnormen biochemischen Reaktionsmechanismen bei Schizophrenen wurde besonders gefördert und beeinflußt durch die Tatsache, daß bekannte Psychotomimetica, wie zum Beispiel LSD, Mescaline und bestimmte Amphetamine, bei Gesunden Psychosen erzeugen können, die den Symptomen der Schizophrenie sehr nahekommen.

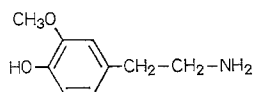
Dieser Befund und die strukturelle Ähnlichkeit des Mescalins mit Substanzen aus dem Katecholaminstoffwechsel (Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin) bildeten die Grundlage der 1952 von Osmond u. Smythies aufgestellten Hypothese, daß abnorme Methylierungsschritte im Katecholaminstoffwechsel zur Bildung endogener Psychotoxine führen und somit einen kausalen Faktor bei der Entstehung der Schizophrenie darstellen könnten.

Nachdem Axelrod u. Armstrong (1957) die O-Methylierung in meta-Stellung als Hauptweg des normalen Katecholaminabbaues aufgeklärt hatten, konnten Friedhoff u. Van Winkle (1962) erstmalig ein in meta- und para-Stellung methyliertes Produkt, das 3,4-Dimethoxyphenyläthylamin (3,4-DMPEA) aus dem Urin von ca. 60% aller untersuchten Schizophrenen isolieren, während diese Substanz bei keiner der normalen Kontrollpersonen auffindbar war. Andere Arbeitsgruppen, die sich in den folgenden Jahren mit dem möglichen Auftreten abnormer Methylierungsprodukte bei Schizophrenen und Normalpersonen beschäftigten, veröffentlichten teils bestätigende, teils widersprechende Ergebnisse, so

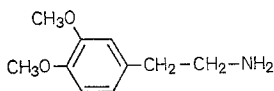
Takesada *et al.*, 1964; Faurbye u. Pind, 1964, 1967; Kuehl *et al.*, 1964; Perry *et al.*, 1964; Sen u. McGeer, 1964; Bourdillon *et al.*, 1965; Nishimura u. Glessing, 1965; v. Studnitz u. Nyman, 1965; Williams *et al.*, 1966; Creveling u. Daly, 1967; Vogel, 1967; Stabenau *et al.*, 1968, 1970.



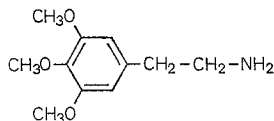
Dopamin



3-Methoxy-4-hydroxyphenyläthylamin



3,4-Dimethoxyphenyläthylamin (DMPEA)



Mescaline

Die stark unterschiedlichen bis kontroversen Aussagen über die Identität der aus dem Urin isolierten Substanz mit 3,4-DMPEA und über ihr gelegentliches Auftreten im Urin von Schizophrenen und Normalen können — zumindest teilweise — in folgenden Faktoren begründet sein: 1. Unterschiedliche diagnostische Kriterien bei der Auswahl der schizophrenen und nicht schizophrenen Patienten, 2. unterschiedliche Behandlung der Patienten, 3. Einfluß von Medikamenten auf den Intermediärstoffwechsel der Patienten und mögliche Störung der Analytik, 4. exogener Ursprung von 3,4-DMPEA aus pflanzlicher Nahrung und 5. unterschiedliche Auffindungs- und Identifizierungsmethoden der äußerst geringen Menge an 3,4-DMPEA im Urin (siehe dort). Die genannten Faktoren wurden in späteren Jahren von mehreren Arbeitsgruppen diskutiert und in ihren Untersuchungen berücksichtigt. Dennoch konnten weiterhin keine übereinstimmenden Ergebnisse erzielt werden (Perry *et al.*, 1964; v. Studnitz u. Nyman, 1965; Nishimura u. Glessing, 1965; Perry *et al.*, 1966; Stabenau *et al.*, 1970).

In unserem Bemühen, eine Ursache für diese unterschiedlichen und unbefriedigenden Resultate zu finden, gelangten wir zu der von uns bereits publizierten Hypothese (Kalbhen u. Braun, 1973), daß gerade das *unregelmäßige* oder *intermittierende* Auftreten von 3,4-DMPEA im Urin schizophrener Patienten ein pathophysiologisches Charakteristikum ist, was bisher von anderen Untersuchern nicht hinreichend berücksichtigt worden ist. Diese Hypothese basiert auf der Beobachtung, daß die meisten halluzinogenen Substanzen, wie z. B. Mescaline, LSD, Psilocybin

(Abramson *et al.*, 1965; Isbell *et al.*, 1956, 1959; Balestrieri, 1957; Freedman *et al.*, 1958, 1964; Balestrieri u. Fontanari, 1959) im tierischen und menschlichen Organismus rasch eine deutliche Toleranzbildung hervorrufen, die der durch Sympathicomimetica ausgelösten Tachyphylaxie nahesteht. Da bei der Ausbildung dieser Toleranz die induzierten Halluzinogene austauschbar sind („cross tolerance“), nehmen wir an, daß im menschlichen Organismus auch gegenüber endogen gebildeten Psychotoxinen eine Toleranz auftritt. Obwohl kausale Zusammenhänge zwischen dem Auftreten endogener Psychotoxine und dem klinischen Bild schizophrener Psychosen zur Zeit noch unbekannt sind, postulieren wir, daß abnorme Methylierungs- und/oder Demethylierungs-Reaktionen im Katecholaminstoffwechsel der Schizophrenen nur in *zeitlichen Intervallen* und in unterschiedlicher Intensität auftreten; dies hat entsprechende Konzentrationschwankungen der psychotoxischen Substanzen im Blut zur Folge und führt zu variierenden Ausscheidungs-raten im Urin.

