

the compounds failed to produce significant autonomic effects, with the test animal, in all instances being the rat. Finally, at concentrations of ca 10^{-5} molar, these compounds inhibited cAMP phosphodiesterase [15].

5. References

- [1] Patai, S., *The Chemistry of the Amino Group*, pp. 180–183, Interscience Publishers, N.Y., 1968 — [2] Corey, E. J., Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc. **84**, 866 (1962) — [3] Yale, H. L., Beer, B., Pluscec, J., Spitzmiller, E. R., J. Med. Chem. **13**, 713 (1970) — [4] Bruson, H. A., Org. Reactions **5**, 79 (1948) — [5] Petigara, R. B., Yale, H. L., J. Heterocyclic Chem. **8**, 455 (1971) — [6] Smith, N. L., J. Org. Chem. **16**, 415 (1951) — [7] Roe, A., Montgomery, J. A., Yarnell, W. A., Hoyle, V. A., Jr., J. Org. Chem. **21**, 28 (1956) — [8] Pansey, R. E., Basch, H., Jambor, W. P., Maestroni, G., Semar, R., Donovan, R., Antimicrob. Agents and Chemother. **399** (1966) — [9] Flower, R. J., Cheung, H. S., Cushman, D. W., Prostaglandins **4**, 325 (1973) — [10] Glenn, E. M., *The Systemic Response to Inflammation*, Biochemical Pharmacology Supplement, p. 31. The Pergamon Press — [11] Winter, C. A., J. Pharm. Exp. Therap. **141**, 369 (1963) — [12] Editorial, Agents and Actions **5**, 152 (1975) — [13] Laffan, Peterson, A., Hitch, S., Jeunelot, C., Cardiovasc. Res. **6**, 319 (1972) — [14] Malone, M. H., Robichaud, R. C., Lloydia **25**, 320 (1962) — [15] Weinryb, I., Michel, I. M., Hess, S. M., Anal. Biochem. **45**, 659 (1972)

For the authors: Dr. H. L. Yale, The Squibb Institute for Medical Research, P.O.Box 4000, Princeton, N.J. 08540 (USA)

Aus dem Anatomischen Institut, II. Lehrstuhl (Direktor Prof. Dr. H. H. Goslar), und dem C. u. O. Vogt-Institut für Hirnforschung (Direktor Prof. Dr. A. Hopf) der Universität Düsseldorf

Autoradiographische Untersuchungen zur Frage der Beeinflussbarkeit der ^3H -Leucin-Einbausraten in differente Areale des Rattenhirns durch LSD

Von H.-D. Gatzke



Zusammenfassung: Die Einflußnahme von Lysergsäurediäthylamid (LSD) auf den regionalen Einbau von ^3H -Leucin in differente Areale des Rattenhirns wurde mit autoradiographischen Methoden untersucht. Männliche Ratten erhielten 1 ng/kg LSD i.m. und nach 1 h 8,33 mCi ^3H -Leucin i.p., 1 bzw. 7 h nach der ^3H -Leucin-Gabe erfolgte die Tötung. Bei den Strippingfilm-Autoradiogrammen wurden im Auflicht die regionalen Silberkornkonzentrationen gemessen. LSD senkte in allen Schichten des Cortex parietalis sehr deutlich die ^3H -Leucin-Konzentrationen 2 h nach seiner Applikation, wobei sich eine Progredienz der Hemmung bei zunehmender Volumenzelldichte zeigte. 8 h nach der LSD-Applikation fanden wir immer noch eine solche Beeinflussung, wobei die ^3H -Leucin-Konzentrationen gegenüber den 2-h-Werten leicht anstiegen, gegenüber den Kontrollwerten aber deutlich erniedrigt waren.

Im Bereich des Cerebellums fanden wir 2 h nach der LSD-Applikation und 1 h nach der ^3H -Leucin-Gabe eine Steigerung der ^3H -Leucin-Inkorporationsraten in allen Arealen. Im Bereich des Ammonshorns und des Gyrus dentatus steigerte LSD schon nach 2 h die ^3H -Leucin-Werte, besonders deutlich aber nach 8 h, gegenüber den Kontrollwerten. Weitere Einwirkungen des LSD auf die am Proteinstoffwechsel beteiligten Komponenten wurden diskutiert.

Summary: Autoradiographic Studies on the Possibility of

Influencing ^3H -Leucine Incorporation Rates in Different Areas of Rat Brain by LSD

The influence of lysergic acid diethylamide (LSD) on the regional uptake of ^3H -leucine in different areas of rat brain has been investigated with autoradiographic methods. Male rats were injected 1 ng/kg LSD i.m. and 1 h later 8.33 mCi ^3H -leucine i.p. 1 and 7 h after application of ^3H -leucine the animals were sacrificed.

