

Der Einfluß von Harmin auf die bioelektrische Aktivität des Rattengehirns

M. MORTILLARO, K. KANIG und W. EMSER

Universitäts-Nervenklinik Homburg (Saar)

(Direktor: Prof. Dr. med. H.-H. Meyer)

Abteilung für Neurochemie J. L. W. Thudichum

(Vorsteher: Prof. Dr. K. Kanig)

und Laboratorium für experimentelle Neurophysiologie

(Leiter: Dr. M. Mortillaro)

Eingegangen am 23. April 1970

Effects of Harmine on the Cerebral Electric Activity of the Rat

Summary. 37 rats were used to study the effects of harmine, a MAO inhibitor, on the cerebral electrical activity. Silver electrodes were implanted on the cortex, and stainless steel electrodes in the hippocampus (HC) and the formatio reticularis mesencephali. Harmine was applied intraperitoneally as a 1—2% solution. A dose of 30—80 mg/kg induced a strong arousal reaction with desynchronization in the cortex and θ -rhythm in the HC. After 2 min the HC showed a constant increase of the fast activity of about 25—40 c/s. If harmine was given in doses of 80—110 mg/kg spontaneous spikes appeared at first in the cortex, and in 5—7 min a generalized epileptic seizure developed. This was without clear-cut relationship to the activity of the studied subcortical structures.

The direct application of harmine on the cortex provoked spikes which were reversed by GABA.

The findings are discussed and compared with neurochemical studies. It is possible that the effects of harmine are related to changes of the amine levels in brain.

The development of the epileptic discharges cannot yet be explained. A direct action of harmine on the cortex is discussed, since changes of the amine levels in brain has uncertain effects on the convulsive threshold.

Key-Words: Harmine — Cortical and Subcortical Potentials — Rats.

Zusammenfassung. An 37 Ratten wurde der Effekt von Harmin, einem MAO-Hemmer, auf die cerebrale elektrische Aktivität studiert. Es wurden corticale Ableitungen mit Silberelektroden und subcorticale Ableitungen mit rostfreien Stahl-elektroden vorgenommen, die in den Hippocampus (HC) und in die Formatio reticularis mesencephali implantiert worden waren.

Harmin wurde in 1—2%iger Lösung i.p. verabreicht. Eine Dosis von 30 bis 80 mg/kg induzierte eine starke „arousal reaction“ mit Desynchronisation im Cortex und θ -Rhythmus im HC. Nach 2 min zeigte der HC einen konstanten Anstieg der schnellen Aktivität von 25—40 c/sec. Wenn Harmin in einer Dosis von 80 bis 110 mg/kg verabreicht wurde, erschienen zuerst spontane Spikes im Cortex, und nach 5—7 min entwickelte sich ein generalisierter Krampfanfall. Diese Erscheinun-

gen waren ohne eindeutige Beziehung zu der Aktivität der untersuchten subcorticalen Strukturen.

Eine direkte Applikation von Harmin auf den Cortex provozierte Spikes, die durch GABA umgedämpft werden konnten.

Die Befunde werden diskutiert und mit neurochemischen Studien verglichen. Möglicherweise hat der Harmin-Effekt Beziehungen zu Änderungen in der Aminkonzentration des Gehirns.

Die Entwicklung der Krampfpotentiale ist schwierig zu erklären. Es ist möglich, daß Harmin eine Eigenwirkung auf corticale Strukturen besitzt, da Änderungen der Aminkonzentration im Gehirn keinen eindeutigen Effekt auf die Krampfschwelle haben.

Schlüsselwörter: Harmin — Corticale und subcorticale Ableitungen — Ratte.

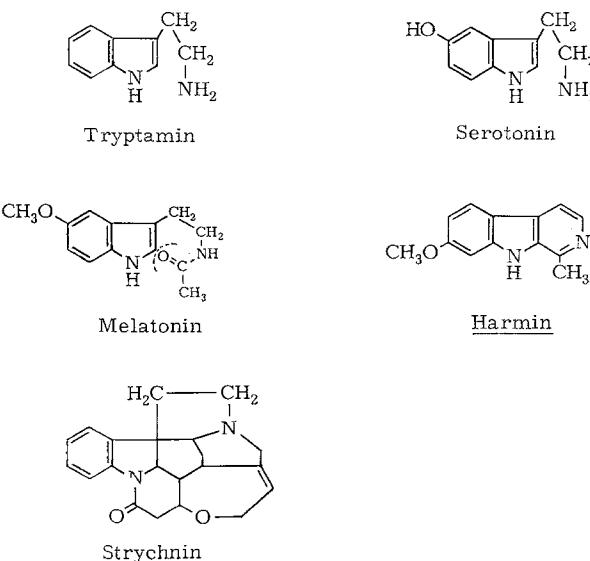
Harmin oder Banisterin ist ein Alkaloid des in Südamerika wachsenden Caapi-Strauches und der in Mittelmeerlandern bis nach Tibet vorkommenden Steppenraute. Die Pflanze findet in den verschiedenen Ländern recht unterschiedliche Verwendung. Als Rauschgift wird sie u. a. m. von den Eingeborenen im Amazonasgebiet genommen (Hoffer u. Osmond, 1967). Harmin besitzt eine Reihe interessanter pharmakologischer und biochemischer Eigenschaften.