Um das intermittierende Auftreten von 3,4-DMPEA im Urin der schizophrenen Kranken zu überprüfen, führten wir Verlaufsbeobachtungen sc. „Horizontalstudien“ durch, bei denen die täglich gesammelten Urine eines jeden schizophrenen Patienten kontinuierlich über einen Zeitraum von 10–30 Tagen untersucht wurden. Daneben wurden Urine nicht-schizophrener Patienten bzw. Gesunder in gleicher Weise analytisch erfaßt.

Material und Methoden

A. Klinisches Untersuchungsgut und Methoden

Das Untersuchungsgut umfaßte 14 schizophrene Kranke, denen 8 nicht-schizophrene Patienten oder Gesunde als Kontrollgruppe gegenübergestellt wurden. Alle schizophrenen Patienten und die 8 Kontrollpersonen waren den gleichen peristatischen Faktoren während der stationären Beobachtung ausgesetzt. Außer einem Gesunden hatten die übrigen 22 Probanden auch die gleiche Nahrung zu sich genommen. Einem Teil der nicht-schizophrenen Patienten wurde während der Beobachtungszeit und Durchführung der Untersuchungen die gleiche Medikation wie den schizophrenen Kranken verabreicht.

Zur Untersuchung gelangte der 24-Stunden-Urin. Die Untersuchungen wurden unter Code durchgeführt, so daß das klinische Team, welches das Untersuchungsgut auswählte, und die Gewinnung des Untersuchungsmaterials — des 24-Stunden-Urins — besorgte, allein über die Diagnosen verfügte, während das biochemische Team das Untersuchungsmaterial verschlüsselt zugestellt bekam und bis zum Abschluß der Untersuchungsreihe *keine* Information besaß.

Das Kollektiv der schizophrenen Patienten wurde äußerst streng ausgesucht: Es handelte sich ausnahmslos um die paranoid-halluzinatorische Form der Schizophrenie mit einem schubweisen Verlauf, von denen 2 Patienten 5 Jahre, die meisten Patienten aber 1 bis 2 Jahre krank waren. Alle schizophrenen Kranken

wurden im *akuten Schub* mit produktiven Symptomen untersucht, drei davon während des ersten akuten Schubes, welcher nicht länger als erst vier Wochen bestand.

Unsere Verlaufsbeobachtungen erfolgten in drei Untersuchungsreihen:

Die 10-Tage-Testreihe. Es wurde der 24-Stunden-Urin von 7 schizophrenen Patienten (5 männliche und 2 weibliche) im Alter von 26–30 Jahren sowie von 7 nichtschizophrenen Patienten bzw. gesunden Personen unter den gleichen Bedingungen untersucht.

Die 30-Tage-Testreihe erfaßte 7 an schizophrenen Psychose erkrankte Patienten (4 Männer und 3 Frauen) im Alter von 17–48 Jahren sowie 2 gesunden Kontrollpersonen.

Die 20-Tage-Testreihe erfaßte den 24-Stunden-Urin von zwei männlichen geistig und körperlich Gesunden im Alter von 30 und 31 Jahren. Einer dieser Gesunden wurde während der ganzen Beobachtungszeit mit der gleichen Klinikkost wie die schizophrenen Kranken ernährt.

B. Biochemische Methodik

Für unsere Untersuchungen wurden folgende Substanzen verwendet:

3,4-Dimethoxyphenyläthylamin (3,4-DMPEA). K.a.K. Laboratories, Hollywood, California;

5-Dimethylaminonaphthalinsulfonsäure-1-chlorid (DANS-Cl), Serva, Heidelberg oder Merck, Darmstadt.

Amberlite IRC-50, Serva, Heidelberg.

Alle übrigen Reagentien p.a. Merck, Darmstadt.

Die Austauschersäulen von 12 cm Höhe und 1 cm Durchmesser mit aufsteckbarem Vorratsgefäß wurden von Herrn Feinmechanikermeister Kurschilgen im Pharmakologischen Institut Bonn angefertigt.

Zur Untersuchung gelangte der 24-Stunden-Urin unter strengster Vermeidung jeglicher Exkretverluste bei zum Teil sehr unruhigen schizophrenen Patienten. Die Urinproben wurden mit konzentrierter Salzsäure angesäuert (ca. pH 1,0) und anschließend eingefroren.

