

Catecholamine ในสมอง

จรัส สุวรรณเวลา, พ.บ., S.M., F.A.C.S.*

เป็นที่รู้กันมานานแล้วว่า catecholamine (norepinephrine & epinephrine) มีความสำคัญมากในการทำงาน ของอวัยวะภายในต่าง ๆ โดยเฉพาะหลอดเลือด แต่ความรู้เกี่ยวกับ catecholamine ในสมองเพิ่มมีขึ้นใหม่ในระยะสิบปีมานี้, และเกี่ยวเนื่องกับยาใหม่ ๒ พวกคือ antidepressant ในการรักษาภาวะ depression ทางจิต, และ L-DOPA ซึ่งเพิ่งนำเข้ามาใช้ในการรักษาโรค parkinsonism ในระยะ ๒-๓ ปีมานี้เอง, จึงเห็นเป็นการเหมาะสมที่จะทำการศึกษา และ ทบทวนเกี่ยวกับเรื่อง catecholamine ใน สมอง

ก. ชีวเคมีของ catecholamine

Catecholamine เป็น amine ที่มี catechol อยู่ด้วย (รูปที่ ๑). ในมนุษย์ พบที่มีความสำคัญอยู่ ๓ ตัว คือ dopamine, norepinephrine และ epinephrine.

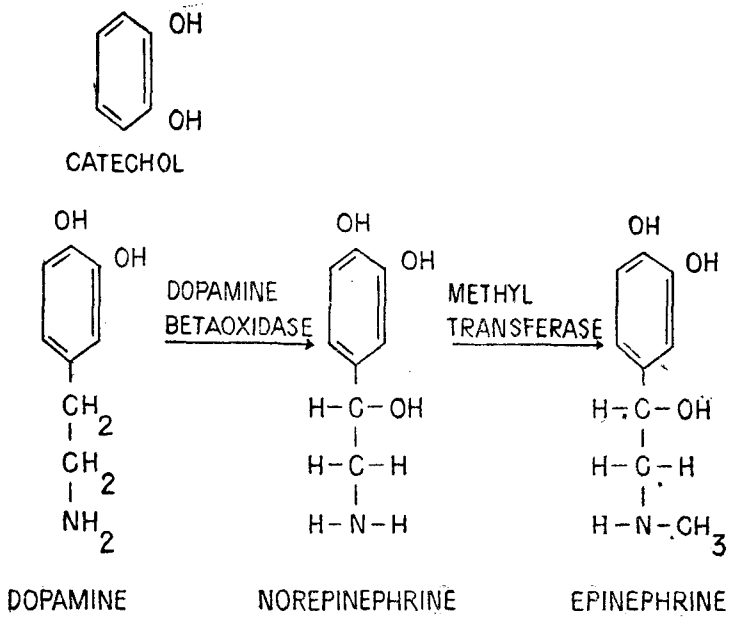
Catecholamine ทั้ง ๓ ตัวนี้สร้างขึ้น จาก tyrosine (รูปที่ ๒) ซึ่งเป็น amino

acid ที่มีอยู่ตามธรรมชาติ และพบมีอยู่ในเลือด, โดยใช้ enzyme tyrosine hydroxylase เปลี่ยน tyrosine เป็น dopa หรือ dihydrophenylalanine. Enzyme นี้พบมีอยู่ใน adrenal medulla, sympathetic nervous system และในบางส่วนของสมอง

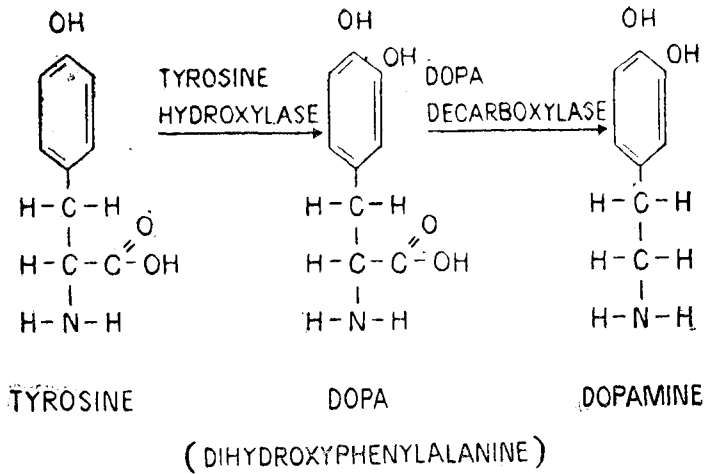
ต่อมา enzyme อีกตัวหนึ่ง คือ dopa-deCarboxylase เปลี่ยน dopa เป็น dopamine อีกทีหนึ่ง แล้วจาก dopamine มี enzyme dopamine betaoxidase เปลี่ยนไปเป็น norepinephrine, ซึ่งถูกเปลี่ยน โดย enzyme phenyl-ethanolamine-N methyl transferase เป็น epinephrine.

