

Aus der Psychiatrisch-neurologischen Klinik der Universität Wien
(Vorstand Prof. Dr. H. HOFF)

Untersuchungen zum Schizophrenieproblem*

IV. Mitteilung: Die Verteilung des C-14-radioaktiven Lysergsäurediäthylamids (C-14-LSD.-25)** im tierischen Organismus

Von

Ottokar H. Arnold, Gustav Hofmann
und Harald Leupold-Löwenthal

Mit 7 Textabbildungen

	Seite
I. Einleitung	15
II. Fragestellung	16
III. Methodik	17
IV. Ergebnisse	18
V. Diskussion	22
VI. Zusammenfassung	25
Literatur	26

I. Einleitung

Die Untersuchungen mittels d-Lysergsäurediäthylamids (LSD.-25) wurden an der Wiener Klinik erstmals von BECKER 1946 aufgenommen. Es ist aber der persönlichen Initiative von Prof. HOFF zu verdanken, daß sie ab 1951 in systematischer und umfassender Weise von unserer Arbeitsgruppe fortgesetzt werden konnten. Die Beschäftigung mit der LSD.-25-„Psychose“ bleibt für die psychiatrische Klinik auch heute noch interessant, wenn wir auch nicht mehr annehmen dürfen, daß das Syndrom des LSD.-25 ein Modell einer Schizophrenie darstellt; wir müssen heute vielmehr annehmen, daß die unter LSD.-25 auftretenden psychischen Veränderungen einem exogenen Reaktionstyp entsprechen, wobei Rauschcharakter und Teilsymptomatik eines Dämmerzustandes miteinander

* Herrn Prof. H. HOFF zum 60. Geburtstag gewidmet.

** Für die lebenswürdige Überlassung des C-14-LSD.-25 und die CO₂-Zählmessung von Präparaten sind wir der Firma Sandoz, Basel, zu bestem Dank verpflichtet.

verwoben sind. Dennoch sind in diesem Syndrom Detailsymptome eingefügt, die phänomenologisch in außerordentlicher Nachbarschaft zu Teilsymptomen mancher schizophrener Psychosen stehen. Gemeint sind hierbei die Veränderungen des Erlebnisgrundvollzuges — von manchen im LSD.-25-Syndrom als Ich-Störung bezeichnet — und die Veränderungen der optischen Wahrnehmungswelt, insbesondere die Verzerrungen der Physiognomien und Raumkomponenten.

Wir dürfen also auch heute noch annehmen, daß im LSD.-25-Syndrom eine Teilsymptomatik enthalten ist, die in phänomenologisch durchaus ähnlicher Weise ebenfalls bei manchen Psychosen des schizophrenen Formenkreises vorkommt.

II. Fragestellung

Der Weg der Wirksamkeit des LSD.-25 wurde kürzlich am Internationalen Kongreß in Zürich in verschiedenen Arbeitsgruppen diskutiert. Das Schema, das CERLETTI gab, soll hier im nachstehenden angeführt werden, da es als Diskussionsbasis bzw. Übersicht der Wirkungsmöglichkeiten des LSD.-25 außerordentlich geeignet erscheint.

Tabelle 1. *Angriffspunkt von LSD.-25*
(nach CERLETTI)

Primärwirkung auf Leber	Angriff des intakten LSD.-25 an Hirnstrukturen	Bildung eines Sekundärproduktes (R-Stoff)
direkt		Trigger-Funktion
1. Veränderungen des Stoffwechsels und von Enzymsystemen (un-spezifisch?). 2. Serotoninantagonismus. 3. Angriff an der synaptalen Transmission. 4. Angriff am autonomen Nervensystem. Zentrale dienzepale Effekte. Stimulation ergotroper Zonen.		

In der folgenden Arbeit soll über Untersuchungen berichtet werden, die ebenfalls der Erforschung des Angriffspunktes bzw. -weges der Wirksamkeit von LSD.-25 am Zentralnervensystem gedient haben. Über die Verteilung der Substanz und die Veränderungen der Verteilung in einzelnen Organen bzw. Körperflüssigkeiten in der Zeit gibt das folgende Schema (Abb. 1) Auskunft, das einer Arbeit von ROTHLIN und Mitarbeitern entnommen ist.