1. Isolierung der Aminfraktion des Urins

Jeweils 30 ml des jeweiligen 24-Stunden-Urins wurden in Anlehnung an die Methode von Finger (1970) 20 min im kochenden Wasserbad bei pH 1,0 hydrolysiert und nach dem Erkalten 2 mal mit je 20 ml Essigsäureäthylester extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 1,0 N NaOH auf pH 6,2–6,3 gebracht. Zur Anreicherung der Amine gaben wir den Urin auf eine mit Amberlite IRC-50 gefüllte Austauschersäule (die Aufbereitung und Regeneration des Austauscherharzes erfolgte nach der Methode von Pisano (1962). Die Säule wurde zweimal nacheinander mit dem Urin beschickt (Durchlaufgeschwindigkeit ca. 40–60 Tropfen/min), mit 20 ml H₂O nachgewaschen und nacheinander mit je 20 ml und 10 ml 4 N Ammoniaklösung eluiert. Das Eluat wurde auf 0,5 ml eingedampft, nach dem Erkalten mit 20 ml Aceton versetzt und darauf 5 min lang bei 5000 U/min vom voluminösen Niederschlag abzentrifugiert. Die klare Acetonlösung der Aminfraktion des Urins wurde durch Eindampfen auf exakt 7 ml konzentriert.

2. Dansylierung der Amine

Die Amine wurden nach der Methode von Seiler (1970) in ihre entsprechenden Dansylderivate überführt. Dazu wurden die 7 ml Aceton-Aminlösung mit 3 ml

H₂O und NaHCO₃ bis zur Sättigung versetzt. Nach Zugabe von ca. 5 mg Dansyl-Cl durchmischten wir und ließen, im verschlossenen Gefäß, 12 Std lang im Dunkeln bei Zimmertemperatur reagieren. Danach wurde das Aceton abgedampft und die gebildeten Dansyl-Amine 2 mal mit je 5 ml Essigsäureäthylester aus der wäßrigen Phase extrahiert. Nach dem Abdampfen des Essigsäureäthylesters wurden die Dansyl-Amine in einigen Tropfen Benzol aufgenommen.

3. Chromatographie der dansylierten Amine

Die Trennung der Dansyl-Amine erhielten wir durch zweidimensionale Dünnschichtchromatographie. Wir trugen den Benzolextrakt der Dansyl-Amine in einem Punkt auf selbstgefertigte mit Kieselgel „G“ beschickte Glasplatten (Schichtdicke 0,25 mm) auf und entwickelten in erster Dimension im Fließmittel Essigsäureäthylester/Cyclohexan (75:50). Nach 5-minütiger Reaktivierung der Platte bei 120°C wurden die Dansyl-Amine in zweiter Dimension im Fließmittel Benzol/Methanol/Cyclohexan (85:5:10) getrennt.

Die Detektion der intensiv fluoreszierenden Dansyl-Amine erfolgte unter ultraviolettem Licht (365 µm) auf den noch feuchten Platten (beim Abtrocknen der Platten verlieren die gelb-gelbgrünen Farben an Leuchtkraft). In dem chromatographierten Verteilungsmuster der Dansyl-Amine wurde die An- oder Abwesenheit des gesuchten 3,4-Dimethoxyphenyläthylamins bestimmt.

4. Identitätsbestimmung

Zur weiteren Identifizierung wurde der mögliche Dansyl-3,4-DMPEA-Fleck sofort von der Platte abgetragen und die Substanz mit einigen ml Essigsäureäthylester aus dem Kieselgel eluiert.

Danach wurde der Essigsäureäthylester abgedampft, die eluierte Substanz in einigen Tropfen Benzol aufgenommen und zusammen mit dem Dansyl-Derivat der Referenzsubstanz 3,4-DMPEA in ein- und zweidimensionaler Rechromatographie erneut analysiert. Als zusätzliches Fließmittelsystem nahmen wir Benzol/Triäthylamin (100:20) hinzu.

Zur weiteren Abklärung der Identität der gefundenen mit der gesuchten Substanz führten wir spektrofluorometrische Messungen mit einem Zeiss-Spektrofluorometer vom Typ ZFM-4-G durch und verglichen die Fluoreszenzspektren des authentischen 3,4-DMPEA-DANS mit dem aus dem Urin isolierten Dansyl-Derivat.

Eine weitere Absicherung der Identität von 3,4-DMPEA erhielten wir durch massenspektrometrische Untersuchungen der Dansyl-derivate, die freundlicherweise von Herrn Professor Dr. G. Werner, Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Frankfurt am Main, durchgeführt wurden.

Ergebnisse und Diskussion

Mit der von uns verwendeten analytischen Methode war es möglich, eine exakte qualitative Auftrennung und Identifizierung von 3,4-DMPEA zu erzielen.