Concentrations of silver grains of ^3H -leucine activity were counted under surface illumination in various brain areas by means of stripping film autoradiograms. LSD markedly depressed the concentrations of ^3H -leucine activity in all layers of the parietal cortex after 2 h and the depression was greater with the increase of nerve and glial cell volume density of the layers. 8 h after application of ^3H -leucine such an influence was still evident. There was a noteworthy suppression of ^3H -leucine concentrations compared with the controls and a slight increase compared with the concentrations 2 h after application of LSD.

Within the cerebellum 2 h after injection of LSD and 1 h after injection of ^3H -leucine an increase of ^3H -leucine activities in all layers could be found.

Within the Ammon's horn and the dentate gyrus LSD caused an increase of ^3H -leucine concentration after 2 h and distinct increase after 8 h compared with the controls. Some further effects of LSD on components concerned with protein metabolism are discussed.

„Wenn man danach fragt, ob LSD zur Klärung der Genese exogener Psychosen beitragen kann, müßte man zunächst wissen wo man sich die Angriffspunkte des LSD am Gehirn denken soll“ (Haase (1957))

1. Einleitung

In zahlreichen Arbeiten wurde versucht, der Beantwortung dieser Frage näher zu kommen, wobei man grundsätzlich zwei Ansätze unterscheiden kann. Bei dem einen wird an-

gestrebt, aus der klinischen Symptomatik Hinweise auf die zentralen Angriffspunkte zu gewinnen. Bei dem zweiten wird mittels biochemischer Methodik die Einflußnahme des Lysergsäurediäthylamids (LSD) auf bekannte Stoffwechselvorgänge, insbesondere auf enzymatische Prozesse, untersucht. Nach der klinischen Symptomatik des LSD-Rausches werden im wesentlichen drei Angriffspunkte diskutiert: eine diffuse Wirkung auf das Gesamthirn und eine lokalisierte Beeinflussung von Cortex und Diencephalon. Wegen der Euphorie und einer gelegentlichen Reflexsteigerung vermuteten Forrer u. Goldner (1951) eine kortikale Enthemmung. Roubicek u. Srnec (1955) glaubten, neben einer Rindenirritation auch eine diencephale Symptomatik zu erkennen. Unter Hinweis auf Staehelin, der Halluzinosen als diencephal bedingt ansah, bezeichnete Stoll den LSD-Rausch als Diencephalose.

Störungen des Wasserhaushalts im LSD-Rausch mit Durst und Pollakisurie, Heißhunger und vegetative Zeichen wie Erröten, Gänsehaut, Schweißausbruch und Hypersalivation sind nach Becker (1949), Sertiz (1928), Rinkel, De Shon, Hyde u. Solomon (1952) eindeutige Merkmale eines Zwischenhirnsyndroms. Nach Haase liegt im LSD-Rausch ferner eine ausgeprägte Hirnleistungsschwäche vor, die als Funktionsbeeinträchtigung des Gesamthirns mit Betonung des Cortex angesehen wird.

EEG-Untersuchungen brachten bezüglich der Lokalisationsfrage keine Fortschritte (Lit. s. b. Bradley u. Elkes 1957). Liddel u. Weil-Malherbe (1953) untersuchten die Einflußnahme des LSD auf den Plasma-Adrenalinpiegel: LSD verursacht unmittelbar nach der Injektion einen Anstieg des Plasma-Adrenalins, im weiteren Verlauf eine Senkung unter das Ausgangsniveau und schließlich einen zweiten Anstieg. Antagonistische Wirkungen werden dem LSD zu dem körpereigenen Serotonin (5-Hydroxytryptamin; Rapport, Green u. Page 1948) zugeschrieben. Diese Autoren fanden, daß die vasokonstriktorische Wirkung des Serotonins durch LSD vorübergehend aufgehoben wird. In Ermangelung eines direkten LSD-Nachweises wurde Serotonin als Indikator des LSD in einzelnen Körperregionen benutzt (Lanz, Cerletti u. Rothlin 1955).

Eine direkte radioaktive Markierung des LSD führte zu Angaben über die Verweildauer im Organismus (Boyd 1955). Der Befund einer Erhöhung des Hexosemonophosphatspiegels im Blut im LSD-Rausch (Cornford u. Long 1952) und weitere Untersuchungen zum Glucosestoffwechsel (Mayer-Groß, McAdam u. Walker 1951) führten zu der Vermutung, daß eventuell eine Blockierung des Glucoseabbaus in Höhe des Hexosemonophosphats vorläge.