Dieses Schema gibt die Verteilung von LSD.-25 in Organen der weißen Maus wieder, wie sie in Untersuchungen mittels C-14-radioaktiven LSD.-25 gewonnen wurde. Übersetzt man die Dosen dieser Tabelle, so ergibt sich, daß während eines Teiles der Zeitdauer der Hauptwirksamkeit von LSD.-25 in psychischer Hinsicht zwischen der 25. Minute und der 2. Stunde im Gehirn etwa 0,3% der ursprünglich zugeführten Substanz wieder gefunden werden konnten, vorausgesetzt, daß die Aktivität auf die ursprüngliche Substanz bezogen werden darf.

In eigenen Untersuchungen, deren Technik später beschrieben wird, wurde im Gehirn ebenfalls ein Wert von 0,3 bis 0,4% der ursprünglich zugeführten Substanz wieder gefunden.

Wenn auch durch die eben erwähnten Untersuchungen der Übertritt von C-14-LSD.-25 in das Gehirn nachgewiesen werden konnte, so liegen über die feinere Verteilung dieser Substanz in den verschiedenen Organen noch keine Befunde vor. Interessant sind in diesem Zusammenhang die Modellversuche von FISCHER und Mitarbeitern, die für LSD.-25 eine starke Affinität zu Wollproteinen nachweisen konnten. Außerdem hat KEUP am Internationalen Kongreß in Zürich mitgeteilt, daß für LSD.-25 eine deutliche Bindung an Gehirnproteine nachzuweisen ist. Er fand bis zu $\frac{2}{3}$ des zugeführten LSD.-25 an die Gewebsproteine gebunden und nicht mehr auswaschbar.

Aus diesem Grunde erschien es uns wahrscheinlich, durch autoradiographische Untersuchungen am Tier die feingewebliche Verteilung von LSD.-25 im Organismus, insbesondere im Gehirn, verfolgen zu können.

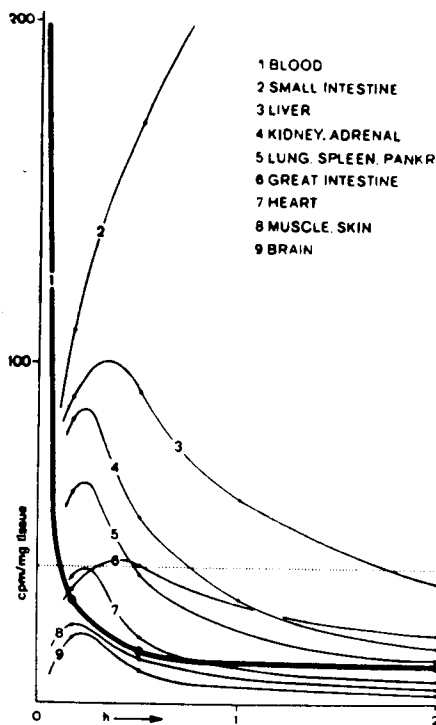


Abb. 1

Aus A. STOLL, E. ROTHLEN, J. ROTSCHMANN und W. R. SCHALCH: *Experientia* 11, 396 (1955)

III. Methodik

Als Versuchstiere wurden weiße Mäuse mit einem Gewicht von 12 bis 15 g verwendet. Das markierte LSD.-25 wurde den Tieren intraperitoneal

appliziert. Die Tötung der Versuchstiere erfolgte durch Eröffnung des Thorax und Punktion des Herzens. Diese Tötungsart wurde gewählt, um eine eventuelle Beeinflussung der Schrankenfunktion durch vorherige Narkose oder andere Eingriffe zu vermeiden. Anschließend wurde eine Spülung der Hirngefäße von den Arteriae carotides internae aus durchgeführt. Als Spülflüssigkeit verwendeten wir Compensan, etwa 20 ccm für jede Seite. Es wurde so Blutfreiheit im Bereich der Arteriae carotides internae gewährleistet. Diese Maßnahme erschien uns notwendig, um eine Störung der autoradiographischen Bilder durch die Radioaktivität des Blutes zu vermeiden. Nach der Spülung wurde das Gehirn vorsichtig freipräpariert und in der gewünschten Weise verarbeitet.

