

Aus dem Physiologischen Institut der Universität, Heidelberg

Die Wirkung von Lysergsäure-Diäthylamid (LSD)* und Urethan auf die Tätigkeit eines sympathischen Ganglions**

Von

H. BROGHAMMER, K. TAKAGI*** und H. SCHAEFER

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 29. Januar 1957)

In der Reihe der psychisch wirksamen Substanzen, der Phantastica, Euphorica oder Eidetica (HELLPACH) stellt Lysergsäure-Diäthylamid (LSD 25), besonders im Hinblick auf seine außerordentlich hohe Wirksamkeit⁴⁰, zweifellos einen der interessantesten Körper dar, der Anlaß zu vielseitigen Untersuchungen gab. Der Überblick über die gesamte bisherige Literatur zeigt, daß seit der Entdeckung der psychischen Wirksamkeit des LSD 25 durch HOFMANN 1943 in mehreren Ländern diese Substanz sowohl chemisch als auch pharmakologisch und psychologisch-psychiatrisch intensiv geprüft wurde. Im Rahmen dieser Einleitung können lediglich die wichtigsten Untersuchungsergebnisse aus der relativ großen Zahl der Arbeiten (über 250) aus den verschiedenen Gebieten angeführt werden⁺.

LSD 25 ist chemisch das Amid der d-Lysergsäure mit einem sekundären Amin, ein Vertreter der Ergobasingruppe^{20, 59}. Mit der geringsten Wirkungs-dosis von 10–50 μ ⁴² steht es an der Seite der Hormone und der Vitamine. Es bewirkt an der Ratte Diureschemmung, am Kaninchen Erregung von Darm und Uterus⁵⁵. Bei Versuchen an Hunden und Katzen sah man Blutdrucksteigerung, motorische Starre und Tachykardie. Stoffe, die gegenüber LSD 25 antagonistisch wirken, sind die Barbiturate⁵⁵, Natrium-Amytal⁵⁵, Bernsteinsäure³⁷, Glutaminsäure³⁷, Pipradol²⁴, Dipareol²⁵; die durch 5-Oxytryptamin verursachte Kontraktion am Rattenuterus wird durch LSD 25 ebenfalls gehemmt^(30, 31, 32, 56). Als sensibelste biologische Nachweismethode erwies sich der Spinnentest (1949). Durch Untersuchungen mit radioaktiver Substanz⁶⁶ erhielt man Einblick in die Art der Körperverteilung von LSD 25^{44, 60}. Bisherige Stoffwechseluntersuchungen erbrachten den Nachweis einer Störung der anaerobiotischen Phase des Glucosestoffwechsels^{11, 47, 48, 37}.

Die Wirkung am Menschen äußert sich etwa $\frac{1}{2}$ Std nach Applikation der Substanz in vegetativen Krisen^{17, 44, 46, 51, 53, 53a}. In einer darauffolgenden zweiten

* Delysid (Sandoz).

** Ausgeführt mit Mitteln der Rockefeller Foundation, New York.

*** Physiologisches Institut, Universität Nagoya (Japan); Stipendiat des Deutschen akademischen Austauschdienstes.

+ Eine Zusammenfassung einer größeren LSD-Diskussion ist veröffentlicht in „Neuropharmacology“, Macy Foundation, Bd. 2.

Phase der Wirkung⁵³ entfaltet sich das sehr von der Individualität geprägte Rauschbild^{8, 58}. Im Hinblick auf den diencephalen Charakter der Symptome – Affekt- und Antriebsstörungen, Depersonalisationserscheinungen^{26, 53, 61, 62} – wurde das Rauschbild auch als eine Diencephalose bezeichnet. Das Ende der Rauschwirkung liegt etwa bei 3–5 Std nach Applikation. Es wurden sowohl die Störungen im afferenten Bereich als auch diejenigen der psychischen Funktionen von verschiedenen Autoren untersucht und differenziert^{6, 7, 9, 20, 26, 46, 59, 58, 51, 62}.