Als Beispiel sei das Ergebnis der zweidimensionalen Chromatographie eines 3,4-DMPEA-haltigen Urines wiedergegeben. Zur weiteren Absicherung der Identität der gesuchten Substanz wurden, wie bereits beschrieben, Rechromatographien durchgeführt. Die zusätzliche spek-

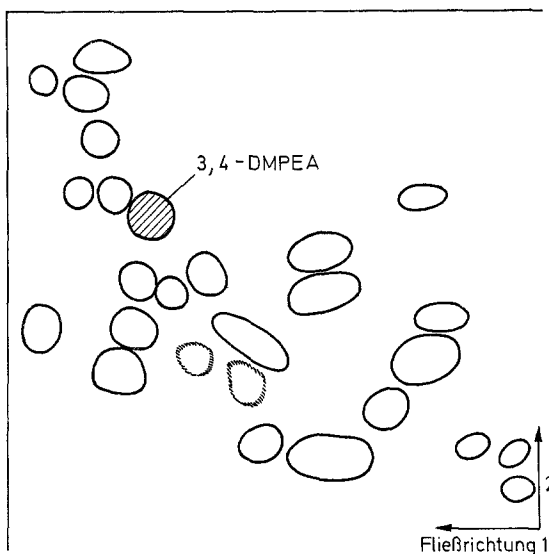


Abb. 1. Zweidimensionales Dünnschichtchromatogramm der dansylierten Amine aus dem Harn eines schizophrenen Patienten

tralfluorometrische und massenspektrographische Analyse erbrachte eine weitere Bestätigung der Identität von 3,4-DMPEA.

Mit diesem beschriebenen Analyseverfahren untersuchten wir in drei getrennten Testreihen, die sich jeweils auf 10, 20 und 30 Tage erstreckten, den 24-Stunden-Urin von 14 schizophrenen Kranken und 8 nichtschizophrenen Patienten bzw. Gesunden. Insgesamt wurden 346 Urinalysen durchgeführt. Obwohl wir die lückenlose Sammlung der Urine über die genannten Zeiträume anstrebten, gelang uns dies leider nur annähernd, da sich in der Klinik immer wieder technische und organisatorische Schwierigkeiten ergaben. Hingewiesen sei allein auf die zeitweise schwierige Lenkbarkeit und die Unberechenbarkeit der schizophrenen psychotischen Kranken. Dennoch glauben wir aufgrund der von uns erzielten Längsschnittbeobachtungen in allen drei Testreihen bezüglich der Ausscheidung des 3,4-DMPEA gewisse Verlaufsgesetzmäßigkeiten feststellen zu können und unsere Arbeitshypothese als bestätigt zu erachten.

Wie aus den beiden Tabellen zu ersehen ist, konnten wir ausnahmslos bei allen schizophrenen Patienten eine Ausscheidung von 3,4-Dimethoxyphenyläthylamin im Urin nachweisen. Der Vollständigkeit halber muß jedoch erwähnt werden, daß unser Kollektiv von schizophrenen Patienten sich ausschließlich auf *paranoid-halluzinatorische Schizophrenie* mit einem

Tabelle 1. Ausscheidung von 3,4-DMPEA im Urin bei Schizophrenen und Kontrollpersonen (10-Tage-Testreihe). m = ♂, f = ♀

Tag	A m schizo- phren	B m schizo- phren	C m schizo- phren	D m schizo- phren	E m schizo- phren	F m nicht schizo- phren	G m nicht schizo- phren	H f schizo- phren	J f schizo- phren	K f nicht schizo- phren	L f nicht schizo- phren
1	+	—						—		—	
2	—	—						+		—	
3	—	+						+		—	
4	—										
5	—	—								—	
6	—	—								—	
7	+	+						—		—	
8								—		—	
9	+	—						+			
10	+	+						+		—	
11	+	+	—							—	
12		—	—	+							
13			—	—							
14			+	—				+		—	
15			—	—				—			
16			—								
17			—	+							
18			—								
19			—	+							
20			—	—							
21				—							
22				—							
23				—							
24						—	—				—
25						—			—		—
26						—			—		—
27						—					—
28						—			—		—
29						—	—		—		—
30					—	—	—		—		—
31					+	—			+		—
32						—					
33						—					
34											
35											
36					+						
37					—						
38					—						
39					—						
40					—						

Tabelle 2. Ausscheidung von 3,4-DMPEA im Urin bei Schizophrenen und Kontrollpersonen (30-Tage-Testreihe)

Tage	A m schizo- phren	B m schizo- phren	G m schizo- phren	D m schizo- phren	E m nicht schizo- phren	F m nicht schizo- phren	G f schizo- phren	H f schizo- phren	J f schizo- phren
1	—	—							
2	—	+							
3	—	—							
4	—	—							
5	—								
6	—								
7	—	—							
8	—								
9	+	—							
10	+	—					—	—	+
11	—					—	+	—	—
12	—	—				—	+	—	+
13						—			
14	—	+				—			
15	—					—	—	+	—
16	—	+				—	—	—	—
17	—	+	—			—	—	+	+
18	—		—			—	—		—
19			—						
20			—						
21			—		—			—	
22	—	—	+		—		+	—	—
23	—		—		—		+	+	+
24	—	+	—		—				
25	+		—		—		—	—	+
26			—		—		+	—	
27	—				—		—	—	
28			+		—				
29	—	+	—		—		—	+	+
30			—		—		—	—	—
31	—	—	—		—		—	—	—
32	—		+		—		—	—	+