Zur autoradiographischen Untersuchung wurden aus dem Gehirn der Mäuse ein Frontalschnitt, der auch die Stammganglien traf, ein Schnitt durch das Cerebellum sowie durch das Stammhirn und ein Schnitt aus Leber und Niere entnommen. Die Schnitte waren etwa 1 mm dick, wurden in Propan, das in flüssiger Luft gekühlt war, rasch eingefroren. Die weitere Aufarbeitung erfolgte mittels einer Gefriertrockenmethode. Die Schnitte wurden im Vakuum in Paraffin eingebettet, dann in der üblichen Weise weiter verarbeitet. Die auf Objektträger trocken aufgezogenen Schnittserien, 10 Mikron dick, wurden zweimal in einer 1%igen alkoholisch-ätherischen Zelloidinlösung zur Vermeidung eines histochemoradiographischen Effektes behandelt. Als strahlungsempfindliche Schicht verwendeten wir „Kodak-Autoradiographic Plates“ in einer Stripping-film-Technik.

Die Expositionszeit für die Hirnschnitte betrug 16 Monate (in einer Bleikassette bei Eiskastentemperatur). Zur Entwicklung wurde ein Kodak-D-75-Entwickler verwendet, als Fixierbad verwendeten wir eine 30%ige Lösung von Natriumthiosulfat ohne Säurezusatz. Eine Gegenfärbung erfolgte nicht.

Der Rest der Gehirne der Versuchstiere wurde homogenisiert (und zwar bei der Temperatur von Kohlendisäureschnee) und dann mittels der Gefriertrockenmethode getrocknet.

IV. Ergebnisse

Tabelle 2 gibt die quantitative Verteilung der C-14-LSD.-25-Aktivität in einzelnen Organen bei 2 Versuchstieren unserer Serie an.

Aus der großen Anzahl der gewonnenen Schnitte können hier aus Reproduktions- und Raumgründen nur wenige als Beispiel demonstriert werden.

Das Übersichtsbild (Abb. 2) eines Frontalschnittes der Maus zeigt, daß C-14-LSD.-25-Aktivität ziemlich diffus in allen Hirnabschnitten gefunden werden kann. Es ist jedoch bereits aus diesem Übersichtsbild zu ersehen, daß vorwiegend zelluläre Elemente enthaltende Strukturen eine höhere Aktivität aufweisen als die übrigen Strukturen des Gehirnes. Die deutlichste Aktivität zeigt die Zellformation des Ammonshornes. Darauf folgen die Zellstrukturen des Stammganglienbereiches und des periventrikulären Hohlgraues, zuletzt die zellulären Elemente des Cortex frontoparietalis.

Abb. 3 zeigt einen Ausschnitt der Abb. 2, wobei oben Teile des frontoparietalen Cortex, darunter Anteile des Lobus limbicus und zu unterst der Stammganglienbereich zu sehen sind. Hierbei wird die Anreicherung der C-14-Aktivität in einzelnen Ganglienzellgruppen bereits deutlich ersichtlich.

Da die Reproduktion einer stärkeren Vergrößerung aus phototechnischen Gründen nicht möglich war, zeigt die folgende Skizze (Abb. 4) die intrazelluläre Verteilung der C-14-LSD.-25-Aktivität in einer Ganglienzelle.

Tabelle 2

Organ	Maus 15 g 0,3 ccm C-14-LSD.-25 i. p. = 121,8 Gamma = 0,876 μ C = 8,12 mg/kg getötet nach 20 Minuten			Maus 12 g 0,35 ccm C-14-LSD.-25 i. p. = 142,1 Gamma = 1,02 μ C = 11,8 mg/kg getötet nach 60 Minuten		
	mg Frisch- gewicht	Gamma LSD.-25/g Frisch- gewicht	Absolut (Gamma) LSD.-25	mg Frisch- gewicht	Gamma LSD.-25/g Frisch- gewicht	Absolut (Gamma) LSD.-25
Blut	282,0	3,7	—	23,4	0,39	—
Leber	957,0	17,6	16,8	559,0	9,8	5,5
Muskel	124,0	4,38	—	195,0	1,33	—
Niere	210,5	16,39	3,45	—	—	—
Großhirn	173,7	3,15	0,54	201,3	0,41	0,083
Hirnstamm	31,1	3,21	0,10	51,3	0,40	0,021
Med. obl.	50,1	2,98	0,15	43,2	0,40	0,017
Kleinhirn	34,6	1,84	0,06	20,1	0,40	0,008

Bei genauer Betrachtung fiel eine wabige netzförmige Struktur der C-14-Aktivität innerhalb des Zytoplasmas auf. Es kann angenommen werden, daß die vorgefundene Aktivität einer netzförmigen Verteilung, wahrscheinlich an einer Oberflächenstruktur, entspricht.

