

described for nigral neurons after striatal stimulation⁶⁻¹¹. Complex patterns consisting of brief excitation preceding the inhibition, an excitation interrupting a long period of inhibition or reverberating patterns were seen more often than short latency simple inhibitions. Out of 46 cells inhibited by accumbens stimulation, 15 demonstrated an inhibition with a latency of less than 10 msec and a duration of up to 250 msec.

Microiontophoretically applied GABA also readily inhibited VTA neurons with ejection currents usually below 20 nA. Application of bicuculline methiodide, a GABA antagonist^{9,10,12} (20–100 nA, 3–10 min), often produced a slow increase in firing rate and reversibly antagonized the inhibition evoked by accumbens stimulation (10 of 13 cells) or local administration of GABA (3 cells). Examples are illustrated in the figure. None of these cells could be invaded antidromically by stimulation of the nucleus accumbens, an observation which is in line with the findings of Dray et al.¹⁰ in the substantia nigra. These results suggest that VTA neurons are inhibited by pathways descending from the nucleus accumbens and

that this inhibition is GABA mediated. One might assume that this potent inhibition, even if mediated through interneurons, impedes the antidromic invasion of VTA cells from the nucleus accumbens. A GABAergic inhibition of neurons in the substantia nigra by fibres descending from the striatum has previously been demonstrated in the rat^{9,10} and cat^{8,13}. From our results it is likely that a similar inhibitory system exists between the limbic forebrain and the ventral tegmental area.

- 6 T. L. Frigyesi and D. P. Purpura, *Brain Res.* 6, 440 (1967).
- 7 M. Yoshida and W. Precht, *Brain Res.* 32, 225 (1971).
- 8 P. Feltz, *Can. J. Physiol. Pharmac.* 49, 1113 (1971).
- 9 A. R. Crossman, R. J. Walker and G. N. Woodruff, *Br. J. Pharmac.* 51, 137 (1974).
- 10 A. Dray, T. J. Gonye and N. R. Oakley, *J. Physiol.* 259, 825 (1976).
- 11 T. L. Frigyesi and J. Szabo, *Expl Neurol.* 49, 123 (1975).
- 12 D. R. Curtis, A. W. Duggan, D. Felix and G. A. R. Johnston, *Brain Res.* 32, 69 (1971).
- 13 W. Precht and M. Yoshida, *Brain Res.* 32, 229 (1971).

Serotoninstoffwechsel bei chronischem Alkoholismus

Serotonin metabolism in chronic alcoholism

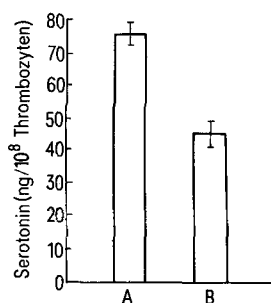
R. H. Rolf, D. R. Matz und G. G. Brune

Abteilung Klinik für Neurologie der Psychiatrischen und Nervenkrankheiten der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Roxelerstrasse 131, D-4400 Münster (Bundesrepublik Deutschland), 8. Juni 1977

Summary. Serotonin was determined in platelets of 47 patients with alcoholism during the state of withdrawal as well as in a group of healthy persons. The results show that serotonin values were significantly lower in the group of patients with alcoholism as compared with the control group of healthy persons.

Beim Menschen wie auch tierexperimentell wurden Veränderungen im Serotoninstoffwechsel unter Einwirkung von Äthanol beschrieben. Olsen et al.¹ fanden bei Patienten mit chronischem Alkoholismus die 24-h-Harnausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant erniedrigt. Entsprechende Befunde wurden nach Verabreichung von Äthanol an Normalpersonen erhoben². Diese Ergebnisse zusammen mit einer gleichzeitigen Erhöhung von 5-Hydroxytryptophol wurden im Sinne einer kompetitiven Hemmung des oxydativen Serotoninabbaus zugunsten des reduktiven Weges zu 5-Hydroxytryptophol interpretiert³; hierbei wurde diese Hemmung dem beim Äthanolabbau entste-

henden Acetaldehyd zugeordnet⁴. Tierexperimentell zeigten sich zum Teil unterschiedliche Ergebnisse. Im Hirnstamm des Kaninchens fanden sich deutliche Verminderungen von Serotonin und Noradrenalin nach i.v. Gaben von Äthanol⁵, ein Befund, der auf eine entspeichernde Wirkung des Acetaldehyds zurückgeführt wurde⁶. Im Mäusegehirn zeigte sich nach Äthanolgaben bei gleichbleibenden Serotoninwerten eine Erhöhung von 5-Hydroxyindolessigsäure; dieser Befund wurde als Folge eines Transportdefektes für 5-Hydroxyindolessigsäure gedeutet⁷. Aufgrund von Untersuchungen an Rattengehirnhomogenaten wurde weiterhin die Möglichkeit der Bildung einer intermediären Schiffischen Base aus Acetaldehyd und Noradrenalin bzw. Serotonin mit nachfolgender spontaner molekularer Reorganisation und Entstehung von Isochinolinalkaloiden postuliert. Dieser Vorgang wurde als möglicher suchterzeugender Faktor des