In diesem Zusammenhang verdient der Proteinstoffwechsel besondere Beachtung. Er hat nicht nur grundlegende Bedeutung für den Bestand der Nervenzelle, sondern wegen des Informationsträgerwertes der Proteine auch für die Funktion des Gehirns. Nach wie vor fehlen genaue Angaben über die Wirkungsweisen des LSD in definierten Hirnarealen. In den vorliegenden Untersuchungen soll daher geprüft werden, ob in bestimmten Hirnarealen die Proteinsynthese beeinflusst wird, wie kürzlich für Desmethylimipramin nachgewiesen werden konnte (Gatzke 1976).

2. Material und Methode

Verwendet wurden Wistar 15 AF Han-Ratten (Zentralinstitut für Versuchstierzucht, Hannover) männlichen Geschlechts mit möglichst engem Verwandtschaftsverhältnis und einem Gewicht von ca. 150 g/Tier. 1 h vor i.p. Gabe von 8,33 mCi ^3H -Leucin (spez. Aktivität 100 mCi/mmol) erhielten die Tiere 1 $\mu\text{g/kg}$ LSD i.m. Die Tötungszeit war 1 bzw. 7 h nach der Leucin-Gabe. Die Tötung erfolgte durch Äthernarkose, Thorakotomie und Perfusion von der linken Herzkammer aus mit zunächst 100 ml körpertemperierter Ringer-Lösung mit einem Liquemin®-Zusatz und anschließend mit einer 6%igen Glutaraldehydlösung, welche mit einem Phosphatpuffer auf pH 7,2 eingestellt war. Nach der Paraffineinbettung wurden 7 μm dicke Serienschritte angefertigt. (Einzelheiten siehe bei Gatzke 1974). Untersucht wurden die in Tab. 1 aufgeführten Hirnstrukturen. Alle Schnitte erhielten vor der Befüllung eine Zwischenschicht aus Chromalaun-Gelatine (0,05% Chromalaun und 0,5% Gelatine). Danach wurde Kodak AR 10 Strippingfilm aus Aqua dest. aufgezogen. Nach kurzer Lufttrocknung erfolgte die Exposition in Kunststoffboxen bei +4°C unter Zugabe von CaCl_2 als

Tab. 1: Untersuchte Strukturen des Rattenhirns.

Neocortex regio parietalis	Lamina molecularis Lamina granulosa externa Lamina pyramidalis Lamina granulosa interna Lamina ganglionaris Lamina multiformis
Cornu ammonis	Strat. molec. corn. am. Strat. radiat. corn. am. Strat. pyramid. am. Strat. multiform. corn. am.
Gyrus dentatus	Strat. molec. gyri dent. Strat. granul. gyri dent
Corpus callosum	
Cerebellum Rinde Mark Kerne (nucl. lat.)	Stratum moleculare Stratum granulosum Stratum gangliosum

Trocknungsmittel. Nach einer Expositionszeit von 67 Tagen wurde gemäß den Kodak-Vorschriften entwickelt und fixiert. Bei einer Gruppe wurde dann über die aufsteigende Alkoholreihe in Diatex eingebettet, bei einer zweiten Gruppe vorher mit Toluidinblau und bei der dritten Gruppe mit Haematoxylin gegengefärbt.

Die Auswertung der Autoradiogramme erfolgte mit Hilfe des Orthoplan-Mikroskopphotometers MPV mit Auflicht- und Durchlichteinrichtung der Fa. Leitz, Wetzlar. Die Werte des jeweiligen Meßfeldes wurden über eine Digitalanzeige und ein Input-Interface in einen Diehl-Algotronic-Rechner gegeben, wo programmgesteuert ausgewertet wurde. Die Programmeingabe erfolgte über Lochstreifen. Das Meßfeld wurde mittels eines prozeßbrenergesteuerten Kreuzschienverteilers jeweils nach Übernahme des Meßwertes X- und Y-schrittweise verändert.

3. Ergebnisse

Die ^3H -Leucin-Einbauraten ins Rattenhirn zeigen eine positive Korrelation zur Volumenzelldichte (Gatzke 1972, 1976).