Abb. 5 zeigt die Verteilung der C-14-Aktivität in einem Frontalschnitt durch den hinteren Anteil des dritten Ventrikels.

Hier finden sich deutliche Unterschiede in der Verteilung der Aktivität, wobei Gebiete des zentralen Höhlengraues am stärksten betroffen sind.



5 Autoradiographie, C-14-LSD-25, Frontalschnitt aus dem Gehirn der Maus, 12 g



Abb. 3. Autoradiographie, C-14-LSD-25. Ausschnitt aus Abb. 2. 60 $\times$



Abb. 4. Skizze einer Einzelganglienzelle mit C-14-LSD-25-Aktivitätspuren



Abb. 5. Autoradiographie, C-14-LSD-25, Frontalschnitt durch den hinteren Anteil des 3. Ventrikels, Maus, 12



Abb. 6. Autoradiographie, C-14-LSD-25, Leber, Maus, 70 x

Abb. 6 — ein Leberschnitt — zeigt die stärkste Aktivität, wie zu erwarten, in den Gallenkapillaren. Außerdem fand sich jedoch eine intrazellulär gelegene C-14-Aktivität in den Leberparenchymzellen, wobei die Verteilung der



Abb. 7. Autoradiographie, C-14-LSD-25, Niere, Maus. 12 x

Aktivität in den einzelnen Leberzellen völlig uncharakteristisch war. Einzelne Zellen waren völlig frei von Aktivität, andere wieder massiv betroffen. Eine eindeutige Verteilung der Aktivität mehr gegen das Gebiet der zentralen oder peripheren Leberzellen konnte nicht beobachtet werden.

Abb. 7 zeigt einen Schnitt aus der Niere der Maus. Am stärksten aktiv waren die Glomeruli sowie auch einzelne Tubulusanteile.

V. Diskussion

1. Wie bei jedem Versuch mit radioaktiv markierten Substanzen, ist auch hier die Frage aufzuwerfen, ob die nachgewiesene Aktivität auch tatsächlich der Ausgangssubstanz zukommt, oder ob jene Substanz im Organismus Veränderungen erfährt, die die Relevanz der auf Grund der Aktivitätsmessung gewonnenen Befunde und deren Ausdeutung für eine bestimmte Fragestellung problematisch macht. Dies würde im vorliegenden Falle dann besonders bedeutungsvoll sein, wenn die markierten Äthylgruppen im Organismus eine Abspaltung oder Umlagerung erführen.

Aus der Arbeit von STOLL und Mitarbeitern ist bekannt, daß das C-14-LSD.-25 im Organismus zum größten Teil chemische Veränderungen erfährt, so daß sich im Gehirn nach 2 Stunden chemisch und chromatographisch nur mehr 10% als unverändertes LSD.-25 nachweisen lassen, in anderen Organen ein noch geringerer Prozentsatz. Es zeigen jedoch zwei der drei chromatographisch trennbaren, wasserlöslichen Fraktionen, die alle Radioaktivität besitzen, nach wie vor die Charakteristika der Lysergsäurederivate.

AXELROD und Mitarbeiter haben nachgewiesen, daß LSD.-25 in der Zweierposition oxydiert wird, die Äthylgruppen jedoch erhalten bleiben.

HOFMANN zeigte, daß den Stereoisomeren ebensowenig psychische Wirksamkeit zukommt wie Derivaten mit veränderten Seitenketten. Nur das Diäthylamid und Monoäthylamid (LAE. 32) erwiesen sich in Dosen unterhalb 500 Gamma als wirksam.