Neuerdings wurde auch über die Beeinflussung von Testverfahren durch den LSD-Rausch berichtet^{1, 5, 13, 20, 38, 39, 40, 57} wodurch ein objektiver Einblick in den LSD 25-Rausch möglich war. Die Tatsache, daß im LSD 25-Rausch bewußte Erfahrungen mit dem eigenen Unbewußtsein möglich sind, gab Anlaß zu therapeutischer Anwendung bei Neurosen, Depressionen usw.⁵⁴.

In neueren Arbeiten befaßten sich einige Autoren besonders mit dem Einfluß des LSD auf die elektrische Aktivität im optischen System der Katze²³ sowie auf die Kreislaufreflexe^{33, 37}.

Unser Anliegen war, die objektive ganglionäre Wirksamkeit der Substanz zu untersuchen.

An 20 Katzen wurde der Einfluß der LSD auf die Tätigkeit des Ggl. stellare untersucht, um die vegetativen Wirkungen der LSD in ihren Elementarmechanismus aufzuklären.

Methode

Der Katze wird in Narkose (je nach Versuch durch Äther oder Urethan) der Brustkorb geöffnet, das Ggl. stellare mit seinen Ästen so weit wie nötig freigelegt, einer der zum Herzen ziehenden Nerven präpariert und vor jeder Anastomose mit dem Vagus peripher abgebunden. Registrierung mit Vor- und Hauptverstärker von TÖNNIES, mit dem Kathodenstrahl. Der Gang der künstlichen Atmung wird zugleich mit dem Blutdruck (kapazitives Druckmeßgerät eigener Konstruktion von RAULE) auf einem Kymographion nach HENSEL registriert.

Das Ganglion wird durch nahe intraarterielle Injektion mit der von BRONK, TOWER, SOLANDT, LARRABEE^{14, 15, 16} beschriebenen Technik mit den zur Wirkung bestimmten Substanzen beschickt. Die normale Durchblutung bleibt dabei erhalten.

Bei der arteriellen Injektion ist es wesentlich, alle Arterien zu unterbinden. Wie wir fanden, geht noch relativ nahe an dem Abgang der A. subclavia nach hinten und unten eine Arterie ab, die später im Bogen nach oben verläuft und möglicherweise Blut ins ZNS bringt. Da diese Arterie in ihrem Verlauf erst relativ spät entdeckt wurde, läßt sich ein teilweise auch zentraler Angriffspunkt der injizierten Substanzen leider nicht ausschließen. Die Durchströmung des Ganglions durch die zur Injektion benutzte Arterie wurde durch Tuscheinjektion sichergestellt.

Ergebnisse

1. Einfluß des LSD auf die Spontanitätigkeit. Bei postganglionärer Ableitung der spontanen Aktionsströme eines rein sympathischen Herznervenastes ist LSD ohne Einfluß oder hemmt, wenn es arteriell in das Ganglion injiziert wird (Abb. 1). Diese Wirkung fand sich bei allen Tieren, welche mit Urethan narkotisiert waren. Bei i.v. Injektion ist es meist unwirksam.

Da LSD wahrscheinlich eine vorwiegend zentrale aktivierende Wirkung hat, schien seine Unwirksamkeit bzw. Hemmung der zentral

ausgelösten sympathischen Spontanitätigkeit überraschend. Es wurde daher vermutet, daß die Narkose einen Einfluß hat, zumal deren starke und differenzierte Wirkungen auf den Kreislauf noch durch jüngste Arbeiten erwiesen sind^{2, 3, 11, 12}. Wir ersetzten daher die Urethan-Narkose durch eine Äther-Narkose. Bei diesen Tieren zeigte sich nun in der Tat eine Aktivierung der spontanen sympathischen Tätigkeit (Abb. 2) auf Dosen von 2–10 γ intraarteriell und 10–20 γ i.v. oder in eine Arterie des Beines. Diese Aktivierung tritt aber meist parallel mit einer Blutdrucksenkung auf, welche nach einer Latenz von etwa 20 sec gegen den Injektionsbeginn einsetzt. Diese Blutdrucksenkung kann in solchen Fällen die Zunahme der Aktionsströme bereits allein erklären, als sekundären Effekt. Bevor sie