Frühere klinische Beobachtungen zeigen, daß es postencephalitischen Parkinsonismus günstig beeinflußt, allerdings nur mit kurzer Wirkungsdauer und ohne Einfluß auf den Tremor (Beringer, 1928, 1929; Beringer u. Wilmanns, 1929). Beim Tier erzeugt es eine Reihe von Symptomen, die schon 1895 von Tappeiner et al. beschrieben worden sind. Diese Autoren bezeichneten Harmin bereits als Krampfgift. Die Auswirkung auf das ZNS wurde von anderen Untersuchern bestätigt (z. B. Flury, 1929; Gunn, 1937). Zetler (1957) griff die Erkenntnisse von Beer (1939) wieder auf und benutzte Harmin zur Prüfung von Antiparkinsonmitteln. Villeneuve u. Sourkes (1966) sowie Poirier et al. (1968) untersuchten die gegenseitigen Auswirkungen von Harmin und Harmalin auf Serotonin und Dopamin und deren Bedeutung für den experimentellen Tremor.

Chemisch läßt sich Harmin ebenso wie das Gewebshormon Serotonin und das Epiphysenhormon Melatonin als *Tryptaminderivat* auffassen. (*Vergleiche die Strukturformeln von Harmin mit denen von Tryptamin, Serotonin, Melatonin und Strychnin.*) Am isolierten Rattenuterus verhält es sich wie ein *Antimetabolit des Serotonins* (Woolley, 1962). Biochemisch gehört es zu den *Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern*. Die Wirkung ist aber wesentlich kürzer als die des Iproniazids (Pletscher, 1961).

In jüngster Zeit haben Harmin und seine Derivate wieder erneut Interesse erregt durch die Hypothese von Greiner u. Nicolson (1965), nach der bei der Schizophrenie möglicherweise aus Melatonin harminähnliche psychomimetische Substanzen entstehen könnten (s. auch Kanig u. Breyer, 1969).

Trotz dieser zahlreichen klinischen, pharmakologischen und biochemischen Arbeiten sind elektrophysiologische Untersuchungen am Gehirn unter Harmineinwirkung nur wenig und unsystematisch durchgeführt worden. EEG-Veränderungen wurden von Corriol u. Mercier



(1952) an Hunden sowie von Himwich et al. (1959) an Kaninchen beobachtet. Van Meter et al. (1961) injizierten Harmin in die A. carotis und in die A. vertebralis von Kaninchen und beschrieben unterschiedliche Auswirkungen auf das EEG. Das Fehlen systematischer Untersuchungen über die bioelektrischen Aspekte der Harmin-Vergiftung, insbesondere der hierdurch provozierten Konvulsionen, hat uns veranlaßt, die bioelektrische Aktivität im Cortex und in subcorticalen Gebieten bei der mit Harmin vergifteten Ratte zu studieren.

Methodik

Die Untersuchungen wurden an 37 weiblichen Ratten (Stamm Wistar AF/Han) mit einem durchschnittlichen Gewicht von 170 g durchgeführt. Die Tiere wurden in Äthernarkose intubiert und nach i.p. Injektion von 2 mg/kg Tubocurarin künstlich beatmet (Respirator 70-886 Philippa a. Bird Inc.). Dann wurden sie im stereotaktischen Gerät (Stoelting 51200 oder Modell M von La Précision Cinématographique) fixiert, und die Druckstellen wurden mit 1%iger adrenalinfreier Novocain-Lösung infiltriert.

Unter Benutzung des Atlanten von Fiková-Marsala (1967) wurden bei 22 Ratten rostfreie Stahlelektroden (\varnothing 0,15–0,2 mm) in den Hippocampus (HC) und die Formatio reticularis (F.R.) mesencephali sowie Silberelektroden in den Cortex (2 frontal links und rechts, 2 parietal links und rechts, 2 occipital links und rechts) implantiert und mit Zahnzement (Dura Lay) befestigt.

Die subcorticalen Ableitungen wurden sowohl bipolar als auch unipolar durchgeführt. Im letzteren Falle diente eine Schraube am Os fronto-nasalis als Bezugselektrode. Die Ableitungen wurden mit einem 16-Kanal-Gerät der Fa. Schwarzer durchgeführt, wobei ein Kanal der Registrierung des EKG diente. Die Ableitung