Wenn auch ein direkter Vergleich des LSD.-25 in einzelnen Organen mit Hilfe von biologischen Bestimmungsmethoden einerseits, durch Messung der Radioaktivität andererseits noch kaum möglich ist, da die Ausgangsdosen in den verschiedenen Arbeiten zu unterschiedlich sind, so können doch die mit beiden Methoden gewonnenen Werte in der absoluten Größenordnung und in ihren Relationen im Hinblick auf die LSD.-25-Konzentration im Gehirn und in der Leber als übereinstimmend angenommen werden.

Das durch das Mikrosomen-Enzym-System veränderte LSD.-25 (2-oxy-LSD.-25) ist wenigstens in seiner Wirkung auf die postsynaptale Transmission unwirksam, während bezüglich anderer Effekte die Befunde noch fehlen.

2. Bei der Übertragung der in Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse auf die Verhältnisse beim Menschen muß nun auf die ungleich höheren Dosen verwiesen werden, die im Tierversuch appliziert wurden. Die Dosen verhalten sich immerhin wie 5000 : 1. Sie sind aber im Hinblick auf die derzeit gegebenen spezifischen Aktivitäten zur Erzielung jener Konzentrationen, die exakte Bestimmungen noch gestatten, unumgänglich notwendig.

In diesem Zusammenhang war die Frage von besonderer Bedeutung, ob die zugeführte LSD.-25-Dosis bei der Maus zu einer Störung der Bluthirn-Schranken-Funktion führt. In Parallelversuchen, in denen gleichzeitig Di-Jod-Fluoreszin appliziert wurde, konnte nachgewiesen werden, daß die angewandte LSD.-25-Dosis keine Störung der Bluthirn-Schranken-Funktion bewirkt.

3. Besondere Bedeutung kommt der feingeweblichen Verteilung der LSD.-25-Aktivität in den einzelnen Organen zu, sollte sie doch Hinweise auf die möglichen Angriffspunkte des LSD.-25 und auf die an der Entstehung des LSD.-25-Syndroms beteiligten Strukturen geben.

In der Leber wiesen die Gallenkapillaren wie auch die Gallengänge die höchste C-14-Aktivität auf, entsprechend der schon bekannten Ausscheidung von LSD.-25 durch die Galle in den Darm, die nun erstmals auch histologisch nachgewiesen wurde. Außerdem zeigte sich jedoch auch eine intrazelluläre Aktivität in zahlreichen Leberzellen, obwohl durchaus nicht alle gleichmäßig betroffen waren. Eine besonders hohe Aktivität wies die Niere in den Glomeruli auf, auch die Tubuli zeigten deutliche Beteiligung. Hier sei auf die von BUSCAINO beschriebenen histologischen und enzym-histochemischen Veränderungen, z. B. der sauren und alkalischen Phosphatasereaktionen bei der akuten LSD.-25-Vergiftung am Hund hingewiesen, die ähnliche Lokalisationen zeigen.

In den Übersichtsbildern der Autoradiographien des Gehirns findet sich bei grober Übersicht zunächst eine diffuse Verteilung der Aktivität. Dies ist durchaus nicht erstaunlich, wenn man sich die Natur des LSD.-25-Syndroms als exogener Reaktionstyp vor Augen führt, bei dem eine diffuse Schädigung des Gehirns bzw. ein Betroffensein ausgedehnter Hirnteile angenommen werden muß.

Bei vergleichender Betrachtung der Präparate mit zeitlich verschiedenen Entwicklungsdauer war festzustellen, daß Hirnabschnitte mit vorwiegend gangliozellulären Strukturen höhere Aktivitäten zeigten als die weiße Substanz.

An einzelnen Ganglienzellen konnte festgestellt werden, daß die Aktivität ausschließlich im Zytoplasma lokalisiert war, den Zellkern jedoch frei ließ. Dies muß nicht unbedingt in Widerspruch zu den Befunden von KEUP stehen, der in Ultrazentrifugenfraktionen aus Gehirnen eine annähernd gleichmäßige Verteilung in allen Teilfraktionen fand, also auch in jenen, die vorwiegend aus Zellkernen bestanden. Wir sahen nämlich ebenfalls, allerdings nur in einer geringeren Anzahl von Ganglienzellen, eine zentral oder leichtexzentrisch im Kernbereich gelegene Aktivität, die vielleicht dem Nucleolus entsprechen könnte.