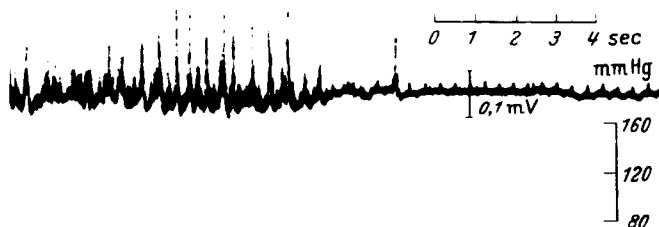


Abb. 1. Spontane Aktionsströme des N. cardiac. inf. (rein sympathischer Teil) der Katze. Zentrifugale Impulse während der Injektion von 30 γ LSD. Die Injektion beginnt am Anfang des Bildes. Totale Hemmung trotz etwas sinkenden Blutdruckes. Urethan-Narkose. 28. I. 56. Oben Aktionsströme, unten Blutdruck. Nahe arterielle Injektion

einsetzt, ist sogar deutlich eine wenn auch geringe Hemmung der spontanen Impulse zu sehen. Die Ergebnisse stehen also am besten mit der Annahme in Einklang, daß die primäre Wirkung der LSD am Ganglion sehr klein ist und in einer schwachen primären Hemmung besteht.

Diese primäre ganglionäre Hemmung ist von einer Aktivierung gefolgt, die in vielen Fällen mit einer Blutdrucksenkung einhergeht und deshalb als rein sekundär erklärt werden könnte. Bekanntlich folgt ja die spontane Impulsaussendung sympathischer Ganglien dem Blutdruck, sinkt bei steigendem, steigt bei sinkendem Druck^{1, 27}. Abb. 2 zeigt jedoch mit Deutlichkeit, daß auch in Fällen, wo diese Blutdrucksenkung ausbleibt, eine Aktivierung zustandekommt. Da sie eine lange Latenz hat (in Abb. 2 etwa 20 sec), wird sie mit größter Wahrscheinlichkeit einer *zentral* aktivierenden Wirkung der LSD entsprechen. Ganglionäre und zentrale Wirkung wären demnach antagonistisch. Die Aktivierung bei i.v. Injektion spricht im selben Sinn. Diese Aktivierung durch LSD der zentralen sympathischen Ganglien wird durch Urethan offenbar unterdrückt.

Wir fanden als Nebeneffekt, daß die Injektion kalter Versuchslösungen sowohl intraarteriell (bei hinreichender Menge) als auch i.v. starke Blutdrucksenkungen macht, welche leicht als spezifische pharmakologische Wirkung mißdeutet werden

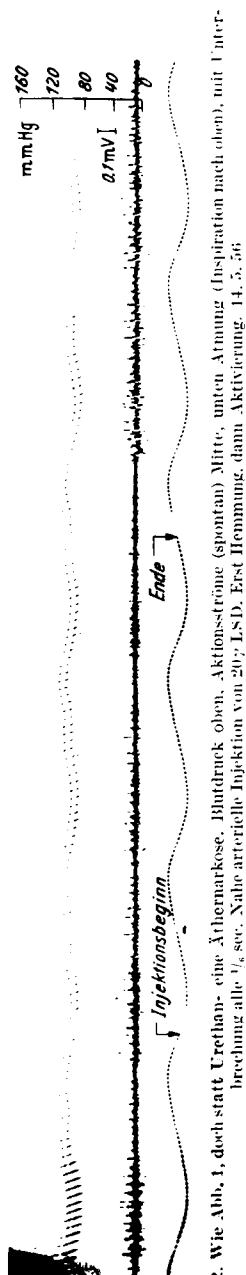


Abb. 2: Wie Abb. 1, doch statt Urethan- eine Äthernarkose, Blutdruck oben, Aktionsströme (spontan) Mitte, unten Atmung (Inspiration nach oben), mit Unterbrechung alle $\frac{1}{2}$ sec. Nahe arterielle Injektion von 20: LSD. Erst Hemmung, dann Aktivierung, 14. 5. 56