แต่เดิมเชื่อว่า epinephrine เป็น hormone ที่มาจาก adrenal medulla, และ norepinephrine เป็น neurotransmitter ที่ sympathetic synapse. ส่วน dopamine เป็นเพียงต้นกำเนิดของ catecholamine อีก ๒ อย่าง, มาในระยะหลังนตงแต่ปี ค.ศ. ๑๙๕๘ เป็นต้นมา จึง

* แผนกศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 1. แสดงโครงสร้าง และเส้นทาง CATECHOLAMINE ต่างๆ



รูปที่ 2 แสดงเส้นทาง DOPAMINE จาก TYROSINE และ DOPA

พบว่าสารทั้งสามอย่างนี้มีและทำงานอยู่ในสมองด้วย, norepinephrine พบในเซลล์ประสาทบางกลุ่มใน hypothalamus และ brain stem โดยเฉพาะ locus coeruleus. ส่วน dopamine พบมากใน neostriatum (caudate nucleus และ putamen) และรองลงมาใน substantia nigra และ globus Pallidus. สำหรับ epinephrine เพิ่งพบเมื่อเร็ว ๆ นี้เองว่ามีอยู่ใน olfactory bulb.

โดยที่ dopamine พบในต่างส่วนของสมองจาก norepinephrine จึงเชื่อว่า dopamine ออกฤทธิ์ในสมองด้วยตัวเอง โดยไม่ใช่เป็นเพียงต้นกำเนิดของ norepinephrine.

จากการศึกษาต่อมาพบว่า catecholamine ในสมองนั้นอยู่ในส่วนตัวเซลล์ (soma) ของเซลล์ประสาท และอยู่ที่ปลาย (terminal) ของ axon และทำหน้าที่เป็น synaptic transmitter ของเซลล์ประสาทนั้น ๆ ทำให้เซลล์ประสาทรุ่นมีคุณสมบัติพิเศษ, จึงเรียกเซลล์เหล่านี้ว่า dopaminergic หรือ norepinephrinergic neurones (เปรียบเทียบกับ cholinergic neurones ซึ่งใช้ acetyl choline เป็น transmitter)

ข. Norepinephrinergic neurones

จากการศึกษาในหนู พบว่ามี norepinephrinergic neurones ปนอยู่กับ neurones อื่น ๆ ในตำแหน่งต่าง ๆ (10) ได้แก่

๑. Hypothalamic nuclei กระจายทั่วไป

๒. Locus coeruleus เป็นแหล่งใหญ่ของเซลล์พวกนี้ มี axon ทอดเข้าไป medial forebrain bundle

๓. กลุ่มเซลล์เล็ก ๆ ใน rubrospinal tract ข้าง ๆ superior olivary nucleus.

๔. Reticular formation ของ pons ใกล้ ๆ superior cerebellar peduncle.

๕. Nucleus commissuralis และ dorsal vagus nucleus.

๖. Lateral reticular formation ใน medulla oblongata ให้ axon ทอดลงไปยังไขสันหลัง

การกระจายของเซลล์เหล่านี้ เหมือนกับการกระจายของเซลล์ที่มี serotonin และเซลล์ที่มี serotonin ในสมอง

ส่วนของสมองดังกล่าวนี้ทำหน้าที่เกี่ยวกับด้านอารมณ์

ก. Dopaminergic neurones

โดยการศึกษาด้วย fluorescences microscopy พบว่ามี neurone ที่มี dopamine อยู่ ๓ กลุ่ม คือ (1, 10)

๑. Substantia nigra ในส่วน zona compacta และ pars reticulata. จากเซลล์กลุ่มนี้มี axon ผ่านไปทาง cerebral peduncle ให้คือ medial lemniscus ทอดเข้าไปในส่วนข้างของ medial forebrain bundle ไปสิ้นสุดใน neostriatum ข้างเดียวกัน(17)

โดยที่ dopamine พบที่ปลาย axon และใน soma ของเซลล์ จึงทำให้พบว่ามีปริมาณ dopamine สูงในสมอง ส่วน neostriatum และ substantia nigra, และพบมี homovanillic acid (HVA) ซึ่งเป็น metabolite ของ dopamine ใน substantia nigra.