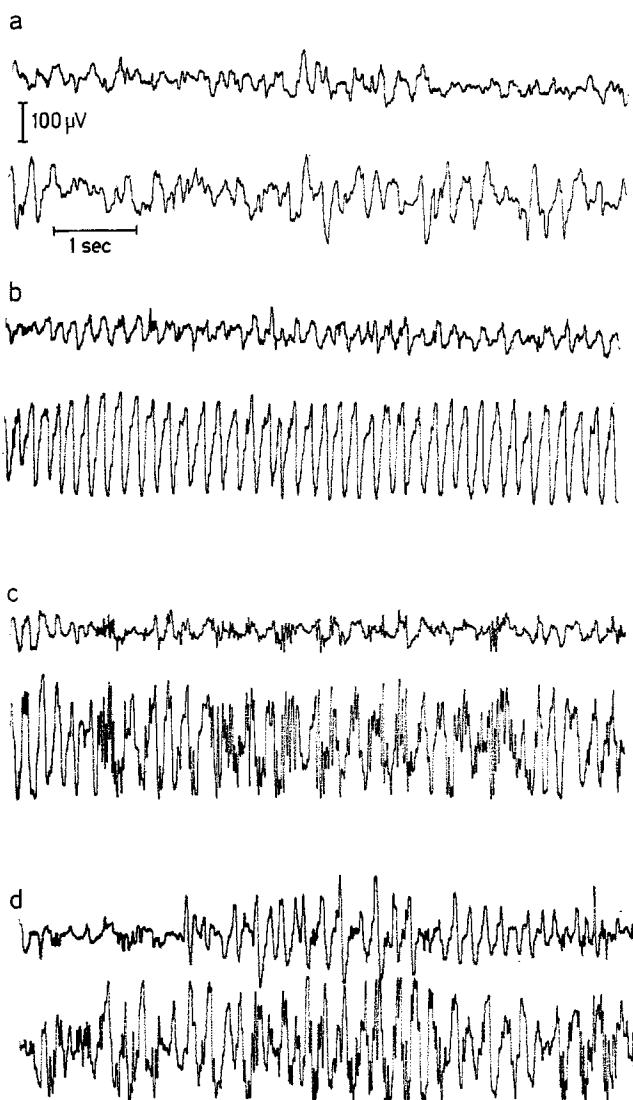


Abb. 1 a—d. Corticale Ableitung parietal (obere Kurven, unipolar) und homolateral zum Hippocampus (untere Kurven, bipolar): a vor; b $1\frac{1}{2}$ min nach; c 3 min nach; d 7 min nach i.p. Verabreichung von 80 mg/kg Harmin. Eichung: 1 sec, 100μ V

begann, wenn die Tiere sich von der Äthernarkose erholt hatten. Harmin wurde als 1–2%ige Lösung i.p. injiziert.

Bei 15 Ratten wurde Harmin direkt auf den Cortex appliziert mittels eines 1×1 mm großen, mit 1%iger Lösung getränkten Filtrerpapiers. In diesen Fällen wurde der Schädel in einer Ausdehnung von ca. 4×5 mm trepaniert und die Dura sorgfältig eröffnet. Der Cortex wurde mit körperwarmer Kochsalzlösung immer feucht gehalten. Die Elektroden zur Ableitung des Corticogramms bestanden aus Silberdrähten (0,3–0,4 mm Ø), die an einem Mikromanipulator befestigt waren.

Ergebnisse

Bioelektrische Aktivität des Gehirns der unbehandelten Tiere

Das EEG der unbehandelten Ratte besteht aus niedrig gespannter, schneller Aktivität (8–10/sec bis 50 µV) mit Einstreuung von 5 bis 6 c/sec-Wellen bis 150 µV. Das bioelektrische Bild des Hippocampus ist durch eine Mischaktivität gekennzeichnet, wobei schnelle Wellen mit langsameren Wellen alternieren. Eine arousal reaction löst eine Desynchronisierung im Cortex und einen θ-Rhythmus um 5 c/sec bis 300 µV aus.

Effekt mit kleinen Harmindosen

Unter 30–80 mg/kg Harmin i.p. tritt schon nach 1 min eine leichte Desynchronisierung im Cortex und ein deutlicher θ-Rhythmus im HC auf (Abb.1). Nach 2–3 min ist im HC eine schnelle Aktivität von 25–40 c/sec bis 300 µV zu beobachten, die nach 4–5 min sehr oft den θ-Rhythmus in den Hintergrund drängt (Abb.2). Häufig treten die schnellen Wellen auch im Cortex auf, die aber möglicherweise auf „volume conduction“ beruhen.

Diese Veränderungen während unterschwelliger¹ Harmin-Dosierung, die möglicherweise auf eine starke Weckreaktion zurückzuführen sind, dauern bis zu einer halben Stunde nach der Injektion, wobei in kurzen Strecken das normale bioelektrische Bild auftreten kann. Eine genaue Untersuchung der Wirkungsdauer unter dieser Dosis haben wir nicht unternommen. Auffallend ist, daß die θ-Aktivität im HC immer langsamer ist als die, welche spontan oder unter Reizung (arousal reaction) auftritt. Bei Steigerung der Dosis wird der θ-Rhythmus immer langsamer. Eine Korrelation zwischen der Höhe der Harmindosis und der Frequenzverlangsamung ist also nach unseren Untersuchungen sehr wahrscheinlich.

Effekt mit großen Harmindosen

Unter 80–110 mg/kg Harmin tritt sofort eine starke Aktivierung mit θ-Rhythmus im HC auf. Nach 5–7 min sind paroxysmale Entladungen

¹ Schwellendosis = die niedrigste Dosis, welche eine Krampfaktivität auslöst.