Serotonin in Thrombozyten bei gesunden Personen im Vergleich zu Patienten mit Alkoholismus im Stadium des Entzuges. A, Gesunde Personen (n = 11); B, Patienten mit Alkoholismus (n = 47). Die Säulen repräsentieren Mittelwerte, $\pm$ SEM.

- 1 R. E. Olson, D. Gursay und J. W. Vester, *New Engl. J. Med.* 263, 1169 (1960).
- 2 G. Rosenfeld, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 103, 144 (1960).
- 3 V. E. Davis, H. Brown, J. A. Huff und J. L. Cashaw, *J. Lab. clin. Med.* 69, 132 (1967).
- 4 R. A. Lathi und E. Majchrowitz, *Biochem. Pharmac.* 18, 535 (1969).
- 5 D. Gursay und R. E. Olson, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 104, 280 (1960).
- 6 G. Duritz und E. B. Truitt, *Biochem. Pharmac.* 15, 711 (1966).
- 7 B. Tabakhoff, R. F. Ritzmann und W. O. Boggab, *J. Neurochem.* 24, 1043 (1975).

Äthanols diskutiert^{8,9}. Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, festzustellen, ob bei Patienten mit langjährigem Alkoholismus während der Zeit des Äthanolentzugs Änderungen des Serotoningehalts von Thrombozyten nachweisbar sind.

Methodik. Die Untersuchungen wurden an 47 erwachsenen Patienten mit langjährigem Alkoholismus während einer Entziehung auf stationärer Basis durchgeführt. Da die Patienten über die akute Entzugssymptomatik hinaus waren, konnten medikamentöse Einflüsse weitgehend ausgeschlossen werden. Dieser Patientengruppe wurde eine Kontrollgruppe von 11 gesunden Personen gegenübergestellt. Die Serotoninbestimmung in Thrombozyten erfolgte nach der Methode von Weissbach und Redfield¹⁰ mit geringer Modifikation; Serotonin wird in ng/10⁸ Thrombozyten angegeben. Die bei der Kontrollgruppe festgestellten Serotoninwerte entsprechen den in der Literatur angegebenen Normalwerten^{11,12}.

Ergebnisse. Die Ergebnisse sind in der Abbildung zusammenfassend dargestellt. Es zeigt sich, dass die Serotoninwerte in Thrombozyten bei der gesunden Kontrollgruppe deutlich höher liegen als jene der Patientengruppe mit chronischem Alkoholismus. Der Unterschied ist statistisch signifikant (Student-Test: $p = 0,001$).

Diskussion. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten während des Alkoholentzugs nach langjährigem Alkoholismus signifikant niedrigere Serotoninwerte in Thrombozyten

aufweisen als gesunde Kontrollpersonen. Diese Befunde sind im Einklang mit den Beobachtungen von Olson und Mitarbeiter¹ über verminderte Harnausscheidungen von 5-Hydroxyindoleessigsäure bei Patienten mit Alkoholismus, jedoch lassen letztere Beobachtungen noch nicht ohne weiteres auf eine Reduktion von Serotonin im Organismus schliessen. Unsere Ergebnisse sind weiterhin im Einklang mit tierexperimentellen Untersuchungen, bei denen nach Gaben von Äthanol Verminderungen von Serotonin im Gehirn festgestellt werden⁵.

Bezüglich der biochemischen Mechanismen, die die beobachtete Verminderung des Serotoningehalts der Thrombozyten bei Patienten mit langjährigem Alkoholismus bedingen, ergeben sich aufgrund unserer Untersuchungen keine eindeutigen Hinweise. Unterschiedliche Pathomechanismen sind in Betracht zu ziehen, wie z.B. verminderte Synthese von Serotonin oder verminderte Speicherungsfähigkeit der Thrombozyten.