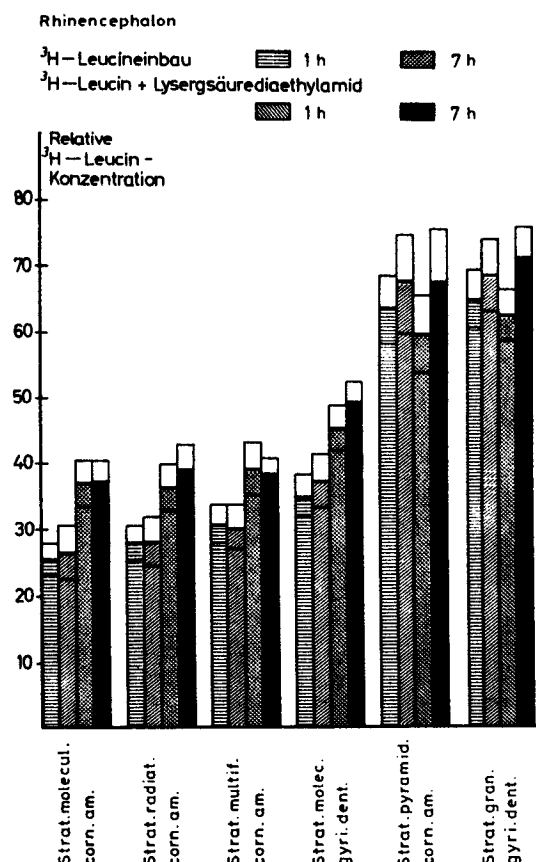


Abb. 1: Einbauraten von ^3H -Leucin in das Cornu ammonis und den Gyrus dentatus. ^3H -Leucin-Konzentrationen in korrigierten Meßwert-einheiten. Männlichen Ratten wurde 1 ng/kg LSD i.m. und 1 h später 8,33 mCi ^3H -Leucin i.p. gegeben. 2 und 8 h nach der LSD-Applikation wurden die Tiere getötet.

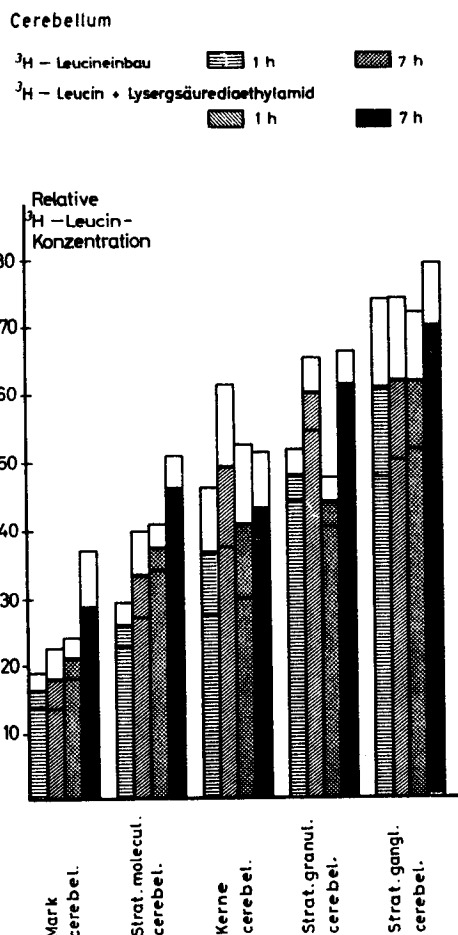


Abb. 2: Einbauraten von ^3H -Leucin in das Cerebellum. ^3H -Leucin-Konzentrationen in korrigierten Meßwerteneinheiten. Weitere Erklärung s. Abb. 1.

Im Bereich des Cornu ammonis und der Fascia dentata (Abb. 1) finden wir bei den Arealen mit niedriger Volumenzelldichte (Stratum molec. corn. am., Strat. radiat. corn. am., Strat. multif. corn. am. und Strat. molec. gyri dentati) relativ niedrige ^3H -Leucin-Konzentrationen nach 1 h und eine regelmäßige Zunahme nach 7 h. Bei den Arealen mit hoher Volumenzelldichte (Stratum pyramidale corn. am. und Strat. gran. gyri dentati) sind die ^3H -Leucin-Konzentrationen nach 1 h sehr hoch und nehmen nach 7 h etwas ab. LSD steigert die ^3H -Leucin-Werte in den letztgenannten Arealen schon 2 h nach seiner Applikation, besonders deutlich aber nach 8 h, gegenüber den Kontrollwerten. In den erstgenannten Arealen mit niedriger Volumenzelldichte finden wir bei den Tieren mit einer LSD-Behandlung dagegen ein Verhalten wie bei den unbehandelten Tieren, d. h. eine regelmäßige, aber geringe Steigerung der ^3H -Leucin-Werte nach 7 h gegenüber den 1-h-Werten.

Im Bereich des Cerebellum (Abb. 2) findet man 1 h nach der ^3H -Leucin-Gabe eine Steigerung der ^3H -Leucin-Inkorporationsraten in allen Arealen. Nach 7 h sind die ^3H -Leucin-Werte bei den LSD-behandelten Tieren gegenüber den Kontrolltieren deutlich erhöht; dies gilt besonders für das Mark, das Stratum moleculare, das Stratum granulosum und das Stratum gangliosum. Die relativ höchste Steigerung zeigt sich sowohl nach 1 h als auch nach 7 h im Stratum granulosum.