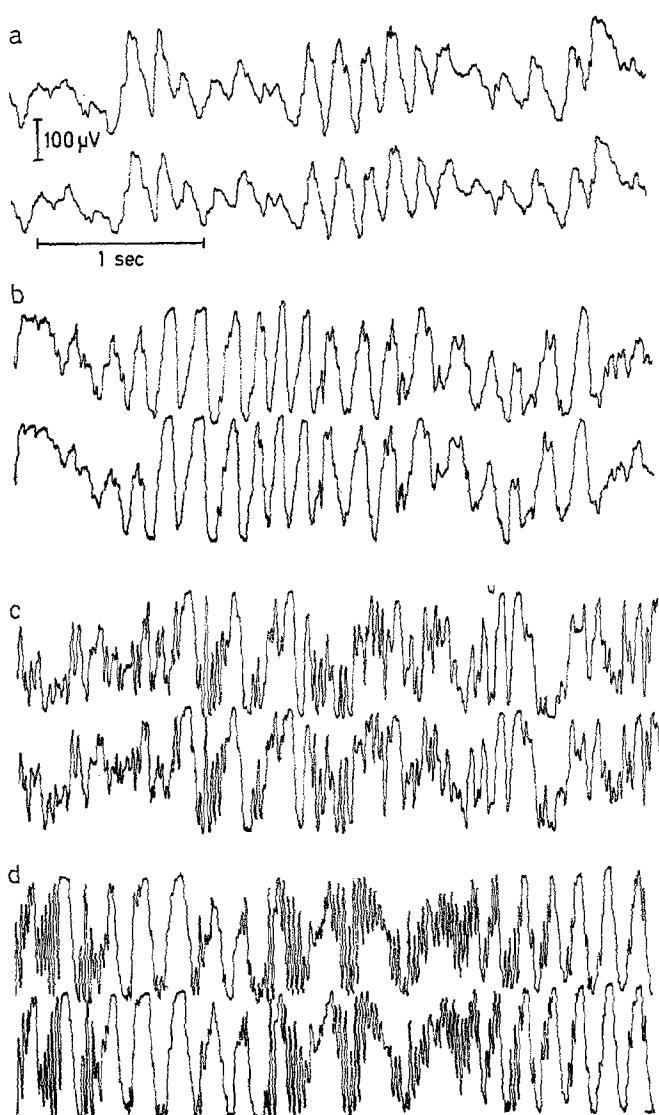


Abb. 2a—d. Bipolare Ableitung von zwei Punkten des Hippocampus dorsalis:
a vor; b 1 min nach; c $2\frac{1}{2}$ min nach; d 4 min nach i.p. Verabreichung von
60 mg/kg Harmin. Eichung: 1 sec, 100 μ V

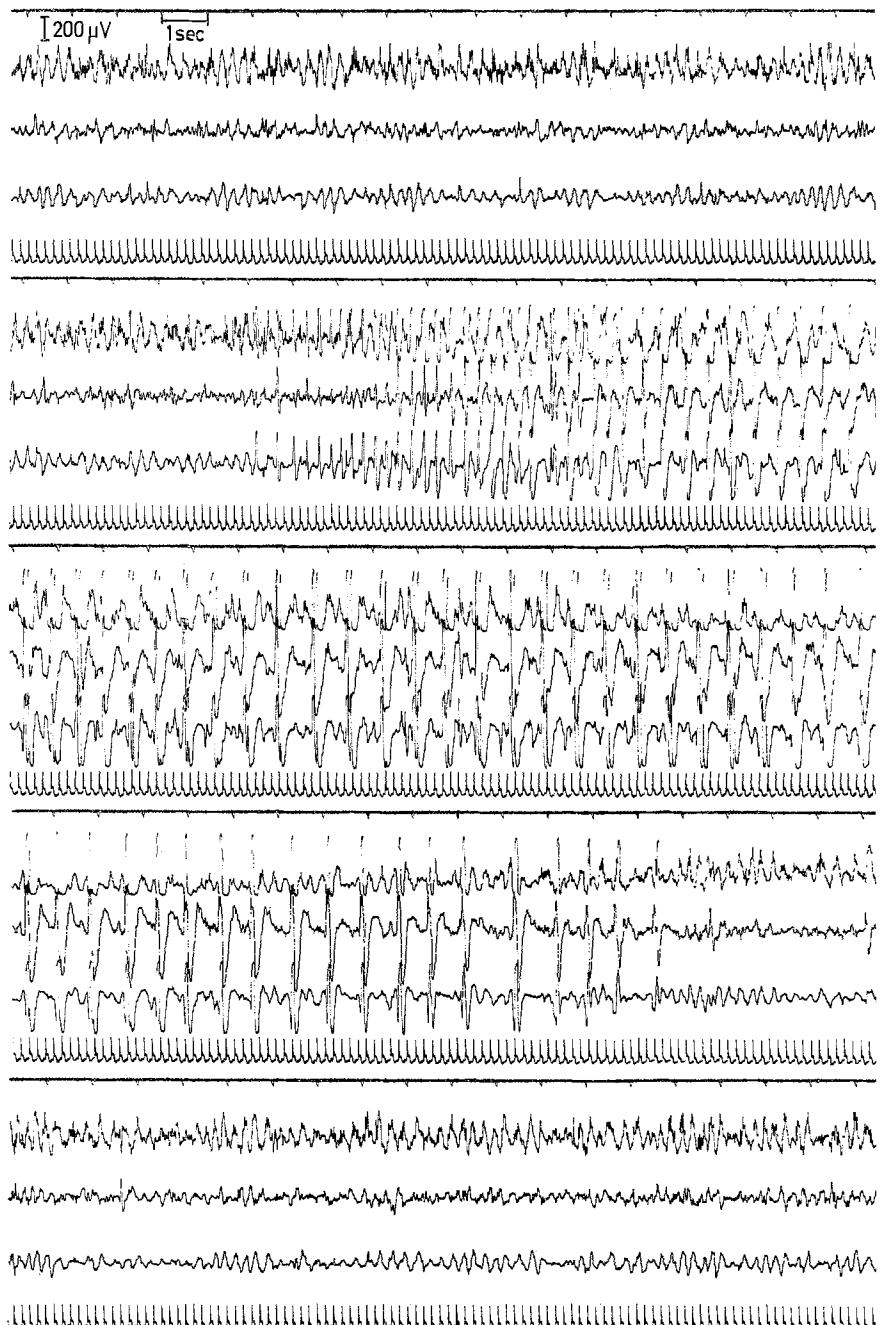


Abb. 3. Entwicklung eines Krampfanfalles unter 100 mg/kg Harmin (fortlaufende Registzung). In jedem Abschnitt bedeuten die Kurven von oben nach unten: corticale Ableitung rechts frontal, parietal, und occipital; unterste Kurve: EKG. (Näheres s. Text.) Eichung
1 sec, 50 μ V

im Cortex zuerst sporadisch und dann gruppiert zu beobachten, bis eine diffuse, bis 60 sec dauernde Krampfaktivität in Erscheinung tritt. Die Spikes sind biphasisch (negativ-positiv), oft aber auch triphasisch (positiv-negativ-positiv). 10 sec nach Ausbruch des Anfalls wird die Frequenz der Entladung langsamer, und die Spikes oder Polyspikes sind noch höher gespannt als am Anfang. Zwischen den Spikes tritt eine langsame Nachschwankung mit überlagerten schnellen Wellen auf.