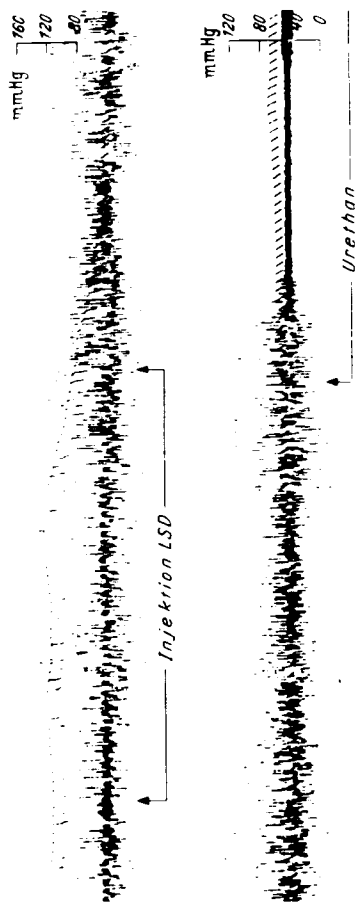


Abb. 3: Interferenz von Urethan und LSD in ihrer Wirkung auf die spontanen efferenten sympathischen Aktionsströme. Oben Blutdruck, Mitte Aktionsströme, unten Atmung und Zeit ($\frac{1}{2}$ sec). Injektion von 10: LSD, nahe arteriell, wodurch Blutdruckabfall (reflektorisch?) und sekundäre Aktivierung der Aktionsströme zustande kommt. Nach 30 sec wird 0,3 cm³ Urethan (25%ig) ebenfalls nahe arteriell injiziert. Totale Hemmung, Reaktion, daß die Hemmung noch bei Blutdrucken total ist, bei denen vor Urethan eine erhebliche Aktivität besteht, 16. 5. 56

können und die sekundär (nach altbekannten Beobachtungen*) eine Aktivierung des Sympathicus hervorrufen. Doch auch wenn dieser Effekt sorgfältig vermieden wird, bleibt eine Aktivierung durch LSD sichtbar.

2. Interferenz von LSD mit Urethan. Die Beobachtungen, daß LSD bei Urethan-Narkose wirkungslos ist, führte dazu, die Interferenz von LSD und Urethan genauer zu untersuchen. Urethan allein, bei naher intraarterieller Injektion 25% iger Lösung, hemmt immer die spontanen Aktionsströme fast ganz oder ganz (Abb.3). Diese Wirkung tritt schon wenige Sekunden nach der Injektion ein. Wird der Urethan-Injektion eine ebenfalls nahe arterielle Injektion von LSD vorausgeschickt, so zeigt sich folgendes: ist das Intervall zwischen beiden Injektionen Null, d. h. wird Urethan und LSD in der gleichen Spritze gemischt und injiziert, so hemmt Urethan die Spontanitätigkeit genau so wie ohne LSD. Auch ein Intervall von 30 sec hebt die Urethan-Hemmung noch nicht auf. *Folgt dagegen die Injektion des Urethan nach 1 min der Injektion von LSD, so hemmt Urethan kaum noch* oder doch erheblich weniger als ohne LSD. Verlängert man das Intervall zwischen LSD und Urethan-Injektion weiter, so tritt die Urethan-Hemmung immer deutlicher hervor. Nach 5 min ist Urethan noch wirkungslos, nach 8—10 min hemmt es wieder. Eine quantitative Auswertung ist dadurch ziemlich sinnlos, daß die Frequenz und Amplitude der Aktionsströme sich ändert. Man müßte also an Einzelfasern solche Versuche wiederholen, was bekanntlich beim Sympathicus derzeit noch ungewöhnlich schwierig ist. Wird LSD nach Urethan gegeben, so ist es vollkommen wirkungslos, bei naher arterieller Injektion beider Substanzen.

Während die Urethanwirkung selbst wohl recht unspezifisch erfolgt, da die injizierte Dosis bei naher arterieller Injektion naturgemäß hohe lokale Konzentrationen von Urethan erzeugt, kann die LSD-Wirkung nicht anders als hochspezifisch bezeichnet werden. Es wird ja durch 10 γ LSD in einem Versuch, der Abb.3 genau entspricht, nur ein längeres Intervall zwischen LSD- und Urethan-Injektion aufweist, die Wirkung von etwa 75 mg (!) Urethan, also einer 7500fach größeren Urethanmenge, gehemmt!

