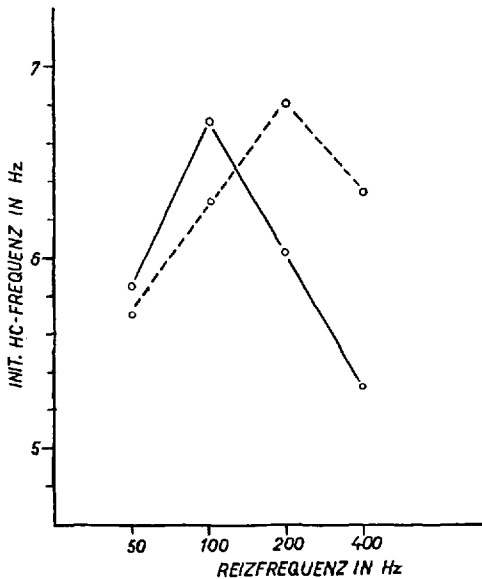


Methodik. An 8 wachen, nicht curarisierten Kaninchen wurde das EEG nach der von MONNIER und LAUE⁵ beschriebenen Methode bipolar vom Neocortex und vom dorsalen Rhinencephalon abgeleitet und das aufsteigende retikuläre System in der Höhe der vorderen Vierhügel gereizt. Weitere Einzelheiten der Methodik wurden von uns bereits früher (SAILER und STUMPF⁴) ausführlich beschrieben.



Abhängigkeit der initialen Frequenz der rhinencephalen arousal reaction (Ordinate) von der Frequenz der retikulären Reizung (Abszisse) bei einer Einzelimpulsdauer von 0,5 ms (---) und 1,5 ms (—). Jeder Punkt stellt einen Mittelwert aus 4 × 4 Einzelwerten dar (4 Tiere, je 4 Reizungen).

Die Frequenz der zur Reizung verwendeten Impulsreihen betrug 50, 100, 200 und 400 Hz. Die Einzelimpulsdauer betrug bei 4 Tieren 0,5 ms, bei 4 weiteren Tieren 1,5 ms. In jedem Versuch wurde die Einzelimpulsdauer und die Spannung (1–6 V) konstant gehalten und die Reizfrequenz variiert, und zwar wurden pro Versuch je 16 Reizungen durchgeführt, wobei die 4 Reizfrequenzen in Form von 4 «Blöcken mit zufälliger Anordnung» (LINDER⁶) zur Anwendung kamen. Die Dauer der einzelnen Reizungen betrug 5 s, das Intervall zwischen den einzelnen Reizungen 5 min. Die initiale Frequenz der RAR wurde wie folgt bestimmt: Es wurde – beginnend nach einem Intervall von 0,33 s nach Reizbeginn – der Abstand zwischen der ersten und zehnten regelmässigen Welle ausgemessen und diese Länge in Hz umgerechnet.

Ergebnisse und Diskussion. Die optimale (das heisst die die höchste initiale Frequenz der RAR auslösende) Reizfrequenz betrug bei Verwendung einer Einzelimpulsdauer von 0,5 ms immer 200 Hz und bei Verwendung einer Einzelimpulsdauer von 1,5 ms immer 100 Hz (Abb.). Die Unterschiede zwischen den mit Reizungen verschiedener Frequenz erhaltenen Effekten erwiesen sich als statistisch gesichert (6 Versuche: $P < 0,001$; 2 Versuche: $0,05 > P > 0,01$). Die Abbildung zeigt ausserdem, dass bei den niedrigeren Reizfrequenzen (50–100–200 Hz bei einer Einzelimpulsdauer von 0,5 ms) zwischen dem Logarithmus der Reizfrequenz und der initialen Frequenz der

RAR eine praktisch lineare Korrelation besteht. In früheren Versuchen (SAILER und STUMPF⁴) liess sich eine gleichartige lineare Korrelation auch zwischen dem Logarithmus der Reizspannung und der initialen Frequenz der RAR nachweisen. In beiden Fällen besteht somit zwischen dem Logarithmus der zur Reizung verwendeten Elektrizitätsmenge pro Zeiteinheit und der initialen Frequenz der RAR die gleiche Beziehung. Während jedoch bei einer Erhöhung der Spannung (bei konstanter Einzelimpulsdauer und Reizfrequenz) niemals eine Abnahme der Reaktion beobachtet werden konnte, ist dies bei Erhöhung der Reizfrequenz (bei konstanter Einzelimpulsdauer und Reizspannung) der Fall.

CH. MAYER und CH. STUMPF

Pharmakologisches Institut der Universität Wien, 16. Dezember 1957.