Die Verlangsamung der Entladungsfrequenz kündigt meist das plötzliche Ende des Anfalls an. Eine sonst übliche postparoxysmale isoelektrische Phase folgt dem Anfall nicht. Die paroxysmalen Entladungen sind synchron in allen abgeleiteten Hirnregionen (Abb.3).

In einigen Fällen ist die Krampfaktivität zunächst auf ein Gebiet beschränkt. Dann pflanzen sich aber die Spikes zunehmend auf die umliegenden Regionen fort, bis es zu einer diffusen, generalisierten Krampfaktivität kommt (Abb.4).

Wie die gleichzeitige Ableitung vom HC zeigt, scheinen die Spikes eindeutig auf die corticalen Gebiete beschränkt zu sein (Abb.5). Die Krampfaktivität im Cortex ist unabhängig von den Veränderungen im HC und umgekehrt. (Das gleiche gilt für das bioelektrische Bild der F.R.) Im HC kommt die schon mit kleineren Harmindosen auftretende schnelle Aktivität noch deutlicher zum Vorschein. Nach unseren Untersuchungen ist es schwer zu entscheiden, ob die Krampfpotentiale, die im Cortex am deutlichsten hervortreten, auch eine exklusive corticale Herkunft haben. Einige Charakteristica der Spikes könnten auf eine subcorticale Herkunft hinweisen. Die Krampfanfälle können sich in recht unterschiedlichen Zeitabständen wiederholen, bis sie nach 10 min völlig verschwinden. Nur ausnahmsweise ließen sich wiederholte Krampfanfälle während mehr als 20 min beobachten.

Effekt der direkten Harmin-Applikation auf den Cortex

Bei direkter Applikation der 1%igen Harminlösung werden mit recht unterschiedlicher Latenz (10–30 min) im Cortex Entladungen ausgelöst (s. Abb.6). Die Spikes treten zuerst nur sporadisch auf, dann aber in Gruppen, bis es zu einer etwa 10 sec dauernden Entladung kommt. Die Spikes dauern 40–80 msec und haben eine Amplitude von 500 µV bis 1,5 mV. Sie sind bi- oder triphasisch, wobei der Anstieg steiler ist als der Abstieg.

Wie die gleichzeitige Ableitung auf der symmetrischen, kontralateralen, corticalen Region erkennen lässt, werden die Spikes verzögert fortgeleitet und weisen meist niedrigere Amplituden auf (s. Abb.6). Oft sind Spikes von „after discharges“ begleitet (Abb.7).



Abb. 4. Entwicklung eines Krampfanfalles unter 90 mg/kg Harmin. Die Krampfaktivität beginnt zunächst parietal (*Kurve 2*) und breitet sich dann auf die anderen corticalen Regionen aus: *Kurve 1* frontal, *Kurve 3* occipital. *Kurve 4*: Bipolare Ableitung vom Hippocampus dorsalis rechts; *Kurve 5*: EKG. (Näheres s. Text.)
Eichung: 1 sec, 50 μ V

Die Applikation von 1%iger GABA auf die Stelle, von der vorher Harmin-Spikes ausgelöst worden sind, bewirkt eine Inversion der Entladung (Abb.8).

Diskussion

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß Harmin eine deutliche und starke Veränderung der bioelektrischen Aktivität im Cortex und im Hippocampus dorsalis verursacht. Diese imponiert bei niedriger Dosierung als Aktivierung und bei höherer Dosierung als Krampfaktivität.

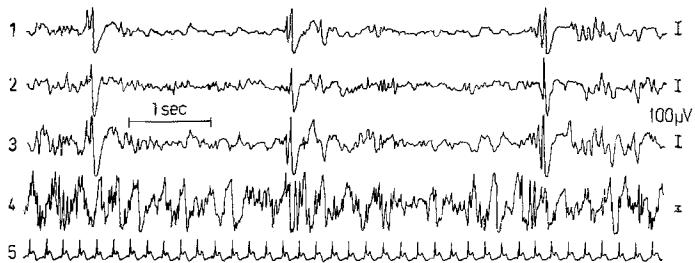


Abb. 5. Sporadische Krampfentladungen im Cortex ohne eindeutige Beziehungen zu der bioelektrischen Aktivität des Hippocampus. 80 mg/kg Harmín i.p., Kurven 1–5 wie in Abb. 4, aber schnellerer Papierzuschub und verschiedene Eichungen für
100 μ V

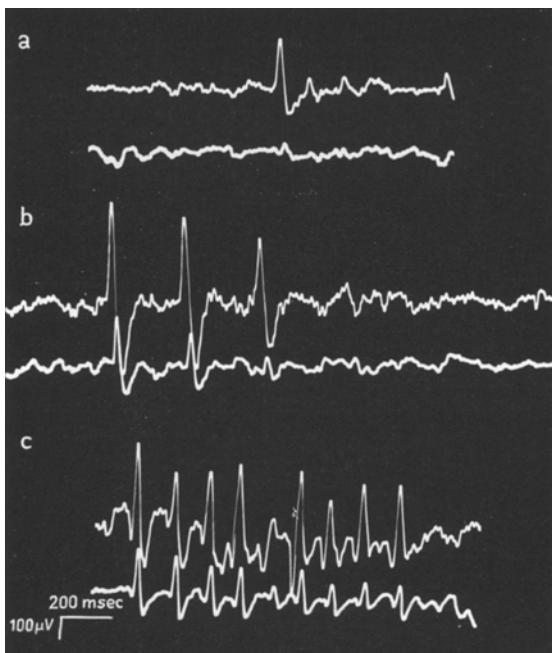


Abb. 6a–c. Oscillographische Aufzeichnung der Spikes nach lokaler Applikation von 1%iger Harmínösung auf den Cortex rechts. a 8 min nach Applikation: sporadische Spikes; b $8\frac{1}{2}$ min nach Applikation: gruppierte Spikes mit Fortleitung auf die Gegenseite (untere Kurve); c eine längere paroxysmale Entladung.
Eichung: 200 msec, 100 μ V