LSD ist also ein vollkommener Antagonist und Inhibitor der Urethan-Wirkung. Die Hemmung der Urethanwirkung erfolgt freilich nur, wenn LSD Gelegenheit hat, die Reaktionsstätten des Urethan vorher zu besetzen. Die Wechselwirkung ist offenbar kompetetiv. Die Reaktion des LSD erfolgt mit langsamerer Zeitkonstante als die des Urethans.

3. Beobachtung der ganglionären Übertragung. Um zu entscheiden, wieweit die synaptischen Vorgänge im Ggl. stellare selbst durch LSD und Urethan verändert werden, haben wir präganglionär mit einem Thyatrongerät gereizt und den

* Lit. bei 18.

ausgelösten Aktionsstrom postganglionär abgeleitet. Der Reizmoment steuert zugleich ein Kippgerät, welches darauf eine einmalige Zeitablenkung des Kathodenstrahls bewirkt.

Die Versuche stimmten mit den Beobachtungen an spontanen Aktionsströmen gut überein. LSD allein (20 γ) macht an der mit Urethan narkotisierten Katze anfangs eine geringfügige Hemmung, kenntlich an einer eben wahrnehmbaren Verkleinerung des Aktionsstromes. Bei Wiederholung des Versuchs erhöht LSD (40 γ) den Aktionsstrom ein wenig. In beiden Fällen wurde LSD in naher intraarterieller Injektion

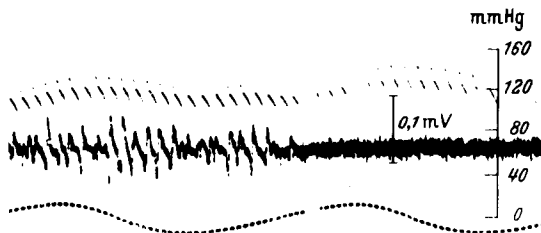


Abb. 4. Wirkung der Injektion von 1,0 cm³ 10% Na-Citrat in die A. subclavia, damit ins Ggl. stellatum Aktionsströme wie in Abb. 1. Bei der Unterbrechung der Atemkurve (unten) hat die Injektion eben begonnen. Sofortige Wirkung, bestehend in maximaler desynchroner Erregung. Nachfolgende reflektorische Blutdrucksenkung (nicht mehr wiedergegeben), die bei gleich hoher Dosis in einer Extremitäten-Arterie nicht auftritt. 14. 5. 56. Zeit in $\frac{1}{4}$ sec, der Atemkurve überlagert. Inspiration nach oben

appliziert. Urethan, nahe intraarteriell gespritzt, drosselt die Erregungsüberleitung sofort und für lange Zeit irreversibel, in einer Dosis von 0,6 cm³ der 25%igen Lösung. Wir dürfen daraus schließen, daß die am spontanen Aktionsstrom beobachteten Änderungen tatsächlich ganglionär bedingt sind.

Einige Kontrollen mit Mezkalin (10—40 γ , nahe arterielle Injektion) anstelle von LSD zeigten immer eine Hemmung der ganglionären Übertragung.

4. Nebenbeobachtungen. Aus verschiedenen theoretischen Überlegungen heraus wurden einige Versuche angestellt, welche zu interessanten Einzelergebnissen führten, obgleich die Beobachtungen aus äußeren Gründen nicht definitiv weiter verfolgt werden konnten. Sie sollen deshalb hier nur kurz beschrieben werden.

