

## Bioelektrische Befunde aus verschiedenen Regionen des Rattengehirns nach Einwirkung von 3-Acetylpyridin

W. EMSER, K. KANIG und M. MORTILLARO

Universitäts-Nervenklinik Homburg/Saar (Direktor: Prof. Dr. H.-H. Meyer)  
Abteilung für Neurochemie J. L. W. Thudicum (Vorsteher: Prof. Dr. K. Kanig)  
und Laboratorium für experimentelle Neurophysiologie (Leiter: Dr. M. Mortillaro)

Eingegangen am 20. Mai 1969

### *Bioelectrical Findings from Various Regions of the Rat Brain after 3-Acetylpyridine Poisoning*

**Summary.** Numerous neurochemical and neuropathological experimental studies concerning the 3-acetylpyridine (3-AP) poisoning of the rat have been previously published. In this paper the results of experiments on the bioelectrical activity in the cortex and in subcortical areas are presented on 15 rats poisoned with 3-AP.

Stainless steel electrodes were implanted stereotactically in the hippocampus, nucleus amygdalae, formatio reticularis, nucleus septi lateralis and nucleus caudatus, and silver electrodes on the cortex of the artificially respiration animals. During the acute 3-AP poisoning neither cortical nor subcortical bioelectrical changes could be observed.

The effect of stimulation on the formatio reticularis and the nucleus caudatus was not altered by the 3-AP intoxication. At the end of the experiments metrazol was injected intraperitoneally and in all cases diffuse convulsive discharges could be evoked.

The findings are discussed and compared with the observations of other authors. The findings are comparable with the hypothesis that the so called "Rollkrämpfe" after 3-AP poisoning are caused by lesions in the oliva inferior.

**Key-Words:** 3-Acetylpyridine — Cortical and Subcortical Leads — Rat.

**Zusammenfassung.** Ausgehend von zahlreichen neurochemischen und neuropathologischen Veröffentlichungen über die 3-Acetylpyridin (3-AP)-Vergiftung der Ratte wurde die bioelektrische Aktivität im Cortex und in subcorticalen Gebieten bei 15 3-AP-vergifteten Ratten studiert.

Bei den künstlich beatmeten Tieren wurden mit Hilfe eines stereotaktischen Gerätes rostfreie Stahlelektroden im Hippocampus, Mandelkern, in der Formatio reticularis, im N. septi lateralis und N. caudatus sowie Silberelektroden im Cortex implantiert. Während der akuten 3-AP-Vergiftung konnten weder corticale noch subcorticale bioelektrische Veränderungen beobachtet werden.

Vor und während der 3-AP-Vergiftung wurde die Formatio reticularis und der N. caudatus gereizt. Auch hierbei ergaben sich keine Unterschiede. Am Ende der Versuche wurde Cardiazol i.p. injiziert und regelmäßig eine diffuse Krampfaktivität provoziert.

Die Befunde werden mit den elektrophysiologischen, neuropathologischen, neurologischen und neurochemischen Beobachtungen anderer Autoren diskutiert

mit dem Ergebnis, daß die sog. Rollkrämpfe nach 3-AP-Vergiftung wahrscheinlich in der Hauptsache auf Läsionen der unteren Oliven zurückgeführt werden müssen.

**Schlüsselwörter:** 3-Acetylpyridin — Corticale und subcorticale Ableitungen — Ratte.

Durch Vergiftung mit 3-Acetylpyridin (3-AP), einem Antimetaboliten des Nicotinsäureamids, lassen sich bei der Ratte charakteristische neurologische Symptome hervorrufen (ausführliche Beschreibung s. Denk et al., 1968).

In vitro und in vivo werden mit Hilfe der NAD(P)-Nucleosidasen die entsprechenden unnatürlichen Analoge gebildet (Kaplan, 1959; Coper u. Herken, 1963). 5 Std nach Applikation von 3-AP sind im Rattengehirn etwa 5% des NAD, dagegen aber etwa 40% des NADP in die Analogen umgewandelt (Coper u. Herken, 1963; Herken u. Neuhoff, 1963). Im Hippocampus erreicht der Austausch von 3-AP mit Nicotinamid in NADP seinen höchsten Wert (Willing et al., 1964). In guter Übereinstimmung mit diesem Ergebnis ist der Befund von Koransky (1963), der nach Applikation von <sup>14</sup>C-markiertem 3-AP autoradiographisch die höchste Aktivität im Hippocampus feststellen konnte. Auch frühere pathologisch-anatomische Untersuchungen wiesen auf eine Schädigung in der Hippocampusregion hin (Coggeshall u. MacLean, 1958; Lierse, 1965). Diese Befunde konnten aber gerade in jüngster Zeit von Denk et al. (1968) sowie Schneider u. Coper (1968) nicht bestätigt werden.