Hier sei verwiesen auf die Mitteilungen von PATZIG und BLOCK am Internationalen Kongreß für Psychiatrie in Zürich, die für C 14-Mescaline einen Einbau in Eiweißkörper der Zelle und — nach Ausschaltung eines thermolabilen Hemmkörpers — auch in Eiweißkörper des Zellkerns nachweisen konnten. Sie fanden hiedurch eine Beziehung zur Erbgenetik gegeben, da nach diesem Modell der Einbau von Reaktorstoffen nur bei Fehlen eines Hemmkörpers aus erbgenetischen Gründen in Kernstrukturen möglich wäre und ein solcher Einbau seinerseits zu tiefgreifenden Veränderungen der Eiweißsynthese, im besonderen jener Stoffe führen müsse, denen Apofermentcharakter zukomme. In diesem Zusammenhang sei auch auf die eigenen Anschauungen verwiesen, wie sie mehrfach publiziert wurden. Dort wurden die theoretischen Möglichkeiten der genspezifischen schizophrenen Fermentstörung ausführlich dargelegt.

Vielleicht kann aus diesem mittels der autoradiographischen Technik gewonnenen Detail einer teilweise vorhandenen zentralen Kernaktivität in Ganglienzellen bei der LSD.-25-Vergiftung ein weiterer Hinweis in die gezeigte Richtung herausgelesen werden. Ähnliche Verhältnisse fand WOOLEY für Indolkörper.

Eine präzise quantitative Beurteilung der Aktivität in den Kernen im Vergleich zu den variablen Strukturen des Gehirns ist vorerst wegen des Fehlens von Serienschnitten noch nicht möglich.

Die Verteilung der Aktivität im Zytoplasma war vorerst nicht leicht zu beurteilen, da sich Schwierigkeiten durch die beschränkte Auflösungs-fähigkeit der notwendigerweise verwandten photographischen Schicht

ergaben. Immerhin erschien uns die Aktivität im Zytoplasma bei Betrachtungen in verschiedenen mikroskopischen Ebenen ungleichförmig. Wie aus der Skizze hervorgeht, glauben wir, daß es sich um eine netzförmige Anordnung an der Zellgrenzfläche handelt. Fast sieht es so aus, als entsprächen die Aktivitätsspuren den netzförmigen dendritischen Endfortsätzen fremder Ganglienzellen, die die betreffende Ganglienzelle umgreifen, entsprechend den dendrito- bzw. axosomatischen Verbindungen. Dann hätte sich die Aktivität sozusagen in den Ort der synaptalen Übertragung placiert.

Damit in gutem Einklang würden jene elektrophysiologischen Befunde von EVARTS und PURPURA stehen, die den Angriffspunkt des LSD.-25-Effektes an die synaptale Transmission verlegten. Ebenso muß an die Studien von LEWIS und McILWAIN erinnert werden, die in isolierten Hirngeweben von Säugern unter LSD.-25 deutliche Differenzen im Glukosestoffwechsel erst bei elektrischer Reizung sahen.

Diese Befunde zusammenfassend könnte man annehmen, daß durch das LSD.-25-Molekül eine Veränderung der funktionellen Struktur der Zellgrenzfläche bewirkt wird. Damit wird die Frage interessant, wieviele Moleküle LSD.-25 an einer Ganglienzellfläche maximal wirksam sein könnten. Akzeptiert man hierzu — was natürlich problematisch bleibt — eine Übertragung der Verhältnisse vom Tierversuch auf den Menschen, so können wir sagen, daß auf Grund der von uns gefundenen quantitativen Verteilung des LSD.-25 im Gehirn und den verschiedenen Gehirnteilen an der Grenzfläche einer einzelnen Ganglienzelle im Cortex maximal etwa 53000 Moleküle angreifen könnten, vorausgesetzt, daß die Konzentration dieses Angriffes an allen Zellen gleichmäßig wäre. Diese Zahl von LSD.-25-Molekülen würde zu einer spezifischen Störung der Membranfunktionen ausreichen.