๒. Rostral mesencephalic reticular formation ส่วน ventrolateral.

๓. ส่วนบนของ interpeduncular nucleus

เซลล์ของสมองส่วน dopaminergic นี้ เกี่ยวเนื่องกับ basal ganglion ซึ่งทำหน้าที่ด้านการเคลื่อนไหว

ง. Norepinephrine และ epinephrine ในเลือดกับอารมณ์

Ax (๑๙๕๓)⁽³⁾ และ Funkenstein และพวก (๑๙๕๕)⁽¹³⁾ ให้ข้อสังเกตว่าการเปลี่ยนแปลงด้านความดันโลหิตและหัวใจ ในขณะที่โกรธ มีลักษณะเหมือนกับเมื่อฉีด norepinephrine. ส่วนในขณะกระวนกระวายใจ เสร้า หรือกลัว มีลักษณะเหมือนกับฉีด epinephrine.

ต่อมา Redgate และพวก (๑๙๕๓)⁽²⁸⁾ ทำการทดลองในแมว พบว่า เมื่อใช้ไฟฟ้าจี้ในสมอง hypothalamus จะมีการเปลี่ยนแปลงในร่างกายเหมือนกับฉีด norepinephrine หรือ epinephrine.

Elmadjian และพวก⁽¹²⁾(๑๙๕๗) ทำการเจาะเลือดในคนปกติ, นักกีฬาและผู้ป่วยโรคจิต, พบว่าในนักกีฬาที่ลงเล่นและผู้ป่วยโรคจิตที่มีอาการคลุ้มคลั่ง มี norepinephrine สูงขึ้นในเลือด. ส่วน epinephrine สูงขึ้นบ้าง แต่ไม่มาก. สำหรับคนตึกที่พามีเฉพาะ epinephrine สูง โดย norepinephrine ปกติ, เขาให้ความเห็นว่า การแสดงออกทางอารมณ์ (โกรธ หรือ aggressive) จะร่วมกับ norepinephrine สูงขึ้น แต่ในภาวะที่มีความ

ตั้งเครียด แต่ไม่ได้แสดงออก จะมี epinephrine สูง.

Mason และพวก (๑๙๖๑)(24) ทำการทดลองในลิงโดยหัดให้เกิดภาวะต่าง ๆ ทั้ง conditioned avoidance response, conditioned fear และอื่น ๆ พร้อมกับเจาะเลือดหาปริมาณ epinephrine, norepinephrine และ ๑๗ hydroxycorticosterone. พบว่า epinephrine สูงขึ้น เมื่อมีภาวะที่กะลั่งหน้าไม่ได้ หรือไม่แน่ใจ หรือเริ่มจะกระทำสิ่งใหม่, แต่ไม่สูงขึ้นในภาวะที่กระทำเคยชินแล้ว หรือกระทำได้แล้ว, แม้ว่าภาวะนั้นจะเกิดความกลัว หรือ เจ็บก็ตาม, ส่วน norepinephrine และ 17 hydroxy corticosterone สูงขึ้นในทุกภาวะที่มีอารมณ์

Levi ๑๙๖๕(22) หา epinephrine และ norepinephrine ในปัสสาวะในคนที่กระตุ้นให้เกิดอารมณ์ โดยใช้ภาพยนตร์ปรากฏว่าภาพยนตร์ ธรรมชาติที่ดูสบาย ๆ จะมีปริมาณ epinephrine และ norepinephrine ในปัสสาวะน้อยลง, แต่ในคนที่ดูภาพยนตร์ ซึ่งก่อให้เกิดอารมณ์ทั้งด้านสนุกสนาน และด้านเศร้าจะมี catecholamine ทั้งสองอย่างนี้เพิ่มขึ้นในปัสสาวะ

Schildkraut และพวก (๑๙๖๖)(30) พบว่าปริมาณ normetanephrine ซึ่งเป็น metabolite ของ norepinephrine ในปัสสาวะมีต่ำในผู้ป่วยที่มี depression, และปริมาณนี้จะค่อยสูงขึ้น เมื่อผู้ป่วยดีขึ้นจากการรักษาด้วย imipramine.