Im Gegensatz zu zahlreichen neurochemischen und neuropathologischen Veröffentlichungen sind neurophysiologische Untersuchungen, soweit wir das feststellen konnten, nur im Rahmen einer neurochemischen Arbeit durchgeführt worden. So zitiert Herken (1965—1966) unveröffentlichte Versuche von Coper et al. (1963), denen zufolge 3 Std nach der Verabreichung von 3-AP eine allgemeine Aktivierung der Spannungsproduktion mit rhythmischen, generalisierten Krampfstromgruppen auftritt.

Das Fehlen von gesicherten Korrelationen zwischen biochemischen und pathologisch-anatomischen sowie neurophysiologischen Befunden hat uns dazu veranlaßt, die bioelektrische Aktivität im Cortex und in subcorticalen Gebieten bei 3-AP-vergifteten Ratten zu studieren. Da sich bei der 3-AP-Vergiftung ein akutes von einem chronischen Stadium unterscheiden läßt, soll in dieser Arbeit zunächst über unsere Beobachtungen während des akuten Stadiums berichtet werden.

### Methodik

Wir haben 15 Ratten (Stamm Wistar, Hannover) beiderlei Geschlechts von 150—180 g Gewicht untersucht. Die Tiere wurden in Äthernarkose intubiert und nach i.p. Injektion von 2 mg/kg Tubocurarin künstlich beatmet (Respirator 70—886

Philipps a. Bird Inc). Dann wurden sie im stereotaktischen Gerät (Stoelting 51200) fixiert, und die Druckstellen wurden mit 1%iger adrenalinfreier Novocain-Lösung infiltriert.

Unter Benutzung des Atlanten von Fiková-Maršala (1967) wurden rostfreie Stahlektroden ( $\varnothing$  0,15–0,2 mm) im Hippocampus (HC), Mandelkern, Formatio reticularis (F.R.), N. septi lateralis und N. caudatus sowie Silberelektronen im Cortex (2 frontal links und rechts, 2 parietal links und rechts, 2 occipital links und rechts) implantiert und mit Zahnzement (Dura Lay) befestigt. Die Parameter für die subcorticalen Ableitungen waren:

HC	AP	3,5	L 2	Tiefe 2,5
N. septi	AP	— 0,5	L 0,8	Tiefe 4,4
N. caudatus	AP	— 0,5	L 2,5	Tiefe 4,4
Mandelkern	AP	1,5	L 4	Tiefe 7,5
F.R.	AP	5	L 1,5	Tiefe 6

Die subcorticalen Ableite-Elektroden waren immer bipolar und wurden auch zur Reizung der entsprechenden Gebiete benutzt. Eine ausführliche Darstellung über die Methodik der implantierten Elektroden nach einer Modifikation des Verfahrens von Bures (1967, 1968) wird an anderer Stelle erfolgen (Mortillaro u. Emser, 1969).

Die Ableitungen wurden mit einem 16-Kanal-Gerät der Fa. Schwarzer durchgeführt, wobei ein Kanal zur Registrierung des EKG benutzt wurde. Die Reizungen, deren Parameter in der Darstellung der Ergebnisse wiedergegeben sind, wurden mit einem Tönnies-Reizgerät R 61-E durchgeführt. Die Ableitung begann, nachdem die Tiere sich von der Äthernarkose erholt hatten. Es wurde regelmäßig mindestens 30 min lang abgeleitet und gegebenenfalls gereizt, bevor wir 80 mg/kg 3-AP i.p. verabreichten. Auf diese Weise erhielten wir ein Bild der verschiedenen Hirnregionen als Ausgangsmuster, so daß die Auswirkungen des 3-AP besser ausgewertet werden konnten.

Im akuten Versuch haben wir während 7–8 Std durchgehend abgeleitet; falls notwendig, wurde noch einmal d-Tubocurarin injiziert. Fast regelmäßig haben wir am Ende des akuten Versuches 30–40 mg Cardiazol i.p. verabreicht, um die Krampfbereitschaft des Gehirns zu prüfen. Die Tiere wurden danach getötet, die Gehirne wurden in 10%igem Formalin fixiert und dann geschnitten, um den Sitz der Elektroden in den entsprechenden Gebieten kontrollieren zu können. Über die histologischen Korrelationen werden wir im Zusammenhang mit den chronischen Versuchen berichten.

## Ergebnisse

### Corticale Ableitungen

Das EEG der wachen Ratte besteht aus niedriggespannter, schneller Aktivität (8–10/sec bis 30  $\mu$ V) mit Einstreuung von 5–6 c/sec-Wellen bis 80  $\mu$ V, mitunter auch langsamer Wellen, die besonders in Querreihenschaltung zum Vorschein kommen. Im Stadium I des Schlafes treten unregelmäßige, auch hochgespannte Wellen auf und dazwischen spontane Spindeln (Roldan u. Weiss, 1963).