Im Bereich des Neocortex parietalis sind die ^3H -Leucin-Inkorporationsraten ebenfalls mit der Volumenzelldichte positiv korreliert (Abb. 3, 4). Die Lamina molecularis mit ihrer extrem niedrigen Volumenzelldichte hat ähnlich niedrige ^3H -Leucin-Konzentrationen wie das Corpus callosum als reines Faserareal. Hingegen erscheinen sehr hohe Inkorporationsraten in der Lamina pyramidalis externa und

jeweils etwas niedrigere in der Lamina granulosa externa, Lamina granulosa interna und Lamina ganglionaris. Deutlich niedrigere Werte, die gerade über denen der Lamina molecularis liegen, kennzeichnen die Lamina multiformis. Die Applikation von LSD führt nach 2 h (Abb. 5) zu einer außerordentlich starken Suppression der ^3H -Leucin-Inkorporation in allen Schichten des Cortex parietalis. 8 h nach der LSD-Behandlung zeigen die ^3H -Leucin-Werte ebenso wie die der Kontrolltiere regelmäßige Steigerungen in allen Schichten gegenüber den Werten nach 2 h (Abb. 6). Vergleicht man die Werte 8 h nach der LSD-Anwendung mit den Kontrollwerten, wie dies in Abb. 7 dargestellt ist, so finden wir auch nach 8 h eine starke Erniedrigung der Werte durch LSD-Applikation in allen Schichten des Cortex parietalis.)*

Der Schwerpunkt der Beeinflussung der Proteinsynthese liegt somit eindeutig im Neocortex, wobei die oben gezeigten Suppressionen schon bei „therapeutisch“ niedriger Dosierung des LSD auftreten.

4. Diskussion

Da in der Regel rund 1% der verabreichten Psychopharmaka das Gehirn erreicht (Teller et al. 1962) und z. B. beim

*) Anmerkung zur Statistik: Für die im Text besprochenen Änderungen gilt das Signifikanzniveau 10^{-3} . Verglichen wurden Gruppenwerte und ihre Standardabweichungen. In den Abbildungen sind die Standardabweichungen der Einzelwerte wiedergegeben, in welche die arealspezifischen, strukturell bedingten Abweichungen vom Mittelwert eingehen.



Abb. 3: Sagittalschnitt durch den Cortex parietalis der Ratte. Schnittdichte 7 μm . Vergr. ca. 40fach. 1 = Lamina zonalis; 2 = Lamina granularis externa; 3 = Lamina pyramidalis externa; 4 = Lamina granularis interna; 5 = Lamina ganglionaris; 6 = Lamina multiformis; 7 = Corpus callosum. Ungefärbtes Autoradiogramm. Männliche Ratten erhielten 8,33 mCi ^3H -Leucin i.p. Tötung nach 7 h.

LSD 1 ng/kg KG genügt, um beim Menschen einen vollen Rausch hervorzurufen, muß das angesprochene System außerordentlich empfindlich sein. Neben den Transmittersubstanzen bieten sich bei der Erforschung des Wirkungsmechanismus der Psychopharmaka vornehmlich zwei Komponenten an:

1. der Glucosestoffwechsel als Hauptenergielieferant des Zentralnervensystems und
2. der Proteinstoffwechsel als Hauptinformationsträger.

LSD- (Mayer-Groß et al. 1951) und Mescaline- (Denber 1961) Applikation führen zu einer Erhöhung des Blutglucosespiegels. Nach LSD-Einnahme steigt außerdem der Hexosemonophosphat Spiegel an, was auf einen Enzymblock in der weiterfolgenden Abbaustufe zurückgeführt wird. Andererseits sinkt nach Mescalinzufuhr der Aminosäurespiegel (Vergleiche auch Teller et al. und Denber). Eine Hemmung der Proteinsynthese durch LSD könnte einmal

direkt durch Anlagerung der Substanz an die Nissl-Schollen (rauhes endoplasmatisches Retikulum), zum anderen indirekt durch Verringerung des aktuellen Aminosäurespiegels stattfinden.

Das gleichzeitige Auftreten von Hyperglykämie und Erniedrigung des Aminosäurespiegels stellt darüber hinaus weitere Möglichkeiten zur Diskussion:

1. Die Senkung des Aminosäurespiegels und die Erhöhung der Blutglucose sind durch Einwirkung des Pharmakons auf zwei völlig verschiedene biochemische Systeme voneinander unabhängig.
2. Die Senkung des Aminosäurespiegels ist bedingt durch eine vermehrte Desaminierung, welche einen erhöhten Glucosespiegel nach sich zieht.