a) Citratwirkung. Nahe arterielle Injektion von 1 cm³ 10% Na-Citrat in das Ggl. stellare führt zu einer enormen Aktivierung unter Aufhebung jeder Rhythmik und Verkleinerung aller Aktionsstromamplituden (Abb. 4). Eine gleiche Injektion in eine Arterie der unteren Extremität ist wirkungslos. Der Effekt findet also lokal im Ganglion statt. Er ist mindestens teilweise als osmotische Reizung aufzufassen. Die Bilder sehen so aus, als ob eine vorher bestehende Synchronisation, damit also auch Erhöhung der abgreifbaren Aktionsspannung, aufgehoben und durch eine maximale Desynchronisation der Tätigkeit aller Fasern ersetzt werde. Das Analogon der Zerstörung einer α -Tätigkeit im EEG durch Sinnesreize, bei Produktion von β -Wellen, drängt sich bei der Betrachtung der Abbildung auf.

b) *Reflektorische Blutdrucksenkung durch LSD.* Bei naher intraarterieller Injektion von 10–20 μ g LSD in einen Ast der Subclavia, von dem aus auch das Ggl. stellare zu erreichen ist, tritt regelmäßig eine starke Blutdrucksenkung auch dann auf, wenn eine Kontrollinjektion gleichwarmer Ringer-Lösung ohne Effekt auf den Blutdruck ist. Die regelmäßig wiederkehrende Blutdrucksenkung auf LSD bei naher arterieller Injektion läßt sich wahrscheinlich nur dadurch befriedigend erklären, daß LSD aus den Aortenrezeptoren eine reflektorische Drucksenkung auslöst, indem es die Erregbarkeit dieser Rezeptoren steigert. Da die Aktionsströme des Depressor nicht registriert wurden, muß diese Deutung vorerst noch hypothetisch bleiben.

Besprechung der Ergebnisse

Die zunächst als sehr schwer deutbar erscheinenden Ergebnisse stimmen doch sehr gut mit folgenden einfachen Annahmen überein.

- a) LSD hemmt die ganglionäre Übertragung bei direkter Einwirkung auf das Ggl. stellare schwach.
- b) LSD ruft zentral eine Aktivierung hervor.
- c) LSD ist trotz seiner direkten Hemmungswirkung ein Antagonist des Urethans für dessen ganglionäre Wirkung.
- d) Urethan hemmt die ganglionäre Übertragung sehr stark.

Die beiden Hemmungswirkungen können nur dann antagonistisch sein, wenn Urethan die Membran verdichtet (Anelektrotonikum nach FLECKENSTEIN²⁸), LSD aber die verdichtende Wirkung des Urethans erschwert oder aufhebt. Es hat eine „protektive“ Wirkung gegen den Urethan-Block, die mit langsamer Zeitkonstante einsetzt. Hierdurch ist LSD wirkungslos, wenn Urethan gleichzeitig oder sehr kurz nach LSD gegeben wird.

Diese protektive Wirkung steht freilich in einem eigenartigen Kontrast zu seiner direkten ganglionären Hemmung, welche experimentell absolut gesichert ist. Hier hätten weitere Experimente einzusetzen.

Insgesamt erweist sich also das LSD als eine vorwiegend zentral, nur wenig an peripheren sympathischen Ganglien angreifende Substanz.

Zusammenfassung

Lysergsäure-Diäthylamid (LSD 25) wird beim Ggl. stellare der Katze mittels naher arterieller Injektion appliziert. Es wirkt nur sehr schwach hemmend auf die spontanen Aktionsströme der efferenten sympathischen Nerven und auf die ganglionäre Übertragung bei künstlicher präganglionärer Reizung. Es ist jedoch ein starker Antagonist des Urethans, dessen komplette Blockwirkung am Ganglion bei intraarterieller Injektion es vollständig aufhebt, wenn es 1 min vor Urethan gegeben wird. Die Blockwirkung dauert etwa 8–10 min. Zeitlich nach Urethan ist LSD 25 wirkungslos.

Die erregenden Wirkungen des LSD sind offenbar nur zentral und nicht auch ganglionär.