In Abb. 1 A ist das typische Ausgangsbild dargestellt, in Abb. 1 B dasselbe Tier 4 Std nach 3-AP-Verabreichung, wobei keine Veränderung

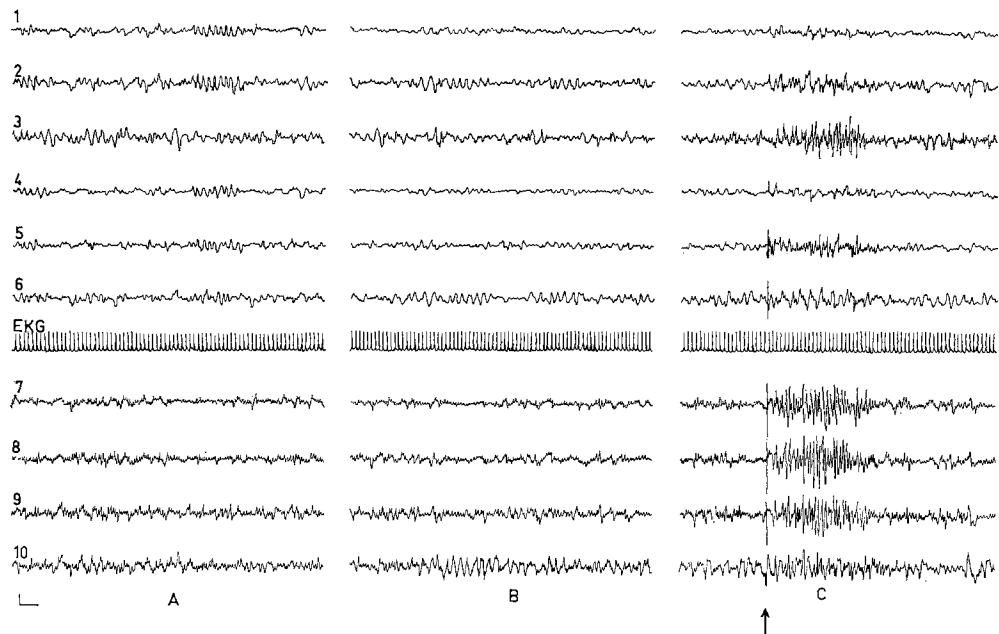


Abb. 1 A—C. EEG-Ableitung von einer Ratte. A vor, B 4 Std nach 3-AP-Verabreichung, C Caudatusspindeln durch N. caudatus-Reiz (0,7 msec, 40V) provoziert. *Ableitungen:* 1 re. frontoparietal; 2 re. parietoparietal; 3 re. parietooccipital; 4 li. frontoparietal; 5 li. parietoparietal; 6 li. parietooccipital, EKG; 7 frontal re.-li.; 8 parietal vorn re.-li.; 9 parietal re.-li.; 10 occipital re.-li. *Eichung:* 1 sec, 50 mV

sowohl des EEG wie auch des EKG festzustellen ist. Auch am Ende der Versuchszeit, normalerweise 7—8 Std nach 3-AP-Gabe, konnten wir keine Veränderung des EEG und EKG beobachten.

#### *Subcorticale Ableitungen*

Regelmäßig wurde vom HC dorsalis und der F.R. abgeleitet. Die Abb. 2 zeigt den typischen  $\Theta$ -Rhythmus im HC während spontaner arousal des Tieres. Tritt ein leichtes Schlafstadium auf, so wird das Bild unregelmäßiger mit langsamem Wellen im Cortex, HC und der F.R. Abb. 2 zeigt das Bild eines Tieres im Schlafstadium I mit spontanen Spindeln.

Eine Reizung der F.R. (6 V, 0,7 msec, 200/sec) provoziert eine typische Desynchronisierung im Cortex, eine Synchronisierung im HC (Jung u. Kornmüller, 1938; Green u. Arduini, 1954) und eine Blockierung der spontanen Spindeln (Buchwald et al., 1961). Wir konnten