จากการศึกษาที่ยกตัวอย่างมานี้ จะเห็นได้ว่า เมื่อเกิดปฏิกิริยาทางอารมณ์ จะทำให้ปริมาณ epinephrine และ norepinephrine ในเลือดสูงขึ้น โดยคงจะมีปฏิกิริยาผ่านทาง hypothalamus. (เหมือนใช้ไฟฟ้ากระตุ้นที่นั่น)

จ. Norepinephrine ในสมองกับอารมณ์

ได้มีการศึกษาถึงผลของยาบางอย่างต่อปริมาณ norepinephrine ในสมองและการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ ตลอดจนการใช้ radioactive tritiated norepinephrine ฉีดเข้าไปใน ventricle และติดตามการดูดกลับเข้าไปในเซลล์สมอง, (18) พบว่า ยาที่ทำให้ปริมาณของ norepinephrine ในสมองลดลง เช่น reserpine, tetrabenazine & alpha methyl paratyrosine จะมีผลทำให้ ง่วง ซึม และเศร้าด้วย, และ

ยาที่ทำให้ปริมาณ norepinephrine ในสมองเพิ่มขึ้น เช่น monoamine oxidase inhibitor จะมีผลทำให้เราแข็งแรงขึ้น (15)

นอกจาก norepinephrine แล้ว สารอย่างอื่น เช่น serotonin, histamine และ cholinergic substance ก็มีผลเกี่ยวข้องกับอารมณ์ด้วย

Ashcroft (๑๙๖๖)⁽²⁾ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยด้วย depression พบว่าปริมาณ norepinephrine และ epinephrine ในปัสสาวะอยู่ในเกณฑ์ปกติ, แต่ปริมาณ tryptamine ในปัสสาวะ และ ปริมาณ 5 hydroxyindoleacetic acid ซึ่งเป็น metabolite ของ serotonin ในน้ำไขสันหลังลดลง

ในขณะนี้จึงยังไม่มีหลักฐานแน่นอนว่าสารเคมีใดมีความสำคัญต่อการเกิดอารมณ์มากน้อยแค่ไหน แต่ก็ยังมีผู้กำลังทำการศึกษายู่เป็นจำนวนมาก มีความรู้ใหม่ๆ อยู่เสมอ

ฉ. Dopamine ในสมอง กับ parkinsonism

Bertler และพวก⁽⁶⁾ และ Carlsson⁽⁸⁾ ในปี ค.ศ. ๑๙๕๙ ได้รายงานการพบ dopamine จำนวนมากใน neostriatum

ในสัตว์หลายชนิด และพบใน substantia nigra และ globus pallidus ด้วย แต่ปริมาณน้อยกว่าใน neostriatum.

ต่อมาในปี ค.ศ. ๑๙๖๐ Ehringer และ Hornykiewicz⁽²⁵⁾ ได้ทำการศึกษาสมองจากผู้ป่วยด้วย parkinsonism, พบว่าปริมาณ dopamine ใน striatum และ substantia nigra น้อยกว่าปกติ, และต่อมาในปี ค.ศ. ๑๙๖๕ ก็ได้รายงานเพิ่มเติมว่าปริมาณของ homovanillic acid ซึ่งเป็น metabolite ของ dopamine ก็ลดลงในสมองทั้งสองส่วนนั้นด้วย. Barbeau และพวก (๑๙๖๑)⁽⁴⁾ ก็พบว่า ปริมาณ dopamine ในปัสสาวะลดลงในผู้ป่วย parkinsonism.