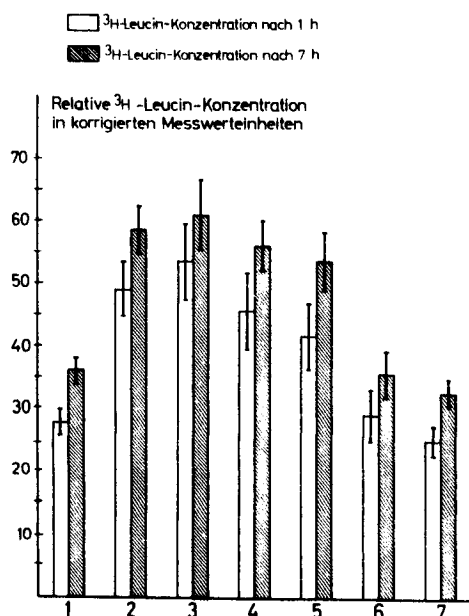


Abb. 4: Einbautraten von ^3H -Leucin in den Cortex parietalis. Männlichen Ratten wurde 8,33 mCi ^3H -Leucin i.p. gegeben. Die Tötung erfolgte 1 und 7 h nach der ^3H -Leucin-Applikation. Ziffern 1—7 siehe Abb. 3. ^3H -Leucin-Konzentrationen in korrigierten Meßwerteneinheiten.

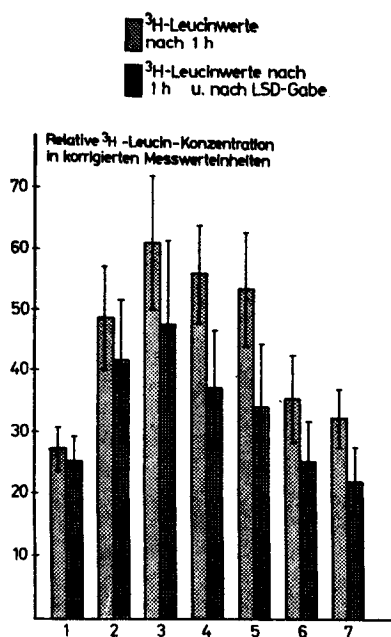


Abb. 5: Einbautraten von ^3H -Leucin in den Cortex parietalis nach i.p. Applikation von 8,33 mCi ^3H -Leucin. Ziffern 1—7 wie Abb. 3.

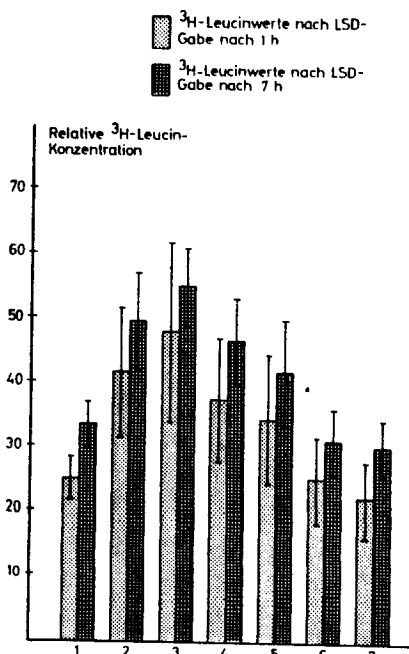


Abb. 6: Einbautraten von ^3H -Leucin in den Cortex parietalis. Männlichen Ratten wurden 1 ng/kg LSD i.m. und 1 h später 8,33 mCi ^3H -Leucin i.p. gegeben. 2 und 8 h nach der LSD-Applikation wurden die Tiere getötet. ^3H -Leucin-Konzentrationen in korrigierten Meßwerteneinheiten. Ziffern 1—7 siehe Abb. 3.

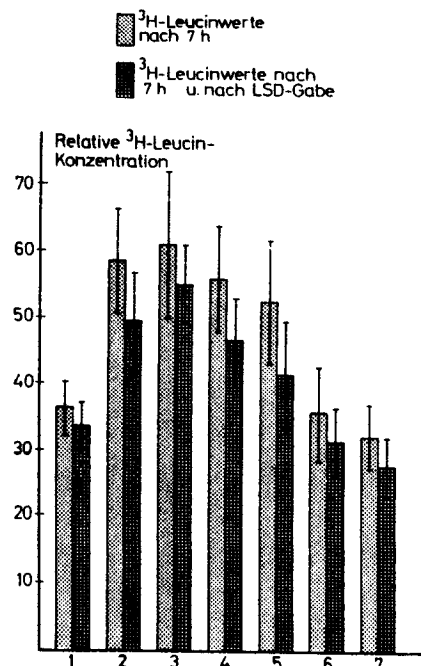


Abb. 7: Einbautraten von ^3H -Leucin in den Cortex parietalis nach i.p. Applikation von 8,33 mCi ^3H -Leucin. Ziffern 1—7 siehe Abb. 3. ^3H -Leucin-Konzentrationen in korrigierten Meßwerteneinheiten.

3. Es kommt zu einer vermehrten Bindung der Psychopharmaka an Glucuronide, wobei anstelle der C_1 - die C_6 -Metabolisierung der Glucose und damit eine Spiegeländerung erfolgt.