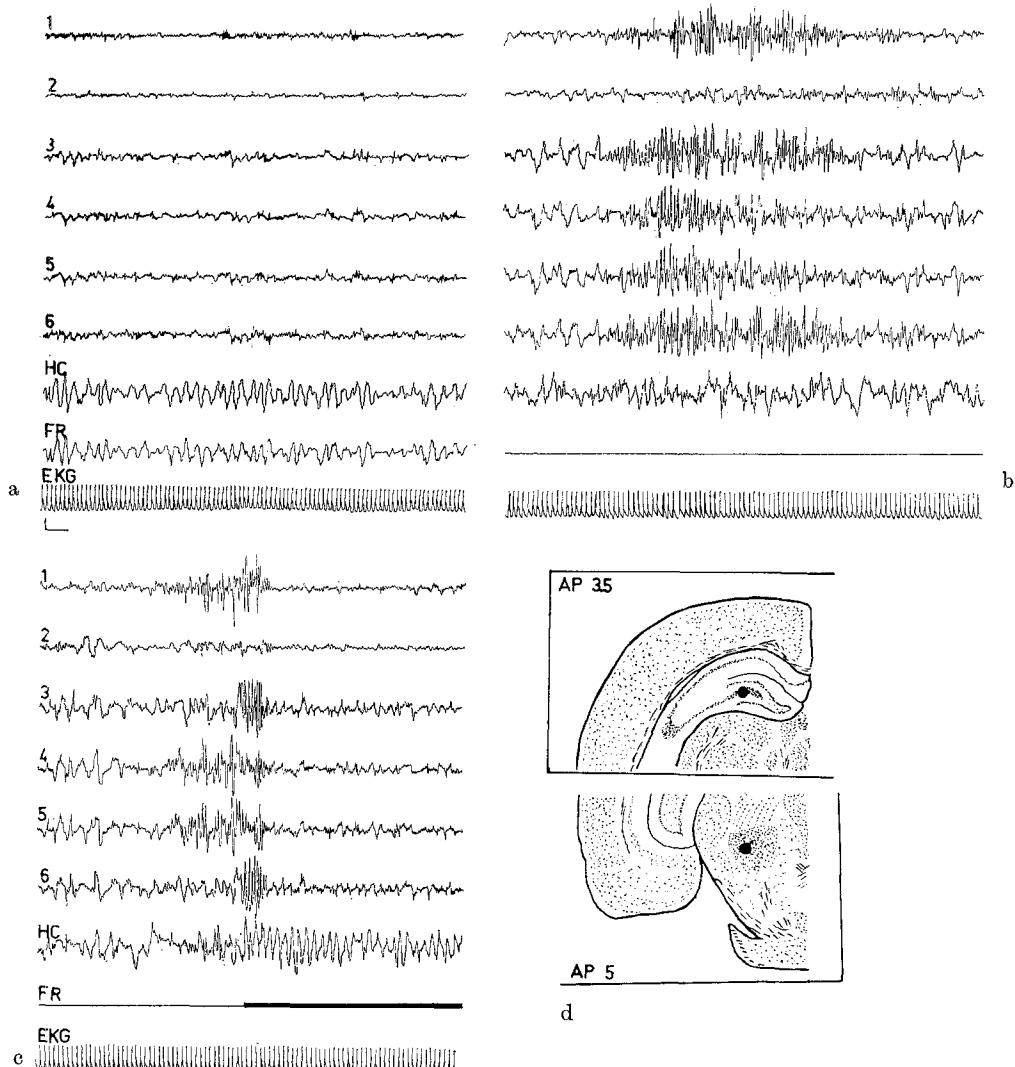
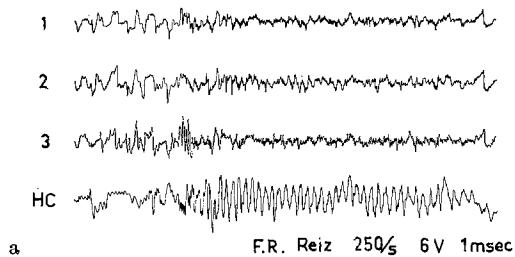
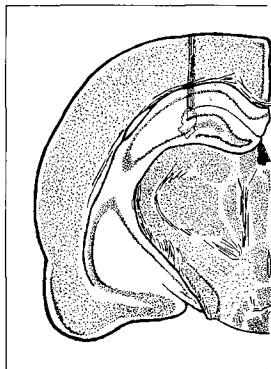


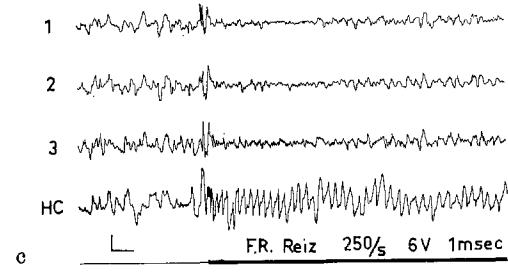
Abb. 2. a Bioelektrische Aktivität eines wachen Tieres vor Verabreichung von 3-AP. Desynchronisierung im Cortex, Theta-Aktivität in F.R. und HC. b Spontane Spindeln bei demselben Tier im Schlafstadium I 4 Std nach Verabreichung von 3-AP. c Dasselbe Tier bei F.R.-Reizung (6 V, 0,7 msec, 200/sec) 4 Std nach Verabreichung von 3-AP. Typische Desynchronisierung im Cortex und Theta-Rhythmus im HC, Blockierung der spontanen Spindeln. d Schematische Darstellung des Elektroden-sitzes; Parameter nach Fiková-Maršala. *Ableitungen:* 1 re. frontoparietal; 2 re. parietoparietal; 3 re. parietooccipital; 4 li. frontoparietal; 5 li. parietoparietal; 6 li. parietooccipital; HC Hippocampus dorsalis re.; F.R. Formatio reticularis re.; EKG. *Eichung:* 1 sec, 50 mV