Summary

For the initiation of an arousal reaction, the stimulation of the reticular activating system by square waves of frequencies varying from 50 to 400 c/s was studied. To evaluate the stimulation efficiency, the initial frequency of the rhinencephalic arousal reaction was used. The optimal stimulus frequency depends on the duration of the pulses. The optimal frequency was found to be 200 c/s at a pulse duration of 0.5 ms and 100 c/s at a pulse duration of 1.5 ms.

Effect of Electroshock upon Nucleic Acid Concentrations in Various Parts of Cat Brain

In a previous paper¹ we were able to demonstrate significant differences in the ribonucleic acid (RNA) concentrations in various regions of the central nervous system (CNS). In 1943 HYDÉN² observed an intracellular loss of RNA after electric stimulation of the spinal ganglion cells. This stimulated the experiments presented in this communication.

Region of brain	Control γ /10 mg of dried tissue	Electroshock γ /10 mg of dried tissue
Frontal cortex	299.0 $\pm$ 27.6	223.0 $\pm$ 14.1
Occipital cortex	303.4 $\pm$ 28.7	234.8 $\pm$ 15.7
Temporal cortex	305.6 $\pm$ 11.0	241.6 $\pm$ 3.2
Hippocampus	290.3 $\pm$ 27.8	218.0 $\pm$ 31.8
Cerebellar cortex	337.6 $\pm$ 23.9	258.6 $\pm$ 13.7
Cerebral white matter	148.8 $\pm$ 11.4	121.4 $\pm$ 22.3
Caudate nucleus	282.2 $\pm$ 19.1	211.5 $\pm$ 26.1
Thalamus	232.4 $\pm$ 22.7	162.3 $\pm$ 14.6
Hypothalamus	265.0 $\pm$ 23.1	193.0 $\pm$ 34.7
Midbrain	206.1 $\pm$ 15.1	152.3 $\pm$ 32.7
Pons	168.0 $\pm$ 19.3	153.7 $\pm$ 15.4
Medulla	170.1 $\pm$ 7.4	136.5 $\pm$ 19.5
Spinal cord	140.2 $\pm$ 11.1	113.3 $\pm$ 16.5

Adult cats maintained for several days under standard laboratory conditions have been used in the experiments. The 'Elehma' electroshock apparatus was employed. Shocks of 150 V were applied for 0.9 s through the elec-

⁵ M. MONNIER und H. LAUE, *Helv. physiol. Acta* 11, 73 (1953).
⁶ A. LINDER, *Planen und Auswerten von Versuchen* (Birkhäuser, Basel 1953).
¹ Lj. MIHAILOVIĆ, B. D. JANKOVIĆ, M. PETKOVIĆ, and D. MANČIĆ, *Exper.* 14, 9 (1958).
² H. HYDÉN, *Acta physiol. Scand.* 6, Suppl. 17 (1943).

trodes placed on both temporal regions of the skull. The effect of a single electroshock, i.e. tonic-clonic convulsions was complete in all cases. Animals were decapitated 1 min after the last convulsion. The details concerning the procedure of obtaining the samples of various regions of the brain, as well as the methods used for determinations of deoxyribonucleic (DNA) and ribonucleic acids, have been already indicated in the previous paper¹.

Results are presented in the Table. The samples of all investigated regions showed a pronounced decrease in the RNA content. No quantitative differences in the decrease of RNA could be found between the animals which received one electroshock, and those which received four successive electroshocks applied with an intershock interval of 7 min. The values of DNA observed in the various regions of the CNS after electroshock were found to be within the range of those obtained in normal animals.

LJ. MIHAILOVIĆ, B. D. JANKOVIĆ,
M. PETKOVIĆ, and K. ISAKOVIĆ

Institute of Pathological Physiology, Medical School, and Microbiological Institute, School of Pharmacy, University of Belgrade (Yugoslavia), December 30, 1957.

Zusammenfassung

Beim Elektroschock kommt es zu bedeutenden Erniedrigungen der Konzentration von RNA in verschiedenen kortikalen und subkortikalen Teilen des zentralen Nervensystems der Katze, während sich die Konzentration von DNA in normalen Grenzen hält.

The Action of Tranquilizing Drugs on Brain Metabolism

In a previous paper¹, we reported experiments indicating a complex biochemical mechanism to be involved in the central effects of Chlorpromazine and other central ganglionic blocking agents. Two inhibitory processes have been demonstrated as necessary for a chlorpromazine-like pharmacological action: (a) uncoupling of oxydative phosphorylation and (b) simultaneous inhibition of ATPase activity.