Literatur

- ¹ ABRAMSON, A. H., M. E. JARVIK et M. W. HIRSCH: *J. de Psychol.* **39**, 455 (1955). — ² ALBERS, C., W. BRENDDEL u. W. USINGER: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **226**, 278 (1955). — ³ ALBERS, C., W. BRENDDEL u. W. USINGER: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **228**, 125 (1956). — ⁴ ALEXANDER, R. S.: *Amer. J. Physiol.* **143**, 698 (1955). — ⁵ ANDERSON, E. W., u. K. RAWNSLEY: *Mech. Psychiatr.* **1954**, 38. — ⁶ ARNOLD, O. H., u. H. HOFF: *Wien. Z. Nervenheilk.*, Bd. **6**, H. 2 (1953). — ⁷ BECKER, A. M.: *Wien. Z. Nervenheilk.* **2**, 402 (1949). — ⁸ BENEDETTI, G.: *Z. Psychother.* **1**, 177 (1955). — ⁹ BLICKENSTORFER, E.: *Arch. f. Psychiatr. u. Z. f. d. ges. Neur.* **188**, 226 (1952). — ¹⁰ BOYD, E. S., E. ROTHLIN, J. F. BONNER, J. H. SLATER and H. C. HODGE: *J. Pharmacol. u. Exper. Ther.* **113**, 6 (1955). — ¹¹ BRENDDEL, W., E. KOPPERMANN u. R. THAUER: *Pflügers Arch.* **259**, 337 (1954). — ¹² BRENDDEL, W., E. KOPPERMANN u. R. THAUER: *Pflügers Arch.* **259**, 357 (1954). — ¹³ BROGHAMMER, H., u. K. HUHNSTOCK: in Vorbereitung. — ¹⁴ BRONK, D. W., L. K. FERGUSON, R. MARGARIA and D. Y. SOLANDT: *Amer. J. Physiol.* **117**, 237 (1936). — ¹⁵ BRONK, D. W., S. S. TOWER, D. Y. SOLANDT and M. G. LARRABEE: *J. of Neurophysiol.* **2**, 380 (1939). — ¹⁶ BRONK, D. W.: *J. of Neurophysiol.* **2**, 380 (1939). — ¹⁷ BUSCH, A. K., u. W. C. JOHNSON: *Dis. Nerv. System II*, 241 (1950). — ¹⁸ CANNON, P., W. RAULE u. H. SCHAEFER: *Pflügers Arch.* **260**, 116 (1954). — ¹⁹ CLARK, A. J.: *General Pharmacology*, in Heffters Handbuch exper. Pharm. **4**, Erg.-Bd. Berlin 1947. — ²⁰ CONDRAU, G.: *Acta Psychiatr. (Kopenh.)* **24**, 1 (1949). — ²¹ DRESBERG, R., u. H. SPITZBARTH: *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **60**, 155 (1954). — ²² ERSTEN, B., and T. H. LI: *J. Clin. Invest.* **34**, 500 (1955). — ²³ EVARTS, V. E., W. LANDAU, W. FREYGANG and W. H. MARSHALL: *Amer. J. Physiol.* **182**, 594 (1955). — ²⁴ FABING, H. D.: *Science* **124**, 208 (1955). — ²⁵ FISCHER, R.: *Experientia (Basel)* **11**, 121 (1955). — ²⁶ FISCHER, R., F. GEORGI u. R. WEBER: *Schweiz. med. Wschr.* **1951**, 817. — ²⁷ FISCHER, TH., W. RAULE u. R. SERAPHIN: *Pflügers Arch.* **262**, 72 (1955). — ²⁸ FLECKENSTEIN, A.: *Der K-Na-Austausch*, Berlin, Göttingen u. Heidelberg 1955. — ²⁹ FREDERICKING, W.: *Psyche (Heidelberg)* **7**, 342 (1953/54). — ³⁰ GADDUM, J. H., and K. H. HAMEED: *Brit. J. Pharmacol.* **9**, 240 (1954). — ³¹ GADDUM, J. H., D. J. HATHAWAY and F. STEPHENS: *Quart. J. Exper. Physiol.* **40**, 49 (1955). — ³² GADDUM, J. H.: *J. of Physiol.* **121**, 15 P. (1953). — ³³ GINZEL, K. H.: *J. of Physiol.* **129**, 61 P. (1955). — ³⁴ GINZEL, K. H.: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **228**, 149 (1956). — ³⁵ GRAHAM, J. D., u. A. KHALIDI: *zit. nach Ber. Physiol.* **171**, 121 (1955). — ³⁶ HEYMANS, C.: *Acta physiol. scand. (Stockh.)* **29**, 72 (1953). — ³⁷ HOFF, H., u. O. H. ARNOLD: *Wien. Klin. Wschr.* **1951**, 20, 66. — ³⁸ JARVIK, M. E., H. A. ABRAMSON, M. W. HIRSCH et A. T. EWALD: *J. de Psychol.* **39**, 465 (1955). — ³⁹ JARVIK, M. E., H. A. ABRAMSON et M. W. HIRSCH: *J. de Psychol.* **39**, 373 (1955). — ⁴⁰ JARVIK, M. E., H. A. ABRAMSON et M. W. HIRSCH: *J. de Psychol.* **39**, 443 (1955). — ⁴¹ KALKHOFF, W.: *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.* **1951**, 204. — ⁴² KATZENELBOGEN, S., u. AI DING FANG: *Dis. Nerv. System.* **14**, Nr. 3, S. 85 (1953). — ⁴³ KOPPERMANN, E., u. W. BRENDDEL: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **222**, 166 (1954). — ⁴⁴ LANZ, N., E. ROTHLIN u. A. CERLETTI: *Helvet. physiol. Acta* **13**, 207 (1955). — ⁴⁵ LOCKETT, M. F.: *J. of Physiol.* **112**, 243 (1951); **150**, 312 (1951). — ⁴⁶ MÁTEFI, L.: *Confinia neur. (Basel)* **12**, 146 (1952). — ⁴⁷ MAYER-GROSS, W., W. McADAM and J. W. WALKER: *Nature* **168**, 827 (1951). — ⁴⁸ MAYER-GROSS, W., W. McADAM u. J. W. WALKER: *Nervenarzt* **23**, 30 (1952). — ⁴⁹ PALME, F.: *Z. exper. Med.* **113**, 415 (1943). — ⁵⁰ PETERS, H., P. N. WITT u. D. WOLFF: *Z. vergl. Physiol.* **32**, 29 (1950). — ⁵¹ RINKEL, M.: *J. Clin. Psychol.* **12**, 42 (1951). — ⁵² ROBERTSON, J. D., A. A. B. SWAN and D. WHITTERIDGE: *J. of Physiol.* **131**, 463 (1956). — ⁵³ ROTHLIN, E.: *Schweiz. med. Wschr.* **1947**, 1161. — ^{53a} ROTHLIN, E., A. CERLETTI, H. KONZETT, W. R. SCHALCH u.