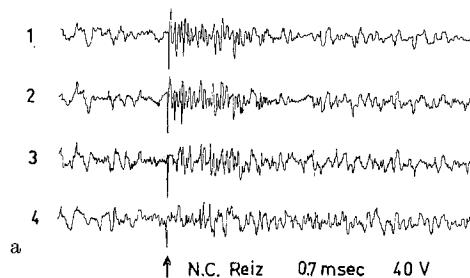
a



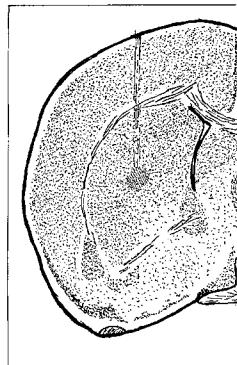
b



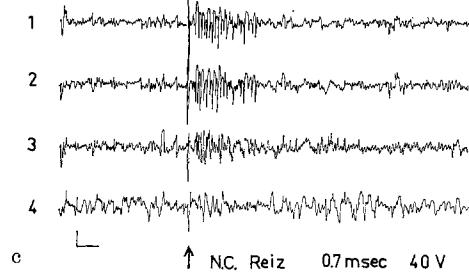
c



a



b



c

Abb. 4

Abb. 3. a Tier im Schlafstadium I. Reizung in F. R. (250/sec, 6 V, 1 msec) provoziert eine Desynchronisierung im Cortex und einen Theta-Rhythmus im HC; unbehandeltes Tier. c Dasselbe Tier 4 Std nach 3-AP-Verabreichung: Keine Veränderung in der Reaktion auf F. R.-Reiz. b Schematische Darstellung des Elektrodendensitzes. *Ableitungen: 1 re. frontoparietal; 2 re. parietoparietal; 3 re. parietooccipital; HC Hippocampus dorsalis. Eichung: 1 sec, 50 mV*

Abb. 4. a Caudatus-Spindeln (N. caudatus-Reiz: 0,7 msec, 40 V); unbehandeltes Tier. c Dasselbe Tier 4 Std nach 3-AP-Verabreichung: Keine Änderung der Reaktion auf Caudatus-Reiz. b Schematische Darstellung des Elektrodendensitzes. *Ableitungen: 1 re. frontoparietal; 2 re. parietoparietal; 3 re. parietooccipital; 4 re. occipitoooccipital. Eichung: 1 sec, 50 mV*

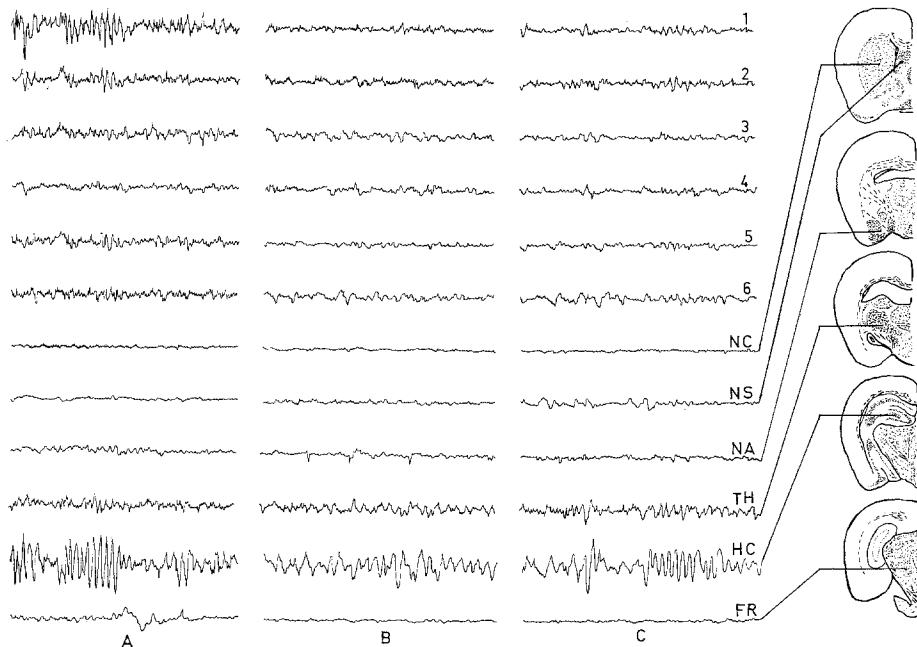


Abb. 5 A—C. Ableitungen von corticalen und subcorticalen Gebieten: A vor, B 3 Std nach, C 5 Std nach 3-AP-Verabreichung. Ableitungen: 1 re. frontoparietal; 2 re. parietoparietal; 3 re. parietooccipital; 4 li. frontoparietal; 5 li. parietoparietal; 6 li. parietooccipital; NC N. caudatus; NS N. septi lateralis; NA N. basalis amygdalae; TH N. ventralis thalami; HC Hippocampus dorsalis; FR Formatio reticularis (area cuneiformis). Eichung: 1 sec, 50 mV

keine Veränderung des gegenseitigen Verhaltens zwischen Cortex und HC infolge der 3-AP-Vergiftung feststellen.