Chlorpromazine has been reported to have beneficial effects in some psychotic disturbances². The same holds for Miltown (Meprobramat)³ and Benactyzin⁴, while Captodiamin (Covatin), a substance with an even more pronounced «narcobiotic» effect than Chlorpromazine⁵, was found to have only a sedative action⁶.

The present work was undertaken to investigate: (a) whether these drugs with chlorpromazine-like action in-

fluence brain metabolism in a similar way as chlorpromazine, and (b) whether the metabolic effects of Captodiamin differ from those of Chlorpromazine, Benactyzin and Miltown.

Oxydative phosphorylation and ATPase activity have been measured on rat brain homogenates, by the technique already described⁷.

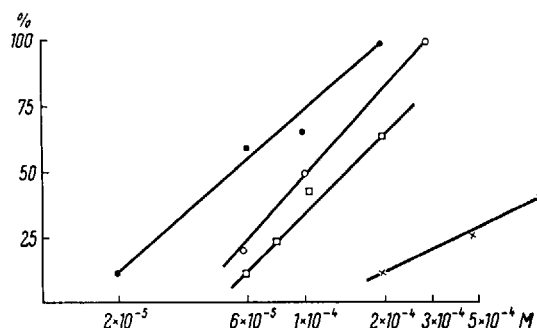


Fig. 1.—Inhibition of oxydative phosphorylation. Decrease in P/O ratio as compared to controls plotted against the log of concentrations. ●—●—● = Captodiamin; ○—○—○ = Chlorpromazine; □—□—□ = Benactyzin; x—x—x = Miltown.

Figure 1 shows the effects of Chlorpromazine, Benactyzin, Miltown and Captodiamin on oxydative phosphorylation. All these compounds were found to have an uncoupling effect, the ID₅₀ being 1.05×10^{-4} M for Chlorpromazine, 5.5×10^{-5} M for Captodiamin, 1.6×10^{-4} M for Benactyzin and 1.1×10^{-3} M for Miltown.

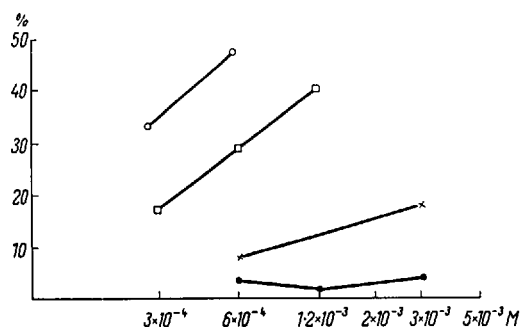


Fig. 2.—Inhibition of ATPase activity. Decrease in activity as compared to controls plotted against the log of the concentrations. ●—●—● = Captodiamin; ○—○—○ = Chlorpromazine; □—□—□ = Benactyzin; x—x—x = Miltown.

Figure 2 shows the effect of these drugs on the ATPase activity. Chlorpromazine, Benactyzin and Miltown exhibited a more or less pronounced inhibitory action, while Captodiamin was ineffective even in very large concentrations.

Benactyzin and Miltown thus influence the brain metabolism in the same way as Chlorpromazine, i.e. they inhibit both oxydative phosphorylation and ATPase activity. Captodiamin, on the contrary, inhibits only oxydative phosphorylation and leaves ATPase activity unchanged. This observation could be interpreted as indicating that uncoupling of oxydative phosphorylation may be involved in the 'action narcobiotique', but it does not

¹ L. DECSI, *Arzneimittelforschung* (in press).

² H. KOPERA, *Wiener klin. Wschr.* 1955, 867. — F. J. AYD, in H. E. HIMWICH (Edit.) *Tranquilizing Drugs* (Amer. Assoc. for Advances of Science, Washington 1957).

³ W. M. PENNINGTON in H. E. HIMWICH (Edit.), *Tranquilizing Drugs* (Amer. Assoc. for Advances of Science, Washington 1957).

⁴ I. MUNKVAD, I. OSTENFELD, and O. JENSEN, cited by C. H. HOLTEN and V. LARSEN, *Acta pharmacol. toxicol.* (Copenhagen) 12, 346 (1956).

⁵ PH. DECOURT, cited by P. BELOT and PH. DECOURT, *Ann. Médico-Psychologiques* 1956, p. 1.

⁶ H. WERENBERG, personal communication of Prof. P. KOPF. — A. VON DER HEYDT, *Med. Klinik* 52, 787 (1957). — O. H. ARNOLD, *Wiener Med. Wschr.* 106, 510 (1956).

⁷ L. DECSI, *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 230, 547 (1957). — L. DECSI and J. MÉHES, *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 230, 462 (1957).