Hadzovic et al. (1965) fanden nach LSD-Applikation eine Verminderung des Eisengehaltes des Gehirns. Diese „Nicht-Häm-Eisen“-Ionen sind wahrscheinlich an die Sulfhydrylgruppen der Proteine gebunden. Sie spielen eine große Rolle bei der Elektronenübertragung der Flavoproteine (Karlson). Das mit der Atmungskette eng verbundene Flavoprotein Succinat-dehydrogenase ist korreliert mit den ^3H -Leucin-Inkorporationsraten; eine positive Korrelation gilt auch für das Kupfer (Gatzke 1972), welches als Elektronenüberträger bei der Cytochrom-oxydase eine vergleichbare Bedeutung hat. Das Kupfer ist in der Mitochondrienfraktion angereichert. Nach Lewis et al. (1965) erniedrigt LSD ferner das ADP, erhöht den ATP/ADP-Quotienten und weiterhin in allen verabreichten Konzentrationen während der gesamten Einwirkungsdauer die ATP-Konzentrationen.

Bei Imipramin fanden Dingel et al. (1961) eine bevorzugte Anlagerung an die Mikrosomenfraktion. Nach Snyder et al. (1966) ist eine vergleichbare Anlagerung des LSD jedoch nicht gegeben; die Konzentration von LSD ist in den einzelnen Fraktionen vielmehr konstant niedrig und unabhängig davon, ob LSD in vivo gegeben oder nachträglich dem Homogenat zugeführt wird. Der überwiegende Teil des LSD findet sich im Überstand. Trotz der Befunde von Snyder et al. ist eine Wirkung von LSD auf die Mikrosomenfraktion zu diskutieren. Die cerebellare Erhöhung der ^3H -Leucin-Aktivitäten und die gleichzeitige Erniedrigung in allen Schichten des Cortex parietalis macht eine generelle Beeinflussung der ^3H -Leucin-Inkorporationsraten durch eine Senkung des Aminosäurespiegels unwahrscheinlich. Nach Neuhoff, Müller u. ter Meulen (1968) bewirkt LSD eine Vermehrung von Proteinen und Nucleoproteinen in der Region CA_2 des Stratum pyramidale des Hippocampus, wobei spezifische DNS-Färbungen keinen Anhalt für eine DNS-Vermehrung ergeben. Die Zunahme der durch Färbung (Tetrazoniumreaktion nach Danielli, Ninhhydrinfärbung nach Schiff, Millon'sche Reaktion) darstellbaren Proteine steht in Übereinstimmung mit der Vermehrung der ^3H -Leucin-Inkorporation im Stratum pyramidale.

Auffallend ist, daß die ausgeprägte Suppression der ^3H -Leucin-Aktivitäten durch LSD im Cortex parietalis auch beim Desmethylimipramin (DMI) zu finden ist (Gatzke 1976). Im Gegensatz zum DMI sind jedoch beim LSD die ^3H -Leucin-Konzentrationen in der Regel auch im Ammonshorn, im Gyrus dentatus und im Cerebellum erhöht.

Die von Delay et al. (1952) und Lewis (1965) et al. bei ihren Versuchen an Kaninchen beschriebene motorische Übererregbarkeit, bzw. Hyperaktivität konnten wir bei unseren Versuchstieren bestätigen. Sie ist zeitlich korreliert mit der Steigerung der ^3H -Leucin-Aktivitäten in allen Arealen des Cerebellums. Nach Neuhold et al. (1957) ist die Steigerung der motorischen Erregung durch LSD auch nach Decortication nachzuweisen. In gutem Einklang mit den letztgenannten Ergebnissen stehen die Untersuchungsbeefunde von Bradley u. Elkes (1957), nach denen LSD nicht generell die Retikulärformation blockiert, sondern vermutlich vermehrt afferente Signale in die Formatio reticularis aufsteigen läßt. Diese vermehrten Afferenzen scheinen gleichsam andere Funktionen zu blockieren. 0,025 mg/kg LSD verhindern bei Kaninchen die Ausführung einer gestellten Trainingsaufgabe und führen im EEG zu einer Unterbrechung der θ -Wellen im Hippocampus (Longo 1967). Ergänzend dazu zeigte Stumpf (1962), daß LSD in einer Do-

sierung von 0,1 mg/kg zu einer Abflachung des EEG's im Bereich des Hippocampus führt, wobei besonders die Impulsrate der Pyramidenzellen herabgedrückt wird. Die Blockade der Impulsübertragung liegt vermutlich in den Synapsen der Körnerzellen oder denen der Pyramidenzellen.

Chlorpromazin (CPZ) kann zwar nicht die LSD-Aufnahme in das Gehirn beeinflussen, jedoch wird bei Ratten durch CPZ die durch LSD bedingte Verhaltensänderung unterdrückt.