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Tage	A m schizo- phren	B m schizo- phren	C m schizo- phren	D m schizo- phren	E m nicht schizo- phren	F m nicht schizo- phren	G f schizo- phren	H f schizo- phren	J f schizo- phren
33									
34			—		—			—	
35							+	—	—
36	—	—			—		+	—	—
37	—	—	—		—		—		—
38	—	—	+	—	—		—	—	—
39	—	+	—	—	—		—		+
40	—	—	+	—	—				
41				—			+	—	—
42				—	—				
43					—				
44				—			—	—	—
45				—	—		+	—	—
46				—	—		—	—	—
47				—	—		—		—
48				—	—				
49				—					
50				—	—				
51				—	—		+	—	+
52									
53				—	—			—	+
54					—		—	+	—
55				—					
56				—					
57				—					
58				—					
59				—					
60				—					
61				+					
62									
63				+					
64				—					

schubweisen Verlauf beschränkt und die Untersuchungen während der *akuten Schübe* durchgeführt wurden. Es zeigt sich allerdings von Patient zu Patient ein individuell variierender Ausscheidungsrythmus. Die ein- oder mehrtägigen Perioden mit 3,4-DMPEA-Ausscheidung wurden durch unterschiedlich lange Intervalle von ausscheidungsfreien Tagen unterbrochen. Das charakteristische Phänomen, das wir aufgrund unserer Arbeitshypothese bestätigt sehen, ist demnach die *intermittierende Ausscheidung* von 3,4-DMPEA bei schizophrenen Kranken.

Unser Untersuchungsgut ist allzu gering, um neben der nachgewiesenen Grundtatsache der obligatorischen — allerdings inkohärenten — Ausscheidung von 3,4-DMPEA bei den an Schizophrenie Erkrankten noch weitere Korrelationen und Gesetzmäßigkeiten wie etwa die Abhängigkeit von der Prozeßaktivität, der Einfluß der Pharmakotherapie etc. zu beweisen. Immerhin zeigte sich in zwei Fällen mit akut ausgebrochenem ersten oder zweiten Schub, daß die Ausscheidung des 3,4-DMPEA *der Manifestation des klinischen Bildes einige Tage nachhinkte*, ein Phänomen, welches uns aus der Klinik von Stoffwechselerkrankungen mit neurologischen und psychischen Symptomen durchaus geläufig ist — wie etwa bei der akuten intermittierenden Porphyrrie, wo nach der akuten dramatischen Manifestation von klinischen Bildern das Erscheinen von farbigen Metaboliten der gestörten Hämsynthese in Form von Porphyrinen — Porphobilin, Uroporphyrin I etc. — im Urin ebenfalls erst später erfolgt.

Während der Durchführung der 10- und 30-Tage-Testreihen war, wie wir bereits oben dargestellt haben, dem biochemischen Team durch Verschlüsselung unbekannt, welche Proben von schizophrenen Erkrankten oder nichtschizophrenen Patienten bzw. Gesunden stammten. Nach dem Abschluß der Versuchsreihen ergab sich, daß sich bei *keinem* der nichtschizophrenen Patienten oder gesunden Kontrollpersonen 3,4-DMPEA im Urin nachweisen ließ. In der dritten Untersuchungsreihe, in der die 24-Stunden-Urine von 2 Gesunden lückenlos über 20 Tage gesammelt und analysiert wurden, konnte ebenfalls in keinem Falle und an keinem Tage 3,4-DMPEA gefunden werden. Der eine Proband bekam die gleiche Nahrung wie die schizophrenen Kranken.

Aufgrund unserer Längsschnittbeobachtungen sc. „horizontalen“ Untersuchungsreihen gelang es uns hiermit ausnahmslos, bei allen zum Experiment ausgewählten 14 Patienten mit paranoid-halluzinatorischer Schizophrenie die Ausscheidung von 3,4-DMPEA nachzuweisen. Das Charakteristische ist jedoch, daß diese Substanz von den schizophrenen Kranken *inkohärent* resp. *intermittierend* ausgeschieden wird. Hierin glauben wir die Hauptursache für die früheren stark divergierenden Analysenergebnisse zu erblicken, da die meisten Untersuchergruppen

zwar eine große Zahl schizophrener Patienten herangezogen hatten, die Urinuntersuchungen sich jedoch jeweils nur auf einen einzigen oder sehr wenige Tage beschränkten.

Mit unseren Untersuchungen können wir die Ergebnisse von Takesada *et al.* (1963) *nicht* bestätigen, daß die 3,4-DMPEA-Ausscheidung auch im Urin von nichtschizophrenen Kontrollpersonen nachzuweisen sei.