Abb. 3 zeigt die arousal reaction eines Tieres vor und 5 Std nach 3-AP-Verabreichung.

Bei allen Tieren haben wir den N. caudatus gereizt (0,7 msec, 40 V; s. Abb. 1 C und 2) und regelmäßig Caudatusspindeln provoziert (Buchwald et al., 1961). Abb. 4 zeigt die Antwort auf Caudatusreizung vor und 5 Std nach 3-AP-Gabe.

Bei vielen Versuchen wurde gleichzeitig vom N. caudatus, N. septi lateralis, N. amygdalae (lateralis und basalis), vom Thalamus (N. ventralis), HC und F.R. abgeleitet sowie durchgehend während 7 Std die bioelektrische Aktivität registriert.

Abb. 5 zeigt das Verhalten der bioelektrischen Aktivitäten, welche keine Veränderungen aufweisen (A vor, B 3 und C 5 Std nach 3-AP-Verabreichung).

Am Ende der Versuche haben wir Cardiazol® (30—40 mg) i.p. injiziert und regelmäßig eine diffuse Krampfaktivität provoziert.

### Diskussion

Wie unsere Untersuchungen zeigen, treten während der akuten 3-AP-Vergiftung der Ratte weder corticale noch subcorticale bioelektrische Veränderungen auf. Dieser Befund steht im Gegensatz zu dem von Coper et al. (1963), die eine allgemeine Aktivierung der Spannungsproduktion mit rhythmisch generalisierten Krampfgruppen festgestellt hatten. Da die genannten Autoren ihre Untersuchungen ohne künstliche Beatmung der Tiere durchgeführt haben, sind die Veränderungen möglicherweise auf einen zunehmenden Sauerstoffmangel des Gehirns zurückzuführen, da die Ratten ohne künstliche Beatmung während der 3-AP-Vergiftung zunehmend livider werden. Daß bei der 3-AP-Vergiftung eine mangelhafte Ventilation eine gewisse und bis jetzt noch nicht vollständig untersuchte Rolle spielt, geht auch aus unserer Beobachtung hervor, daß im Gegensatz zur allgemeinen Erfahrung fast alle künstlich beatmeten Tiere das akute Stadium überlebt haben.

Wir haben außerdem nicht nur die spontane corticale und subcorticale Aktivität, sondern auch durch Reizungen das funktionelle Zusammenspiel der verschiedenen Strukturen studiert. Auch hierbei haben wir keine Veränderungen feststellen können.

Wir sind nicht in der Lage, die Ergebnisse von Coper et al. (1963) sicher zu werten und mit unseren zu vergleichen. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß rhythmisch auftretende Potentiale hoher Amplitude bei Ratten keine Seltenheit sind: diese Gruppen („bursts“) treten oft auf, ohne daß ein Anlaß zu erkennen ist. In diesem Zusammenhang erscheint uns ein Vergleich zwischen Abb. 10 von Herkens Arbeit (1966) und Abb. 25 aus der Arbeit von Pickenhain u. Klingberg (1969) sehr eindrucksvoll. Die letztgenannten Autoren berichten, daß diese spontanen, ohne sichtbaren Anlaß auftretenden Entladungen bei etwa 20% ihrer Ratten zu beobachten waren, in einer Frequenz allerdings, die mit unserer nicht völlig übereinstimmt.

Es muß betont werden, daß die sog. Rollkrämpfe wahrscheinlich keine echten Krämpfe, sondern Gleichgewichtsstörungen sind, die möglicherweise auf Läsionen der Oliva inferior zurückgeführt werden können (Denk et al., 1968). Passouant et al. (1965) haben experimentell die Auswirkungen des Ausfalls der Oliva inferior bei Katzen studiert. Die auf diese Weise bei frei beweglichen Tieren hervorgerufene Symptomatologie erinnert sehr eindrucksvoll an die sog. Rollkrämpfe (vgl. Abb. 1 und 2 ihrer Arbeit). Wir wollen nicht ausschließen, daß 3-AP gerade wegen seiner Auswirkungen in der Oliva inferior myoklonische Phäno-

mene hervorrufen kann, die mit cortical ableitbaren, hypersynchronen Gruppen einhergehen. In den von uns während der akuten 3-AP-Vergiftung untersuchten Strukturen zeigte sich jedenfalls kein faßbares neurophysiologisches Korrelat.