- 8 M. A. Collins und G. Cohen, Proc. 156th National Meeting of the American Chemical Society 1968, abstr. 247.
- 9 V. E. Davis und M. J. Walsh, Science 167, 1005 (1970).
- 10 H. Weissbach und B. Redfield, J. biol. Chem. 235, 3287 (1960).
- 11 D. A. Curran, H. Hinterberger und J. W. Lance, Brain 88, 997 (1965).
- 12 M. Weiner und S. Udenfriend, Circulation 15, 353 (1957).

Growth metabolism of diaphragm in Swiss albino mice

K. Asotra¹ and R. K. Malhotra

Department of Biosciences, Himachal Pradesh University, Summer Hill, Simla-171005 (India), 31 May 1977

Summary. During the postnatal growth of diaphragm in swiss albino mice, a continuous decline in glycogen content reciprocates with the increasing SDH-activity and protein accumulation. An inverse relationship between DNA-contents and the basic protein levels points towards the regulatory behaviour of the latter during protein synthesis. While the variations in the contents of DNA and RNA speak of a feedback mechanism operative between the 2 nucleic acids during the postnatal growth, the fluctuations in RNA appear to be significant in determining the amount of acidic proteins, in this muscle.

Some histometric and histochemical reports on the postnatal growth of diaphragm muscle have recently been reviewed by Burleigh². The increase in muscle fibre diameter with age has been described in detail³. However, Aherne and associates⁴ suggest that the growth rate of muscle in general determines the ultimate fibre size. Since the rate of growth is expressed in terms of protein synthetic activity², which is dependent upon the availability and utilization of energy sources (mainly glycogen in this case)⁵, it is logical to expect relationship between these 2 parameters and rate of oxidative metabolism, which is a good index for the energy production. In this paper we report on the growth metabolism of diaphragm muscle in swiss albino mice with particular reference to oxidative metabolism in terms of succinate dehydrogenase (SDH) activity, glycogen, 0.2 N HCl extractable (basic) proteins, 0.1 N NaOH extractable (acidic) proteins, deoxyribonucleic acid (DNA) and ribonucleic acid (RNA) contents at 6 stages of postnatal growth from the day of birth to the adult stage.

Materials and methods. Swiss albino mice were procured from the Central Research Institute, Kasauli, Himachal Pradesh, and were maintained under normal laboratory conditions. The mice kept on standard pellet feed (Hindustan Lever) and water ad libitum were inbred. Healthy mice from different litters were selected at random on the day of birth (0 week), 1, 3, 5, 7 weeks and adult stage (15–20 weeks) and were sacrificed by decapi-

tation. Within 1 min after sacrifice, the diaphragms were excised and stored at 0°C for 5–10 min. Extractions and spectrophotometric estimations of SDH-activity⁶, glycogen^{7,8}, 0.2 N HCl extractable proteins⁹, 0.1 N NaOH extractable proteins⁹, DNA^{10,11} and RNA^{10,12} were carried out at various stages. Optical densities were read

- 1 Junior Research Fellow, Council of Scientific and Industrial Research (India).
- 2 I. G. Burleigh, Biol. Rev. 49, 267 (1974).
- 3 G. F. Gauthier and H. A. Padykula, J. Cell Biol. 28, 333 (1966).
- 4 W. Aherne, D. R. Ayyar, P. A. Clarke and J. N. Walton, J. neurol. Sci. 14, 171 (1971).
- 5 V. R. Young, in: Mammalian Protein Metabolism, vol. IV, p. 586. Ed. H. N. Munro. Academic Press, New York and London 1970.
- 6 M. M. Nachlas, S. I. Margulies and A. M. Seligman, J. biol. Chem. 235, 2739 (1960).
- 7 N. G. Heatley, Biochem. J. 29, 2568 (1935).
- 8 M. A. Jermyn, Analyt. Biochem. 68, 332 (1975).
- 9 O. K. Lowry, N. J. Rosenbrough, A. L. Farr and R. J. Randall, J. biol. Chem. 193, 265 (1951).
- 10 J. M. Webb and H. B. Levy, in: Methods of Biochemical Analysis, vol. VI, p. 1. Ed. D. Glick. Interscience Publishers, New York and London 1958.
- 11 L. J. Bradshaw, Introduction to Molecular Biological Techniques, Prentice-Hall, New Jersey (1966).
- 12 R. Markham, in: Modern Methods of Plant Analysis, vol. IV, p. 246. Ed. K. Peach and M. V. Tracey. Springer-Verlag, Berlin 1955.