Ebenso findet die Hypothese einiger Autoren (v. Studnitz u. Nyman, 1965; Perry *et al.*, 1964; Nishimura u. Glessing, 1965), die einen exogenen Ursprung von 3,4-DMPEA aus pflanzenhaltiger Nahrung annehmen, aufgrund unserer permanent eindeutig negativen

Tabelle 3
Versuchspersonen, Diagnose und Medikation der 10-Tage-Untersuchungsreihe

Patient	Ge- schlecht	Alter (J.)	Diagnose	3,4 DMPEA- Befund	Anzahl der Ausscheid./ Sammlung (T)	Medika- ment
A	masc.	36	schizophren	positiv	50% (5 v. 10 T)	1,2,3,5
B	masc.	20	schizophren	positiv	40% (4 v. 10 T)	2,3
C	masc.	34	schizophren	positiv	10% (1 v. 10 T)	8
D	masc.	24	schizophren	positiv	30% (3 v. 10 T)	1,2,3
E	masc.	21	schizophren	positiv	29% (2 v. 7 T)	1,2,3,4
F	masc.	54	nicht schizophren	negativ	0% (0 v. 10 T)	—
G	masc.	39	nicht schizophren	negativ	0% (0 v. 3 T)	2,3
H	fem.	32	schizophren	positiv	55% (5 v. 9 T)	2,3,5,8
I	fem.	32	schizophren	positiv	16% (1 v. 6 T)	1,2,3,6
K	fem.	38	nicht schizophren	negativ	0% (0 v. 7 T)	1,2,3,4
L	fem.	39	nicht schizophren	negativ	0% (0 v. 7 T)	9,10,11,12

Medikamentenschlüssel: 1 Megaphen®; 2 Haloperidol®; 3 Akineton®; 4 Neurocil®; 5 Glianimon®; 6 Valium®; 7 Imap®; 8 Lyogen®; 9 Praxiten®; 10 Limbatril®; 11 Deseril®; 12 Chloralduurat®.

Befunde an 3,4-DMPEA an nichtschizophrenen Kontrollpersonen keine Unterstützung. Denn in unseren Untersuchungsreihen haben sowohl die schizophrenen Patienten als auch die nichtschizophrenen Kontrollpersonen — also die Patienten mit positivem und auch negativem Befund an 3,4-DMPEA — während der ganzen Beobachtungsdauer und Zeit der Experimente eine gleichartige gemischte pflanzenhaltige Krankenhauskost bekommen. Unsere Untersuchungsergebnisse machen vielmehr die Nahrung als exogene Quelle für 3,4-DMPEA unwahrscheinlich.

Auch der von einigen Autoren diskutierte Einfluß von psychotropen Pharmaka auf die Ausscheidung von 3,4-DMPEA verliert an Gewicht. Denn in unseren Untersuchungsreihen haben neben der gleichen Nahrung mehrere nichtschizophrene Kontrollpersonen außerdem auch die gleichen Psychopharmaka wie unsere schizophrenen Patienten eingenommen (Tab. 3 und 4); trotzdem ließ sich bei keinem nichtschizophrenen Patienten oder Gesunden im Urin 3,4-DMPEA finden. Unsere Untersuchungsergebnisse dürften uns berechtigen, den

Tabelle 4
Versuchspersonen, Diagnose und Medikation der 30-Tage-Untersuchungsreihe

Patient	Ge- schlecht	Alter (J.)	Diagnose	3,4 DMPEA- Befund	Ausscheid./ Sammlung (T)	Medika- ment
A	masc.	40	schizophren	positiv	10% (3 v. 30 T)	1,2,3
B	masc.	17	schizophren	positiv	35% (7 v. 20 T)	1,2,3,7
C	masc.	48	schizophren	positiv	25% (5 v. 20 T)	2,3,6
D	masc.	36	schizophren	positiv	9% (2 v. 23 T)	1,2,3,4
E	masc.	20	nicht schizophren	negativ	0% (0 v. 28 T)	6
F	masc.	18	nicht schizophren	negativ	0% (0 v. 8 T)	6
G	fem.	36	schizophren	positiv	36% (10 v. 28 T)	1,2,3
H	fem.	32	schizophren	positiv	17% (5 v. 29 T)	1,2,3,5
I	fem.	19	schizophren	positiv	37% (10 v. 27 T)	1,2,3

Medikamentenschlüssel: 1 Megaphen®; 2 Haloperidol®; 3 Akineton®; 4 Neurocil®; 5 Glianimon®; 6 Valium®; 7 Imap®.

kausalen Einfluß der psychotropen Pharmaka auf die Ausscheidung von 3,4-DMPEA auszuschließen.

Da Friedhoff *et al.* (1972) das bis dahin unbekannte Enzym „Guajakol-O-Methyltransferase“ aus Leber- und Hirnhomogenaten von Säugtieren isolierten und dessen Fähigkeit zur Bildung von Di-O-Methylderivaten der Katecholamine nachweisen konnten, sind die physiologischen Voraussetzungen für eine endogene Bildung von 3,4-DMPEA gegeben.