เป็นที่รู้กันมานานแล้วว่า ผู้ป่วยที่เป็นโรค parkinsonism มีพยาธิสภาพอยู่ใน basal ganglion ทั่วไป แต่จะเป็นมากที่ substantia nigra. Poirier และพวก (๑๙๖๕)^(27, 32) ผ่าตัดทำลาย substantia nigra ปรากฏผล ทำให้ปริมาณ dopamine ใน striatum ลดลง

Carlsson (๑๙๕๙) พบว่า เมื่อให้ reserpine ในกระต่ายปริมาณ dopamine และ norepinephrine ในสมองลดลงไป

มาก ซึ่งตรงกับอาการทางคลินิกที่ยานทำให้ผู้ป่วย ชีมี และสงบลง และในบางรายเกิดมีอาการเกร็ง และสั่น คล้าย parkinsonism เป็นโรคแทรก

ดังนั้นจะเห็นได้ว่า parkinsonism เกี่ยวข้องใกล้ชิดกับการเสีย dopaminergic neurones ซึ่งเป็นเซลล์ประสาทที่ให้อิทธิพล inhibitory effect ต่อ neostriatum, การที่อาการของโรคนี้ดีขึ้นบ้างด้วยยาในกลุ่ม anticholinergic (atropine และ benztropine) ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในปัจจุบันนี้ ในขณะที่ยังไม่มีข้ออธิบายความสัมพันธ์ของ dopamine นี้ กับ acetylcholine (23)

ข. การทำงานของ catecholamine ที่ synapse

สำหรับ dopamine และ norepinephrine ในสมองการทำงานที่ synapse เข้าใจว่าเป็น chemical transmitter, เช่นเดียวกับที่ sympathetic synapse ใน peripheral nervous system ซึ่งได้มีการศึกษาไว้อย่างละเอียดแล้ว

ในภาวะปกติ norepinephrine เก็บอยู่ใน synaptic vesicle ของ sympathetic nerve ending (นอกจากนี้ยังอยู่ใน chromaffin cells) ใน vesicle นี้ มี dopamine

betaoxidase อยู่มากซึ่งคงจะทำหน้าที่ในการสร้าง norepinephrine จาก dopamine.

เมื่อมี nerve impulse มาถึงปลายประสาทนั้น จะมีการปล่อย norepinephrine ออกมาจาก vesicle แล้วส่วนหนึ่งจะถูกทำลายโดย enzyme monoamine oxidase ซึ่งมีอยู่ใน mitochondria ใน cytoplasm ของปลายประสาทนั้น และอีกส่วนหนึ่งถูกปล่อยออกมาจากปลายประสาทเข้าไปในช่อง synapse ระหว่าง pre และ postsynaptic membrane

Norepinephrine ที่ออกมาออกเซลล์นี้ ราวร้อยละหนึ่งเท่านั้น ทำหน้าที่กระตุ้น postsynaptic membrane ทำให้เกิด excitatory postsynaptic potential (สำหรับ dopamine ใน caudate nucleus เชื่อว่าเกิด inhibitory).

ส่วนใหญ่ของ norepinephrine นี้ คือประมาณร้อยละ ๘๐ จะถูกเก็บกลับคืนเข้าไปใน presynaptic knob อีก, มีจำนวนเล็กน้อยที่ถูกทำลายไปโดย enzyme หรือดูดซึมเข้าไปในกระแสเลือด และออกไปในปัสสาวะ

ข. ยาที่มีฤทธิ์ต่อ catecholamine

ยาต่าง ๆ อาจมีฤทธิ์ต่อ catecholamine ในส่วนต่าง ๆ ได้ ดังนี้

๑. ยาที่รบกวนการสร้าง catecholamine เช่น dopa decarboxylase inhibitor.

ยานี้จะมีผลให้ปริมาณ catecholamine ในร่างกายทั่วไปลดลง แต่โดยที่ dopamine และ norepinephrine ในเลือดไม่สามารถผ่าน blood-brain barrier เข้าไปในสมองได้ ส่วน dopa ผ่านเข้าไปในสมองได้การใช้ยา dopa decarboxylase inhibitor ก็ช่วยให้ปริมาณ dopa เหลืออยู่ในเลือดสูงขึ้น และสามารถผ่านเข้าไปในสมองได้มากขึ้น, จึงได้มีผู้นำมาใช้ประกอบในการรักษา parkinsonism ดังจะได้กล่าวถึงต่อไป ยา alpha methyl paratyrosine ก็รบกวนการเปลี่ยน tyrosine เป็น dopa ทำให้ norepinephrine ในสมองลดลง, มีผลทำให้ผู้ป่วยซึมลง