Ob dem gefundenen relativ nicht hochgradigen unterschiedlichen Verteilungen der C14-Aktivität in einzelnen Hirnabschnitten der Maus eine Bedeutung für bestimmte Züge des LSD.-25-Syndroms, etwa im besonderen für jene anfangs bezeichneten mit phänomenologischer Schizophrenie-ähnlichkeit zukommen, kann auf Grund des Tierversuches wohl kaum ausgesagt werden. Die in absteigender Reihenfolge höchsten Aktivitäten im Lobus limbicus, hippocampus, Stammganglien, zentralen Höhlengrau um den 3. Ventrikel, Cortex cerebri und Kleinhirn stellen wohl eher einen Spiegel für die Organisation des Zentralnervensystems der Maus dar.

VI. Zusammenfassung

Die Verteilung von LSD.-25 im tierischen Organismus wurde mittels C-14 markierter LSD.-25 und deren Messung mit der CO₂ Gaszählmethode bzw. der Methode der Autoradiographie untersucht. Die quantitative Verteilung in einzelnen Organen ergab ähnliche Werte wie frühere Ar-

beiten anderer Autoren. In den Autoradiographien zeigte sich neben einer diffusen Aktivität in allen Hirnabschnitten eine unterschiedliche Verteilung des C-14-LSD.-25, in absteigender Reihenfolge vor allem die zellulären Strukturen des Hippocampus, der Stammganglien, des zentralen Höhlengraus, des zerebralen Cortex und des Kleinhirns betreffend.

Die Aktivität innerhalb der Ganglienzellen war in den meisten Fällen netzförmig über die Zellgrenzfläche verteilt, wobei der Kernbereich frei blieb, während in etlichen Zellen auch Kerne eine zentrale Aktivität, vielleicht dem Nucleolus entsprechend, aufwiesen.

Literatur

- ARNOLD, O. H.: Untersuchungen zur Frage des Zusammenhanges zwischen Erlebnissvollzug und Kohlehydratstoffwechsel. *Wien. Z. Nervenhk.* X.,/1, 85 (1954). — ARNOLD, O. H.: Schizophrener Prozeß und schizophrene Symptomenverbände. *Wiener Beiträge zur Neurologie und Psychiatrie*, Bd. IV. *Wien*: Maudrich. 1955. — ARNOLD, O. H.: Der derzeitige Stand der Theorie der Schizophrenie. *Wien. klin. Wschr.* 69, 38/39, (1957). — ARNOLD, O. H., und H. HOFF: Untersuchungen über die Wirkungsweise von Lysergsäurediäthylamid. *Wien. Z. Nervenhk.* VI, 2—3 (1953). — ARNOLD, O. H., und H. HOFF: Körperschemastörungen bei LSD.-25. *Wien. Z. Nervenhk.* VI, 4 (1953). — ARNOLD, O. H., und G. HOFMANN: Untersuchungen über Bernsteinsäureeffekte bei LSD.-25-Vergiftungen und Schizophrenien. *Wien. Z. Nervenhk.* XI.,/1, 92 (1955). — ARNOLD, O. H., G. HOFMANN und H. LEUPOLD-LÖWENTHAL: Untersuchungen zum Schizophrenieproblem. III. Mitt.: Das Verhalten der C-14-radioaktiven Bernsteinsäure im Stoffwechsel der Gehirnnervenzellen. *Wien. Z. Nervenhk.* XIII, 4, 370 (1957). — AXELROD, J., R. O. BRADY, B. WITKOP und E. V. EVARTS: Metabolism of lysergic acid diethylamide. *Nature* 178, 143 (1956). — BECKER, A. M.: Zur Psychopathologie der Lysergsäurediäthylamidwirkung. *Wien. Z. Nervenhk.* II, 4 (1949). — BLOCK, W.: Zur Pharmakologie des Meskalin. Mitteilung gehalten am II. Internationalen Kongreß für Psychiatrie. Zürich 1957. — BOYD, G. A.: Autoradiography in biology and medicine. *Academ. Press, Inc. New York* 1955. — BOYD, E. S., E. ROTHLIN, J. F. BONNER, I. H. SLATER und H. C. HODGE: Preliminary studies on the metabolism of lysergic acid diethylamide. *J. Pharmacol. (Am.)* 118, 6 (1955). — BUSCAINO, G. A., und N. FRONGIA: Modificazioni biochemiche, elettroencefalografiche, istochimiche ed istopatologiche in cani, durante l'intossicazione sperimentale acuta e cronica da dietilamide dell'acido lysergico. *Acta neurol. Napoli* 8, 5 (1953). — BROWMAN, T.: The permeability of the cerebrospinal vessels in normal and pathological conditions. *Copenhagen*: Ejnar Munksgaard. 1949. — CERLETTI, A.: The pharmacology of LSD. Mitteilung gehalten am II. Internationalen Kongreß für Psychiatrie. Zürich 1957. — EVARTS, E. V.: Some effects of Bufotenine and lysergic acid diethylamide on the monkey. *A. M. A. Arch. Neurol. and Psychiatr.* 75, 49 (1956). — EVARTS, E. V., und W. H. MARSHALL: Some effects of lysergic acid diethylamide and Bufotenine on electrical activity in the cat's visual system. *Ann. J. Physiol.* 182, 594 (1955). — EVARTS, E. V.: Contribution of neuropharmacological studies to our present concept of a possible chemical basis for psychosis. Mitteilung gehalten am II. Internationalen Kongreß. Zürich 1957. — FISCHER, R.: Factors involved in drug-produced model psychoses. *J. ment. Sci. (London)* 100, 623 (1954). — FISCHER, R., und