Die genannten myoklonischen Phänomene sind nicht nur in der menschlichen Pathologie bekannt (Guillain u. Mollaret, 1935), sondern auch in Experimenten von Wilson u. Magoun (1945) festgestellt worden. Unter Berücksichtigung der Lokalisation dieser Myoklonien (Larynx und Gaumensegel) könnten die von Coper et al. (1963) beobachteten hypersynchronen Gruppen erklärt werden, zumal wenn eine nicht ausreichende Ventilation mit gleichzeitiger Hypoxie eine zusätzliche Auswirkung gehabt haben kann. In unseren Versuchen hingegen hat die kontrollierte Beatmung möglicherweise das Auftreten einer pathologischen Synchronisation verhindert.

Unsere Befunde ergeben, daß die bereits erwähnten biochemischen Veränderungen, die übrigens nur im akuten Stadium erkennbar sind, sich nicht in einer Funktionsänderung der untersuchten Regionen ausdrücken. Dies gilt insbesondere für den Hippocampus und andere subcorticale Strukturen, die in früheren Arbeiten immer wieder für den Funktionsausfall verantwortlich gemacht worden sind (Literatur s. bei Denk et al., 1968; Feremutsch u. Simma, 1959; Lierse, 1965; Herken, 1966). Bei den biochemischen Erklärungsversuchen für das Zustandekommen der neurologischen Symptome (Herken, 1966) wurde außerdem außer acht gelassen, daß 3-AP auf dem Höhepunkt der akuten Vergiftung etwa zur Hälfte in einen Metaboliten, Pyridin-3-methylcarbinol, umgewandelt ist, der zwar die gleichen neurologischen Symptome hervorruft, sich biochemisch aber anders verhält als sein Ausgangsprodukt (Kanig u. Koransky, 1964; Brunnemann u. Coper, 1964; Kanig et al., 1964; Kanig, 1965; Kanig u. Oesterle, 1967).

Auch die neueren, bereits erwähnten histologischen Untersuchungen zeigen, daß sich eine Schädigung in den von uns untersuchten Regionen nicht nachweisen läßt. Denk et al. (1968) fanden vielmehr 3–7 Tage nach der 3-AP-Vergiftung im Bereich der unteren Hauptolive sowie der medialen und dorsalen Nebenolive einen vollständigen Nervenzelluntergang ohne Gliareaktion. Die Autoren weisen ebenfalls darauf hin, daß ältere Untersuchungen über experimentell erzeugte Schädigungen der unteren Oliven und insbesondere der medialen Nebenoliven die nach 3-AP-Vergiftung beobachteten Funktionsstörungen erklären können.

Von Schneider u. Coper (1968) wurden außerdem eine geringgradige Reduktion der Neuronen und eine „fragliche, jedenfalls diskrete“ Entmarkung im Nucl. dentatus des Kleinhirns festgestellt. Die Autoren lassen die Frage offen, ob die Schädigung der unteren Oliven und des Nucl. dentatus die motorischen Phänomene ausreichend erklären kann.

Nach diesen Befunden erscheint es uns notwendig, auch diese Gebiete bioelektrisch zu untersuchen. In der nächsten Arbeit sollen aber erst die bioelektrischen Phänomene des Cortex und der subcorticalen Regionen beschrieben werden, die sich im chronischen Stadium nach der 3-AP-Vergiftung zeigen.