Aufgrund unserer Untersuchungen läßt sich nicht abklären, ob und in welchem Ausmaß 3,4-DMPEA selbst als Psychotoxin wirksam wird. Es ist durchaus möglich, daß es lediglich als Vorstufe (precursor) oder Katabolit eines oder mehrerer Psychotoxine auftritt. Auf jeden Fall stellt diese Substanz einen Indicator dar, der auf abnorme biochemische Reaktionen im Katecholaminstoffwechsel schizophrener Patienten hinweist. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigen erneut die Notwendigkeit auf, auch in Zukunft umfangreiche und breitbasig angelegte biochemische Untersuchungen über Substanzen in den ausgeschiedenen Körperflüssigkeiten — aber nicht alleine im Harn, sondern auch in anderen Exkretionsprodukten, u.a. im Schweiß (Smith u. Sines, 1960; Smith, Thompson u. Koster, 1969) der schizophrenen Kranken durchzuführen. Unsere Untersuchungsergebnisse weisen aber bereits gleichzeitig darauf hin, daß neben der Verfeinerung und Vervollständigung der biochemischen Untersuchungsmethoden vor allem die klinische Katalogisierung und Bildung von Kollektiven über die verschiedenen Unterformen der schizophrenen Psychose äußerst sorgfältig und exakt durchgeführt werden muß. Es ist vor allem erforderlich, daß während der Verlaufsbeobachtungen die psychopathologischen Befunde praktisch täglich fixiert werden, damit man eine zuverlässige Korrelation der psychopathologischen Befunde mit den alternierend ausgeschiedenen Katecholamin-Metaboliten erarbeiten kann.

Bezüglich der Erweiterung der Palette der durchgeführten Untersuchungen haben wir andererseits bereits erwähnt (Kalbhenn u. Braun, 1973), daß neben den Methylierungsprodukten aus dem Katecholaminstoffwechsel auch die Methylderivate des Tryptamin- und Serotoninstoffwechsels in sorgfältige Untersuchungen einzubeziehen sind. Die hier wiedergegebenen Untersuchungsergebnisse rechtfertigen immerhin bereits die Frage, inwieweit eine für das klinische Routinelabor ausgebaut und vereinfachte routinemäßige Serienuntersuchung auf 3,4-DMPEA zur Abgrenzung schizophrener Erkrankungen von psychotischen Störungen anderer Genese dienstbar gemacht werden kann. In der Fortführung unserer Untersuchungen werden wir uns um die quantitative Erfassung abnormer Metabolite aus dem Stoffwechsel der Neurohormone bemühen. Es bleibt abzuwarten, ob durch diese Erweiterung des Berei-

ches der biochemischen Untersuchungen auch eine Unterscheidung zwischen jeweiligen Unterformen aus dem schizoformen Kreis der endogenen Psychose chemisch-analytisch möglich wird.

Unseren Mitarbeiterinnen Fräulein C. Heidelmann und Frau E. M. Worm möchten wir herzlich für ihre wertvolle Mitarbeit danken.

Literatur

- Abramson, H. A., Jarvik, M. E., Gorin, M. H., Hirsch, M. W.: Lysergic acid diethylamide (LSD-25) tolerance development and its relationship to a theory of Psychosis. *J. Psychol.* **41**, 81 (1956)
- Abramson, H. A., Sklarofsky, B., Baron, M. O., Fremont-Smith, N.: Lysergic acid Diethylamide (LSD-25) antagonist. II. Development of tolerance in man to LSD-25 by prior administration of MLD 41 (1-methyl-d-lysergic acid diethylamide). *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **79**, 201 (1958)
- Arnold, O.: Correlation between biochemical and clinical data in schizophrenics. In: O. Wallace: Molecular basis of some aspects of mental activity. London: Acad. Press 1967
- Balestrieri, A., Fontanari, D.: Acquired and crossed tolerance to mescaline, LSD-25 and BOL-148. *Arch. Psychiat. (Chic.)* **1**, 279 (1959)
- Balestrieri, A.: Crossed tolerance between LSD-25 and mescaline: In: Garattini and Ghetti: Psychotropic drugs. New York: Van Nordstrand 1957
- Bourdillon, R. E., Clarke, C. A., Ridges, A. P., Sheppard, P. M., Harper, P., Deslie, S. A.: Pink spot in urine of schizophrenics. *Nature (Lond.)* **208**, 453 (1965)
- Creveling, C. R., Daly, J. W.: Identification of 3,4 dimethoxyphenylethylamine from schizophrenic urine by mass spectrometry. *Nature (Lond.)* **216**, 190 (1967)
- Faurbye, A., Pind, K.: Investigation in the occurrence of the dopamine metabolite 3,4-dimethoxyphenylethylamine in the urine of schizophrenics. *Acta psychiat. scand.* **40**, 240 (1964)
- Faurbye, A., Pind, K.: The catecholamine metabolism in schizophrenia. In: Molecular basis of some aspects of mental activity, Vol. 2. Ed. by O. Wallace. London: Acad. Press 1967
- Finger, E.: Über eine neue qualitative Bestimmungsmethode von Metanephrin und Normethanephrin im Urin und ihre Anwendungsbereiche in der klinischen Chemie. Inaug.-Diss., Bonn 1970
- Freedman, D. X., Aghajanian, G. K., Ornitz, E. M.: Patterns of tolerance to lysergic acid diethylamide a mescaline in rats. *Science* **127**, 1173 (1958)
- Freedman, D. X., Appel, J. B., Hartman, F. R., Molliver, M. E.: Tolerance to behavioral effects of LSD-25 in rats. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **143**, 309 (1964)
- Friedhoff, A. J., Schweitzer, J. W., Miller, J., Van Winkle, E.: Guajakol-O-methyltransferase: A mammalian enzyme capable of forming di-O-methyl catecholamine derivatives. *Experientia (Basel)* **28**, 517 (1972)
- Friedhoff, A. J., Van Winkle, E.: Isolation and characterization of a compound from the urine of schizophrenics. *Nature (Lond.)* **194**, 897 (1962)
- Heath, R. G.: Schizophrenia: Biochemical and physiological aberrations. *Int. J. Neuropsychiat.* **2**, 597 (1966)
- Heath, R. G., Nesselhof, W., Timmons, E.: D,L-Methionine-L,D-sulphoximine effects in schizophrenic patients. *Arch. gen. Psychiat.* **14**, 213 (1966)
- Hoff, H., Hofmann, G.: Biochemische Befunde bei Schizophrenen und deren Familienangehörigen und ihre Bedeutung für die Klinik der Schizophrenie. *Arch. Psychiat. Z. Neurol.* **211**, 193 (1968)