N. AGNEW: On drug-produced experimental psychoses. *Naturwiss.* **41**, 431 (1954). — HOFMANN, A.: Lysergsäurediäthylamid und verwandte Verbindungen, räumlicher Bau und psychische Wirksamkeit. Mitteilung gehalten am II. Internationalen Kongreß für Psychiatrie. Zürich 1957. — KEUP, W.: Eiweißstoffwechsel der Hirnrinde und LSD.-25 während der Entwicklung der Ratte. Mitteilung gehalten am II. Internationalen Kongreß für Psychiatrie. Zürich 1957. — LANZ, W., A. CERLETTI und E. ROTHLIN: Über die Verteilung des Lysergsäurediäthylamid im Organismus. *Helv. Physiol. Acta* **13**, 207 (1955). — LEWIS, J. L., und H. MCLWAIN: The action of some ergot derivatives mescaline and dibenamine on the metabolism of separated mammalian cerebral tissues. *Biochem. J. (Brit.)* **57**, 680 (1954). — MARAZZI, A.: Psychosis as a function of disturbed chemical regulation of cerebral synaptic transmission. Mitteilung gehalten am II. Internationalen Kongreß für Psychiatrie. Zürich 1957. — NEUMANN, K. H.: Grundriß der Gefriertrocknung. Göttingen 1952. — PATZIG, B.: Klinische, genetische und morphologische Ergebnisse in ihrer Bedeutung für die Pathophysiologie der Schizophrenie. Mitteilung gehalten am II. Internationalen Kongreß. Zürich 1957. — PATZIG, B.: Erbliche Stoffwechselstörung als Ursache schizophrener Erkrankungen. Mitteilung gehalten am II. Internationalen Kongreß für Psychiatrie. Zürich 1957. — PURPURA, P. P.: Electrophysiological Analysis of psychogenic Drug action. (Effect of LSD. on specific afferent systems in the cat.) *A. M. A. Arch. Neurol. and Psychiatr.* **75**, 122 (1956). — PURPURA, P. P.: Electrophysiological Analysis of psychogenic Drug action. [General nature of Lysergic acid diethylamide (LSD.) Action on central synapses.] *A. M. A. Arch. Neurol. and Psychiatr.* **75**, 132 (1956). — STOLL, A., E. ROTHLIN, J. RUTSCHMANN und W. R. SCHALCH: Distribution and fate of C-14-labeled lysergic acid diethylamide (LSD.-25) in the animal body. *Experientia* **11**, 396 (1955). — STOLL, A., J. RUTSCHMANN und A. HOFMANN: Über die Synthese von C-14-Diäthylamin und C-14-Lysergsäurediäthylamid. *Helv. Chim. Acta* **37/3**, 820 (1954). — WOOLEY, D.: Evidence for the participation of serotonin in mental processes. Mitteilung gehalten am II. Internationalen Kongreß für Psychiatrie. Zürich 1957.