### Literatur

- Brunnemann, A., u. H. Coper: Untersuchungen zur Wirkungsweise des Pyridin-3-methylcarbinol. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **247**, 315—316 (1964).
- Buchwald, N. A., E. J. Wyers, T. Okuma, and G. Heuser: The caudate spindle. I. electrophysiological properties. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **13**, 509—518 (1961).
- Bures, J.: Persönliche Mitteilung 1968.
- M. Petran, and J. Zacher: Electrophysiological methods in biological research. Czechoslovak Academy of Sciences, Prague 1967.
- Coggeshall, R. E., and P. MacLean: Hippocampal lesions following administration of 3-acetylpyridine. Proc. Soc. exp. Biol. **98**, 687—689 (1958).
- Coper, H., u. H. Herken: Schädigung des Zentralnervensystems durch Antimetaboliten des Nicotinsäureamids. Dtsch. med. Wschr. **2025** (1963).
- St. Kubicki u. J. Veit: Unveröffentlichte Versuche 1963; zit. nach Herken, H. (1965/66).
- Denk, H., M. Haider, W. Kovac u. G. Studynka: Verhaltensänderung und Neuropathologie bei der 3-Acetylpyridinvergiftung der Ratte. Acta neuropath. (Berl.) **10**, 34—44 (1968).
- Feremutsch, K., u. K. Simma: Beitrag zur Kenntnis der „Formatio reticularis, medulla oblongata et pontis“ des Menschen. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. **121**, 271—291 (1959).
- Fifková-Maršala: Stereotaxic atlases. In: Bures, J., et al. (1967).
- Green, J. D., and A. A. Arduini: Hippocampal electrical activity in arousal. J. Neurophysiol. **17**, 533—577 (1954).
- Guillain, G., et P. Mollaret: La syndrome myoclonique sychrone et rythmé velo-pharyngogulo-diaphragmatique. Presse méd. **45**, 57—60 (1935).
- Herken, H.: Pharmakologische Untersuchungen zum Problem der selektiven Vulnerabilität des Gehirns. Arzneimittel-Forsch. **15**, 707—718 (1965).
- Die Wirkung von Antimetaboliten auf den Zellstoffwechsel des Warmblüters. Internist **7**, 375—391 (1966).
- , u. V. Neuhoff: Mikroanalytischer Nachweis von Acetylpyridin-adenin-dinucleotidphosphat im Gehirn. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **331**, 85—94 (1963).
- Jung, R., u. A. E. Kornmüller: Eine Methodik der Ableitung lokalisierter Potentialschwankungen aus subcorticalen Hirngebieten. Arch. Psychiat. Nervenkr. **109**, 1—30 (1938).
- Kanig, K.: Biologische Experimente mit Pyridin-3-methylcarbinol, einem Metaboliten des 3-Acetylpyridins. In: Bente, D., and P. B. Bradley (Eds.): Neuro-psychopharmacology, Vol. 4, pp. 298—301. Amsterdam: Elsevier 1965.
- , u. W. Koransky: Nachweis von Metaboliten des 3-Acetylpyridins im Gehirn und deren Wirkung auf das ZNS. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **247**, 314—315 (1964).

- Kanig, K., W. Koransky, G. Münch u. P. E. Schulze: Isolierung eines Metaboliten des 3-Acetylpyridin aus dem Gehirn und seine Identifizierung als Pyridin-3-methylcarbinol. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **249**, 43—53 (1964).
- , and W. Oesterle: The effects of niacin, niacinamid and pantothenic acid on the poisoning with 3-acetylpyridine, thiamine and d-tubocurarine. In: Brill, H., et al. (Eds.): *Neuro-psychopharmacology*, Internat. Congr. Series Nr. 129, pp. 1219—1223. Amsterdam: Excerpta Medica 1967.
- Kaplan, N. O.: Coenzyme metabolism of the brain. In: Brady, R. O., Tower, D. B.: *The neurochemistry of nucleotides and amino acids*. New York-London: John Wiley and Sons, Inc. 1959.
- Koransky, W.: Unveröffentlichte Versuche; zit. nach Coper, H., and H. Herken (1963).
- Lierse, W.: Ultrastrukturelle Hirnveränderungen der Ratte nach Gaben von 3-Acetylpyridin. Z. Zellforsch. **67**, 86—95 (1965).
- Mortillaro, M., u. W. Emser: Caudatus-Spindeln: eine elektrophysiologische Studie bei der Ratte. (In Vorbereitung) (1969).
- Passouant, P., J. Cadilhac, M. Baldy-Moulinier et P. Cabanac: Données expérimentales sur l'olive bulbaire. Rev. neurol. **113**, 489—501 (1965).
- Pickenhain, L., u. F. Klingberg: Hirnmechanismus und Verhalten — Elektrophysiologische und Verhaltensuntersuchungen an der Ratte. Jena: VEB C. Fischer 1969.
- Roldan, E., and T. Weiss: Neural mechanism underlying sleep cycle in rodents. Bol. d. Instituto des Estudios Medicos y Biologicos **21**, 467—483 (1963).
- Schneider, H., u. H. Coper: Morphologische Befunde am Zentralnervensystem der Ratte nach Vergiftung mit Antimetaboliten des Nicotinamids (6-Aminonicotinsäureamid und 3-Acetylpyridin) und einem Chinolinderivat (5-Nitro-8-hydroxychinolin). Arch. Psychiat. Nervenkr. **211**, 138—154 (1968).
- Willing, F., V. Neuhoff u. H. Herken: Der Austausch von 3-Acetylpyridin gegen Nicotinsäureamid in den Pyridinnucleotiden verschiedener Hirnregionen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **247**, 254—266 (1964).
- Wilson, W. C., and H. W. Magoun: The functional significance of the inferior olive in the cat. J. Neurol. Psychiat. **83**, 69—77 (1945).

W. Emser  
Prof. Dr. K. Kanig  
Dr. M. Mortillaro  
Universitäts-Nervenklinik  
665 Homburg/Saar