- Isbell H., Belleville, E. R., Fraser, H. F., Wikler, A., Logan, C. R.: Studies on lysergic acid diethylamide (LSD-25). Effects in former morphine addicts and development of tolerance during chronic intoxication. *Arch. Psychiat. Neurol. (Chic.)* **76**, 468 (1956)
- Kalbhen, D. A., Braun, G.: A new concept and further support for the importance and occurrence of 3,4-dimethoxyphenylethylamine (DMPEA) in urine of schizophrenic patients. *Pharmacology* **9**, 52 (1973)
- Nishimura, T., Glessing, L.: Failure to detect 3,4-dimethoxyphenylethylamine and Bufotenine in the urine from a case of periodic catatonia. *Nature (Lond.)* **206**, 963 (1965)
- Osmond, H., Smythies, J. R.: Schizophrenia. A new approach. *J. ment. Sci.* **98**, 309 (1952)
- Perry, T. L., Hansen, S., Macintyre, L.: Failure to detect 3,4-dimethoxyphenylethylamine in the urine of schizophrenics. *Nature (Lond.)* **202**, 519 (1964)
- Perry, T. L., Hane, S., Macdougall, L., Schwarz, C. J.: Urinary amines in chronic schizophrenia. *Nature (Lond.)* **212**, 146 (1966)
- Pisano, J. J.: A simple analysis for normetanephrine and metanephrine in urine. *Clin. chim. Acta* **7**, 285 (1962)
- Seiler, N.: Use of the Dansyl-reactions in biochemical analysis. *Meth. biochem. Anal.* **18**, 259 (1970)
- Sen, N. P., McGeer, P. L.: 4-methoxyphenylethylamine and 3,4-dimethoxyphenylethylamine in human urine. *Biochem. biophys. Res. Commun.* **14**, 227 (1964)
- Smith, K., Thompson, G. F., Koster, H. D.: Sweat in schizophrenic patients. Identification of the odorous substance. *Science* **166**, 398 (1969)
- Smith, K., Sines, J. O.: Demonstration of a peculiar odor in the sweat of schizophrenic patients. *Arch. gen. Psychiat.* **2**, 76 (1960)
- Smythies, J. R.: *Biologische Psychiatrie*. Stuttgart: G. Thieme 1970
- Takesada, M., Kakimoto, Y., Sano, I., Kaneko, Z.: 3,4-dimethoxyphenylethylamine and other amines in the urine of schizophrenic patients. *Nature (Lond.)* **199**, 203 (1963)
- Stabenau, I. R., Creveling, C. R., Daly, J.: The pink spot. Common tea and schizophrenia. *Amer. J. Psychiat.* **127**, 5 (1970)
- v. Studnitz, W., Nyman, G. E.: Excretion of 3,4-dimethoxyphenylethylamine in schizophrenia. *Acta psychiat. scand.* **41**, 117 (1965)
- Vogel, W., Ahlberg, C., Horwitt, M.: Time study of urinary excretion of 3,4-dimethoxyphenylethylamine and 3,4-dimethoxyphenylacetic acid by schizophrenia and normal individuals. *Int. J. Neuropsychiat.* **3**, 292 (1967)
- Williams, H. C., Gibson, J. G., McCormick, W. O.: 3,4-dimethoxyphenylethylamine in schizophrenia. *Nature (Lond.)* **211**, 1195 (1966)

Professor Dr. D. Kalbhen
Pharmakol. Institut der Univ. Bonn
D-5300 Bonn, Reuterstraße 2
Bundesrepublik Deutschland

Professor Dr. H. Vahar-Matiar
Leiter der Abt. f. Liquorphysiologie
u. klinische Neurochemie
Univ. Nervenlinik
D-5300 Bonn-Venusberg
Annaberger Weg
Bundesrepublik Deutschland