- M. TAESCHLER: *Experientia* (Basel) **12**, 154 (1956). — ⁵⁴ SANDISON, R. A.: *J. Ment. Sci.* **100**, 419 (1954). — ⁵⁵ SANDISON, R. A., A. M. SPENCER and J. D. A. WHITELAW: *J. Ment. Sci.* **100**, 491 (1954). — ⁵⁶ SHORE, P. A., S. L. SILVER u. B. B. BRODIE: *Experientia* (Basel) **11**, 272 (1955). — ⁵⁷ SLOANE, B., and J. W. LOVETT DOUST: *J. Ment. Sci.* **100**, 129 (1954). — ⁵⁸ STOLL, W.: *Schweiz. Arch. Neur.* **60**, 279 (1947). — ⁵⁹ STOLL, W., A. HOFMAN u. F. TROXLER: *Helvet. chim. Acta* **32**, 506 (1949). — ⁶⁰ STOLL, A., J. RUTSCHMANN u. A. HOFMANN: *Helvet. chim. Acta* **37**, 820 (1954). — ⁶¹ WALTHER-BUEL, H.: *Schweiz. med. Wschr.* **1953**, 483. — ⁶² WEYL, B.: *Diss. Freiburg Br.* (1954). — ⁶³ WITT, P.: *Experientia* (Basel) **7**, 8 (1951). — ⁶⁴ WITZLEB, E.: *Pflügers Arch.* **257**, 244 (1953).

Prof. Dr. H. SCHAEFER, Physiologisches Institut der Universität Heidelberg