๒. ยาที่ปล่อย catecholamine ออกจากปลายประสาท ได้แก่ยาพวก sympathomimetic เช่น amphetamine ซึ่งมีผลเป็นยากระตุ้น

๓. ยาที่ปล่อย catecholamine ออกจากในรูป inactive form ได้แก่ reserpine (ซึ่งทำให้เกิด deamination ของ catecholamine ภายในเซลล์) ยานี้จึงมีผลทำให้ซึม และเศร้า และอาจมีอาการแบบ parkinsonism เกิดขึ้น

๔. ยาที่ลดการเก็บ catecholamine กลับคืนเข้าไปในเซลล์ ทำให้มี catecholamine ที่ไม่มีปฏิกิริยาต่อ synapse มีเพิ่มขึ้น ได้แก่ ยาในตระกูล tricyclic หรือ iminodibenzyl เช่น imipramine, amitriptyline, trimipramine, nortriptyline เป็นต้นซึ่งเป็น antidepressant ที่ใช้มากอยู่ในปัจจุบัน

๕. ยาที่รบกวนการปล่อย catecholamine ออกจากปลายประสาท

๖. ยาที่มีโครงสร้างคล้ายกับ catecholamine แต่ไม่มีฤทธิ์ทางชีววะ จะทำให้มี competitive effect เช่น alpha methyl dopa ซึ่งใช้เป็นการลดความดันโลหิต (ไปแข่งกับ norepinephrine ใน sympathetic synapse) ยานี้หากใช้เป็นเวลานานเคยมีรายงานทำให้เกิดอาการแบบ pseudoparkinsonism ได้.

๗. ยาที่มีฤทธิ์ต่อ enzyme ในการทำลาย catecholamine เช่น monoamine oxidase inhibitor ซึ่งเป็น antidepressant, แต่ยานี้มีผลเสียที่อาจทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นมากทันทีจนถึงกับมีเลือดออกในสมองเป็นอันตรายได้ โดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยไปกินอาหารที่มี Tyrosine มากเช่น เนยแข็ง (การที่ความดันโลหิตสูงก็เพราะ

norepinephrine มีมากที่ sympathetic synapse).

๘. ยาที่ไปรบกวน receptor (postsynaptic membrane) คือ catecholamine

ณ. L-dopa ในการรักษา parkinsonism

เมื่อมีความรู้เกี่ยวกับ dopamine ในสมองเพิ่มขึ้น ได้มีผู้ทดลองนำมาใช้ในการรักษาโรค parkinsonism. ในขั้นต้นได้ใช้ mono-amine oxidase inhibitor รักษา แต่ไม่ได้ผล

Degkwitz⁽¹¹⁾, Birkmayer และ Hornykiewicz (๑๙๖๐)⁽¹⁾ ศึกษ L-dopa ขนาด ๒๕ - ๑๕๐ มก. เข้าเส้นโลหิตดำ พบว่าทำให้อาการของผู้ป่วย parkinsonism ดีขึ้นชั่วคราว ต่อมา Barbeau⁽⁵⁾ ได้ใช้ยานขนาด ๒๐๐ มก. ทางปาก ปรากฏว่าได้ผลอาการเกร็งลดลงบ้าง หลังจากนั้นได้มีผู้ทดลองใช้กันหลายแห่ง (9, 13) ผลที่ได้แตกต่างกันบางคนรายงานว่าได้ผลเลย⁽¹⁶⁾

ตั้งแต่ปี ค.ศ. ๑๙๖๗ เป็นต้นมา^(20, 21) พบว่าจะต้องใช้ยาในขนาดสูงราว ๓ ถึง ๘ กรัม ต่อวันจึงจะได้ผล, และได้ผลดีโดยเฉพาะในการรักษา hypokinesia และ

rigidity. สำหรับ tremor ได้ผลน้อย ถ้าเทียบกับยาอื่น ๆ ที่มีใช้ อยู่เดิมแล้ว, ยานี้มีผลดีกว่าประมาณสามเท่าครึ่ง Yahr (ตุลาคม ๑๙๖๘)⁽³⁷⁾ รายงานการใช้ในผู้ป่วย ๖๐ คน (ทดลองแบบ double-blind) พบว่าทำให้ดีขึ้นได้ ๔๘ คน หรือร้อยละ ๘๐. ยิ่งใช้ไปเป็นระยะเวลาาน ผลยิ่งดีขึ้น