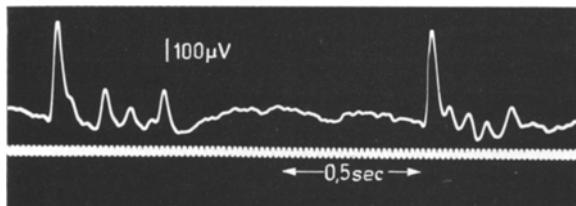


Abb. 7. Oscillographische Aufzeichnung von „after discharges“ nach dem Auftreten von Spikes. Corticale Applikation von 1%iger Harminlösung auf den Cortex.
Eichung: 50c/sec, 100 μ V

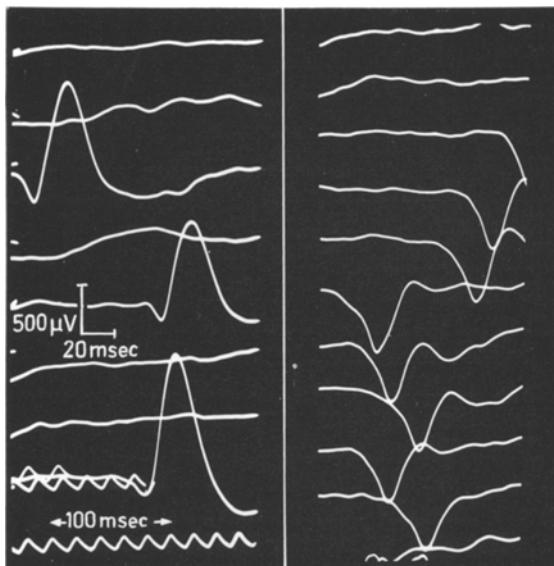


Abb. 8. Links: Oscillographische Aufzeichnung von Spikes nach Applikation von 1%iger Harminlösung auf den Cortex. Schnellere Kippgeschwindigkeit als in Abb. 7. Eichung: 50 c/sec, 500 μ V; rechts: Inversion der Spikes nach Applikation von 1%iger GABA-Lösung. Eichung: Wie in linker Abbildung

Aktivierung

Mit Dosierungen zwischen 30 und 80 mg/kg i.p. tritt eine arousal reaction schon nach 2–3 min auf; die deutliche Desynchronisierung im Cortex geht mit einem θ -Rhythmus im HC einher. Himwich et al. (1959) haben über ähnliche Befunde bei Kaninchen berichtet. Allerdings

wandten sie Dosierungen an ($400 \gamma/\text{kg}$ bis 5 mg/kg i.v.), die eindeutig unter den unsrigen liegen. Dieser große Dosisunterschied könnte zumindest teilweise mit der unterschiedlichen Injektionsart erklärt werden. In Übereinstimmung mit Himwich et al. (1959) haben wir feststellen können, daß die Frequenz des θ -Rhythmus deutlich von der Dosierung des Pharmakons abhängig ist: bei höherer Dosis tritt der θ -Rhythmus langsamer auf als bei niedrigerer. Unabhängig davon ist aber die Frequenz des θ -Rhythmus immer langsamer als die der unbehandelten Tiere (F.R.-Reizung oder sogenannte „spontane arousal reaction“). Nach einigen Minuten (im Durchschnitt 2–5) tritt im HC eine schnelle Aktivität von 25–40 pro sec mit Amplituden bis $300 \mu\text{V}$ und höher auf; es entsteht dadurch eine Mischaktivität, die aus θ -Rhythmus und schneller Aktivität besteht.

Es stellt sich nun die Frage nach dem Wirkungsmechanismus des Harmins: Wirkt die Substanz direkt oder indirekt durch die verursachten neurochemischen Veränderungen?

Harmin, wie auch sein Derivat Harmalin, ist ein MAO-Hemmer von kurzer Wirkungsdauer (Udenfriend u. Weissbach, 1958; Pletscher u. Besendorf, 1959). Diese Eigenschaft bewirkt eine Veränderung im Serotonin-, Noradrenalin- und Dopamin-Gehalt des Gehirns.

Während Holzer u. Hornykiewicz (1959) bei Ratten eine Zunahme des Dopamins bereits 10 min nach Harmin-Verabreichung feststellen konnten, wird von anderen Autoren (Poirier et al., 1968; Singh et al., 1967) nur über eine schnelle Zunahme des Serotonin-Gehaltes berichtet. Hessler u. Bak (1969) haben zwar bei Ratten ebenfalls eine Zunahme des Serotonins festgestellt, dagegen aber ein Gleichbleiben oder sogar — unter besonderen Versuchsbedingungen — eine Verminderung des Dopamins. Abgesehen von diesen Widersprüchen ist zu erörtern, ob eine Veränderung der biogenen Amine die von uns festgestellten bioelektrischen Veränderungen überhaupt erklären kann. Der Anstieg des Serotonins erfolgt offenbar so schnell (z. B. Pletscher u. Besendorf, 1959), daß eine Korrelation biochemischer und bioelektrischer Vorgänge in den Bereich des Möglichen rückt.