Die eigenen Ergebnisse können vielleicht dazu anregen, das Augenmerk der Forscher bei Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von Psychopharmaka auch auf den Proteinstoffwechsel zu lenken.

5. Literatur

- Becker, A. M., *Osterr. Z. Nervenheilk.* **2**, 402—440 (1949) — Boyd, E. S., Rothlin, E., Bonner, J. F., Slater, I. H., Hodge, H. C., *J. Pharmacol. exper. Therap.* **113**, 6—7 (1955) — Bradley, P. B., Elkes, J., *Brain* **80**, 77—117 (1957) — Cornforth, J. W., Long, D. A., *Lancet* **II**, 950—952 (1952) — Delay, J., Lhermitte, F., Verdaux, J., *Rev. Neurol.* **86**, 81—88 (1952) — Denber, H. C. B., *Psychiat. Quart.* **35**, 18—48 (1961) — Dingell, J. V., Duncan, W. A. M., Gilette, J. R., *Fed. Proc.* **20**, 173 (1961) — Dingell, J. V., Sulser, F., Gilette, J. R., *J. Pharmacol. exp. Ther.* **143**, 14—22 (1964) — Gatzke, H. D., *J. Neurol. Sci.* **16**, 283—302 (1972) — Gatzke, H. D., *Mikroskopie* **30**, 80—86 (1974) — Gatzke, H. D., *Z. mikros. anat. Forsch.* **89**, 1118—1132 (1976) — Forrer, G. R., Goldner, R. D., *Arch. Neur. Psychiatr.* **65**, 581—588 (1951) — Haase, H. J., *Fortschr. Neur. Psychiatr.* **25**, 546—570 (1957) — Hadzovic, S., Nikolin, B., Stern, P., *J. Neurochem.* **12**, 908—909 (1965) — Karlson, P., *Kurzes Lehrbuch der Biochemie*. 6. Ed., Thieme, Stuttgart, 1967 — Lanz, U., Cerletti, A., Rothlin, E., *Helv. Physiol. Acta* **13**, 207—216 (1955) — Lewis, J. J., Ritschi, A. P., Van Petten, G. R., *Brit. J. Pharmacol. Chemoth.* **25**, 631—637 (1965) — Liddel, D. W., Weil-Malherbe, H., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **16**, 7—13 (1953) — Longo, V. G., in: Bente, D., Bradley, P. B., *Neuropsychopharmacology*, Vol. 4, p. 57—58, Elsevier, Amsterdam—London—New York, 1967 — Mayer-Gross, W., McAdam, W., Walker, J. W., *Nature (Lond.)* **168**, 827—828 (1951) — Neuhold, K., Taeschler, M., Cerletti, A., *Pharmacol. Acta* **15**, 1—7 (1957) — Neuhoff, V., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **17**, 176—181 (1967) — Neuhoff, V., Müller, D., ter Meulen, V., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **18**, 946—951 (1968) — Rapport, M. M., Gree, A. A., Page, I. H., *Biol. Chem.* **176**, 1243 (1948) — Roubicek, J., Srnc, J., *Cas. lek. cesk.* **189**—195 (1955); *zit. n. Zbl. Ges. Neur. Psychiatr.* **134**, 290 (1955) — Rinkel, M., De Sohn, H. J., Hyde, R. W., Solomon, H. C., *Amer. J. Psychiatr.* **108**, 572—578 (1952) — Snyder, S. H., Reivich, M., *Nature* **209**, 1093—1095 (1966) — Staehlin, J. E., *Z. ges. Neurol. Psychiatr.* **173**, 598—620 (1941) — Staehlin, J. E., *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr.* **53**, 374—395 (1944) — Sterz, G., in: Bumke, *Handbuch d. Geisteskr.* 3. Teil, Springer, Berlin, 1928 — Stoll, W. A., *Schweiz. Arch. Neur. Psychiatr.* **60**, 279—323 (1947) — Stumpf, C. H., in: Bradley, P. B., Flügel, F., Hoch, P., *Neuropsychopharmacology*, Vol. 3, p. 241—244, Elsevier, Amsterdam—London—New York, 1962 — Teller, D. N., Denber, H. C. B., in: Bradley, P. B., Flügel, F., Hoch, P., *Neuropsychopharmacology*, Vol. 3, p. 423—426, Elsevier, Amsterdam—London—New York, 1962 — Teller, D. N., Denber, H. C. B., in: Lajtha, A., *Protein metabolism of the central nervous system*, p. 685—697, Plenum Press, New York—London, 1970

Danksagung

Ich danke Herrn P. Sillmann, Hirnforschungsinstitut, Düsseldorf, für hervorragende Mitarbeit.

Anschrift d. Verf.: Akad. ORT. Dr. H. D. Gatzke, Anatomisches Institut der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, 4000 Düsseldorf