โดยที่อาจจะต้องใช้ปริมาณมาก จึงมีอาการแทรกซ้อนอยู่มาก ได้แก่ คลื่นไส้อาเจียน cardiac arrhythmia และความดันโลหิตต่ำ ในรายที่ใช้เป็นเวลานานอาจเกิดการเคลื่อนไหวผิดปกติ ในแบบ chorea, athetosis หรือ akathisia ได้

ในขณะนี้ได้มีการทดลองใช้ยานี้ควบกับยาอย่างอื่น เช่น decarboxylase inhibitor และ anticholinergic ผลยังไม่เป็นที่แน่นอน ในกด้วยมี dopa อยู่มาก⁽³⁴⁾ อาจลองให้ผู้ป่วยกินกล้วยมาก ๆ ได้

นับว่า L-dopa เป็นก้าวใหม่ที่สำคัญในการรักษา parkinsonism ทำให้ความจำเป็นที่จะต้องผ่าตัด stereotaxic thalamotomy ลดลงไป การศึกษาเกี่ยวกับ dopamine และยาที่ออกฤทธิ์ต่อสารนี้ คงจะช่วยให้การรักษาโรคนี้ได้ผลดีขึ้นในอนาคตอันใกล้

สรุป

ในระยะสี่ปีมานี้ ได้มีความรู้เกี่ยวกับ norepinephrine และ dopamine ในสมองเพิ่มขึ้นมาก norepinephrine เกี่ยวข้องใกล้ชิดกับอารมณ์, ส่วน dopamine สำคัญเกี่ยวกับหน้าที่ของ basal ganglia ซึ่งถ้าขาดไปจะเกิดอาการของโรค parkinsonism ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับยาที่มีผลต่อ norepinephrine และ dopamine กันมาก อันจะนำมาใช้ในการรักษาความผิดปกติทางอารมณ์และการรักษาโรค parkinsonism ตามลำดับ

References

1. Anden, N.E., Dahl-stroew, A., Fuxe, K., & Larsson, K. Further evidence for the presence of nigro-neoatal dopamine neurons in the rat. *Amer. J. Anat.* 116 : 329, 1965.
2. Ashcroft, G.W., Crowford, T.B.B., Eccleston, D., Sharman, D.F., MacDougall, E.J., Stanton, J.B. & Binns, J.K. 5-hydroxyindole compounds in the cerebrospinal fluid of patients with psychiatric or neurological diseases. *Lancet* 2 : 1049, 1966.
3. Ax, A.F. Physiological differentiation between fear and anger in humans. *Psychosomatic med.* 15 : 433, 1953.
4. Barbeau, A., Murphy, G.F. & Sourkes, T.L. Excretion of dopamine in disease of basal ganglia. *Science* 133 : 1706, 1961.
5. Barbeau, A. & Gillo-Joffroy, L. Eight years of experience with L-dopa therapy in parkinson's disease. *Neurology* 19 : 284, 1969.
6. Bertler, A. Occurrence and localization of catecholamines in the human brain. *Acta Physiol.* 51 : 97, 1961.
7. Birkmayer, W. & Hornykiewicz, O. quoted by Yahr.
8. Carlsson, A. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharm. Reviews* 11 : 490, 1959.
9. Cotzias, G.C., Van Woert, M.H. & Schiffer, L.M. Aromatic aminoacids and modification of parkinsonism. *New Engl. J. Med.* 276 : 374, 1967.
10. Dahlstroem, A., & Fuxe, K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. *Acta Physiol.* 65 : 1, 1964.
11. Deglwitz. quoted by Yahr.
12. Eimadjian, F., Hope, J.M. & Lamsom, E.T. Excretion of epinephrine and norepinephrine in various emotional states. *J. Clin. Endocrinol.* 17 : 608, 1957.

13. Friedhoff, A.J. Dihydroxyphenylalanine in extrapyramidal disease. *JAMA*. 184 : 285, 1963.

14. Funkenstein, D.H. & Meade, L.W. Nor=epinephrine-like and epinephrinelike substances and the elevation of blood pressure during acute stress. *J. Nervous Mental Dis.* 119 : 380, 1954.