Zahlreiche Autoren haben die Auswirkungen der biogenen Amine bzw. von deren Vorstufen [DOPA und 5-Hydroxytryptophan (5-HTP)] studiert: Monnier u. Tissot (1958) sowie Monnier (1960) berichten über EEG-arousal nach DOPA-Verabreichung. Nach 5-HTP sahen sie bei kleinerer Dosis eine mäßige arousal, bei größerer Dosis eine allgemeine Desynchronisierung, sowohl im Cortex wie auch im HC. Mantegazzini u. Glässer (1960) konnten nach DOPA-Verabreichung eine arousal beobachten, die von Dagirmanjian et al. (1963) auf eine Dopamin-Zunahme im Gehirn zurückgeführt wird. Als neurophysiologische Basis für diese

arousal nehmen sie einen Effekt über den N. caudatus an. Es ist zu erwähnen, daß die Verlangsamung der θ -Frequenz mit ansteigender Harmin-Dosis gegen einen Effekt auf die F.R. spricht, wenn man sich der Ansicht von Sailer u. Stumpf (1957) anschließt, nach der die θ -Frequenz als Index der Erregung der F.R. betrachtet wird. In unseren Untersuchungen wie auch in denen von Himwich et al. (1959) wurde aber gerade das Gegenteil beobachtet: bei höherer Dosis ist der θ -Rhythmus langsamer als bei niedrigerer Dosis.

Die neuerdings unternommenen Versuche von Ledebur u. Tissot (1966), Koella u. Czicman (1966) sowie Jouvet et al. (1965) beweisen, daß die biogenen Amine in den Strukturen des Hirnstammes angreifen, welche für langsamem bzw. paradoxen Schlaf verantwortlich sind.

Nach den angeführten Untersuchungen liegt es also im Bereich des Möglichen, daß die Harminwirkung zumindest teilweise auf einer Veränderung in der Konzentration der biogenen Amine beruht. Ein Beweis für diese Annahme kann jedoch nur durch biochemische und bioelektrische Paralleluntersuchungen erbracht werden. Die schnelle Aktivität im HC, die der „fast activity“ von vielen Autoren (s. auch Stumpf, 1965) und den „spiking“ von anderen Autoren (Baran u. Longo, 1965; Longo, 1967; Monnier u. Tissot, 1968) einigermaßen entspricht, ist jedoch nicht einfach mit einer MAO-Hemmung zu erklären. Diese schnelle Aktivität im HC kommt nach Anwendung von Tryptamin und auch von Reserpin vor. Unter Berücksichtigung der Strukturähnlichkeit zwischen Harmin und Tryptamin könnte man annehmen, daß zumindest für diese bioelektrische Veränderung Harmin einen direkten Angriffspunkt aufweist. Steiner et al. (1963) haben die bioelektrische Auswirkung von Tryptamin-Derivaten studiert und gefunden, daß α -Äthyltryptamin — ebenfalls ein MAO-Hemmer — eine arousal reaction auslöst, die unabhängig von Veränderungen im Serotonin-Gehalt auftritt. Domer u. Longo (1962) führen die festgestellten Ähnlichkeiten der bioelektrischen Veränderungen unter Serotonin und Tryptamin auf eine gemeinsame Eigenschaft von Indolalkylaminen zurück.

Interessanterweise werden für die bioelektrischen Muster im HC, nämlich θ -Rhythmus und „fast activity“, zwei (Torii, 1961) oder sogar drei (Stumpf, 1965) Mechanismen angenommen. Longo (1967) deutet die „fast activity“ als Ausdruck der Aktivität der Neuronen der Fascia dentata. Ob diese verschiedenen bioelektrischen Muster im HC auch ein unterschiedliches biochemisches Korrelat haben, ist nicht bekannt (Lewis u. Shute, 1967).

Krampfaktivität

Über den krampfauslösenden Effekt des Harmins liegen nur einige wenige Berichte vor. Kadoyama (1931) beschreibt das Auftreten von

heftigen einseitigen Zuckungen nach Aufbringen einer 1%igen Harminlösung auf den Cortex. Die von Corriol u. Mercier (1952) beobachteten Krämpfe werden von den Autoren auf eine chemische Ähnlichkeit zwischen Harmin und Strychnin zurückgeführt. Wie jedoch ein Vergleich der Strychnin-Formel mit der des Harmins zeigt, ist die Ähnlichkeit — außer daß beide Substanzen den Indolring besitzen — nicht überzeugend. Außerdem besteht auch, wie unsere Untersuchungen zeigen, keine Ähnlichkeit in den bioelektrischen Effekten (s. weiter unten).

Es wäre zu erörtern, ob der Effekt der MAO-Hemmer die Krampfaktivität erklären kann. Über die Beeinflussung der Krampfschwelle durch Anwendung von MAO-Hemmern liegen zahlreiche Untersuchungen vor (s. u. a. Heymans u. Schaeepdryver, 1966, 1967). MAO-Hemmer (vor allem Iproniazid) werden aber im allgemeinen als Pharmaka angesehen, welche die Krampfschwelle erhöhen (Balzer et al., 1960; Hertting, 1958; Heymans u. Schaeepdryver, 1966, 1967; Prockop et al., 1959; Übersicht: Maynert, 1969). Abgesehen davon, daß diese MAO-Hemmer im Gegensatz zu Harmin und Harmalin zu den langfristig wirkenden gehören, wobei auch der Anstieg der biogenen Amine im Gehirn langsamer erfolgt, kann die Antikrampfwirkung dieser MAO-Hemmer nicht oder nicht nur auf eine Erhöhung des Serotonin-Gehaltes zurückgeführt werden. Ihre antikonvulsive Wirkung ist nämlich kleiner als die solcher Antiepileptica, die nur eine mäßige Erhöhung der Serotonin-Konzentration hervorrufen (Kobinger, 1958).