15. Glowinski, J. & Axelrod, J. Inhibition of uptake of tritiated noradrenaline in the intact rat brain by imipramine and structurally related compound. *Nature* 204 : 1318, 1964.

16. Greer, M. & Williams, C.M. Dopamine metabolism in parkinson's disease. *Neurology* 13 : 73, 1963.

17. Heller, A. & Moore, R.Y. Effect of central nervous system lesions on brain monoamines in the rat. *J. Pharm. & Exp. Therap.* 150 : 1, 1965.

18. Hertting, G., Axelrod, J. & Whitby, L.G. Effect of drugs on the uptake and metabolism of H^6 -norepinephrine. *J. Pharm. & Exp. Therap.* 134 : 146, 1961.

19. Klawans, H.L., Jr. Pharmacology of parkinsonism. *Dis. Nerv. Syst.* 28 : 805, 1968.

20. Klawans, H.L., Jr. & Goodwin, J.A. Reversal of the glabellar reflex in parkinsonism by L-dopa. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 32 : 423, 1969.

21. Klawans, H.L., Jr. & Erlich,

M. L-dopa and the negative syoms of parkinsonism. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 32 : 460, 1969.

22. Levi, L. The urinary output of adrenalin and noradrenalin during pleasant and unpleasant emotional states. A preliminary report. *Psychosomat. Med.* 27 : 80, 1965.

23. Mc Geer, P.L., Boulding, J.E., Gibson, W.C. & Foulkes, R.G. Drug-induced extrapyramidal reactions, treatment with diphenhydramine hydrochloride and dihydroxyphenylalanine. *JAMA*. 177 : 665, 1961.

24. Mason, J.W., Mangan, G., Brady, J.V. Conrad, D. & Rioch, D. Concurrent plasma epinephrine, norepinephrine and 17-hydroxy corticosteroid levels during conditioned emotional disturbances in monkeys. *Psychosomat. Med.* 23 : 344, 1961.

25. Parkinson Information Center, Columbia University. Parkinson's Disease. Present status and research trends. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, Washington, D.C. 1968.

26. Pletscher, A., Begendorf, H. & Gey, K.F. Depression of norepinephrine and 5-hydroxytryptamine in the brain by benzoguinolizine derivatives. *Science* 126 : 844, 1959.

27. Poirier, L.J. & Sourkes, T.L. Influence of the substantia nigra on

the catecholamine content of the striatum. *Brain* 88 : 181, 1965.

28. Redgate, E.S., Gellhorn, E. Nature of sympathico-adrenal discharge under conditions of excitation of central autonomic structures. *Amer. J. Physiol.* 174 ; 475, 1953.

29. Schildkraut, J.J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidences. *Amer. J. Psychiat.* 122 : 509, 1965.

30. Schildkraut, J.J., Green, R., Gordon, E.K. & Durell, J. Normetanephrine excretion and affective state in depressed patients treated with imipramine. *Amer. J. Psychiat.* 123 : 690 1966.

31. Schildkraut, J.J. & Kety, S.S. Biogenic amines and emotion. *Science* 156 : 21, 1967.

32. Sourkes, T.L. & Poirier, L. Influence of the substantia nigra on the concentration of 5-hydroxytrypta-

mine and dopamine of the striatum. *Nature* 207 : 202, 1965.

33. Stern, G. The effects of lesions in the substantia nigra. *Brain* 69 : 449, 1966.

34. Waalkes, T.P., Sjoerdsma, A., Creveling, C.R., Welssbach, H. & Udenfriend, S. Serotonin, norepinephrine and related compounds in bananas. *Science* 127 : 648, 1958.

35. Wada, J.A., Wrinch, J., Hill, D. Mc Geer, P.L., McGeer, E.G. Central aromatic amine levels and behavior. *Arch. Neurol.* 9 : 69, 1963.

36. Weil-Malherbe, H., Axelrod, J. & Tomchick, R. Blood-brain barrier for adrenaline. *Science* 129 : 1226, 1959.

37. Yahr, M.D., Duvoisin, R.C., Schear, M.J., Barrett, R.E. & Hoehn, M.M. Treatment of parkinsonism with levodopa. *Arch. Neurol.* 21 : 343, 1969.