Tedeschi et al. (1959) berichteten über Krämpfe bei Ratten nach Applikation von Tryptamin. Eine vorherige Gabe von Harmin potenzierte die Tryptaminkrämpfe. Harmin erwies sich hierin als etwa 450 mal so wirksam wie Iproniazid (Tedeschi et al., 1960). Die Vermutung liegt nahe, daß dieser derartig unterschiedliche Effekt der beiden so verschiedenen MAO-Hemmer doch etwas mit der Art und Höhe des Serotonin-Anstiegs zu tun haben könnte. Andererseits könnte auch die Ansicht von Steiner et al. (1963) richtig sein, daß alle Tryptaminerivate durch ihre Strukturähnlichkeit auch ähnliche bioelektrische Effekte hervorrufen.

Da also eine Erhöhung der Serotonin-Konzentration die Wirkung der MAO-Hemmer hinsichtlich ihrer Beeinflussung der Krampfaktivität nicht überzeugend erklären kann, muß für die krampfauslösende Wirkung des Harmins ein direkter Angriffspunkt angenommen werden. Über die Veränderungen der Dopamin-Konzentration liegen — wie bereits erwähnt — widersprüchliche Ergebnisse vor, und inwieweit eine Erhöhung der Noradrenalin-Konzentration für das Krampfgeschehen eine Rolle spielt, ist noch nicht abgeklärt.

Unsere Versuche zeigen eindeutig, daß hohe Harmin-Dosen eine Krampfaktivität auslösen, die möglicherweise primär im Cortex auftritt. Auch die Versuche von Beer (1939) an der Katze und von Nuñez-Olarte (1959) am Kaninchen ließen diese Lokalisation vermuten. Die Ansicht von Corriol u. Mercier (1952), daß die bioelektrische Harminwirkung mit der des Strychnins Ähnlichkeit hat, können wir nicht teilen, da bekanntlich Strychnin eine hypersynchrone Entladung vor allem im Hirnstamm und Rückenmark auslöst (Ajmone-Marsan u. Marossero, 1952; Gastaut, 1958; Gastaut u. Fischer-Williams, 1959). Diese Phänomene konnten wir in vorläufigen Untersuchungen mit Ableitungen aus der F.R. jedoch bei Harmin nicht beobachten.

Eine direkte Applikation des Harmins auf den Cortex löst Spikes aus, die sowohl im Aussehen als auch im Verhalten gegenüber GABA nicht von den Strychnin-Spikes zu unterscheiden sind. Diesen Effekt können wir vorläufig nicht erklären. Ob Harmin eine Aktivierung von excitatorischen Synapsen oder eine Hemmung der inhibitorischen bewirkt, ist nicht bekannt. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um diese Zusammenhänge zu klären.

Wir danken Frau M. Mortillaro für ihre Mitarbeit an den Experimenten.

Literatur

- Ajmone-Marsan, C., Marossero, F.: Electrographic and electrochordographic study of convulsions induced by metrazol. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **2**, 133—142 (1950).
- Balzer, H., Holtz, P., Palm, D.: Untersuchungen über die biochemischen Grundlagen der konvulsiven Wirkung von Hydraziden. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **239**, 520—552 (1960).
- Baran, L., Longo, V. G.: Effets de certaines hallucinogènes sur l'électroencephalogramme et le comportement conditionné du lapin. *Thérapie* **20**, 591—604 (1965).
- Beer, A. G.: Beiträge zur Pharmakologie des extrapyramidalen Systems. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **193**, 377—407 (1939).
- Beringer, K.: Über ein neues, auf das extrapyramidalmotorische System wirkende Alkaloid (Banisterin). *Nervenarzt* **1**, 265—275 (1928).
- Zur Banisterin- und Harminfrage. *Nervenarzt* **2**, 548—549 (1929).
- Wilmanns, K.: *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, 2081; zit. nach Beer, A. G. (1939).
- Corriol, J., Mercier, J.: Etude électroencephalographique de l'harmine. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **146**, 1356—1359 (1952).
- Dagirmajian, R., Laverty, R., Mantegazzini, P., Sharman, D. F., Vogt, M.: Chemical and physiological changes produced by arterial infusion of dihydroxyphenylalanine into one cerebral hemisphere of the cat. *J. Neurochem.* **10**, 177 to 182 (1963).
- Domer, F. R., Longo, V. G.: Effect of 5-hydroxytryptophan on the cerebral electrical activity of the rabbit. *Arch. int. Pharmacodyn.* **136**, 204—218 (1962).
- Fisková, E., Maršala, J.: Stereotactic atlases. In: J. Bureš, M. Petráň, and J. Záchar: *Electrophysiological Methods in Biological Research*, pp. 653—732. Prag: Czechoslovak Academy of Sciences 1967.

- Flury, F.: Münch. med. Wschr. **30**, 1172 (1929); zit. nach Beer, A. G. (1939).
- Gastaut, H.: The physiopathology of grand mal seizures generalized from the start. *J. nerv. ment. Dis.* **127**, 21—33 (1958).
- Fischer-Williams, M.: The physiopathology of epileptic seizures. In: *Handbook of Physiology*, Sect. I: *Neurophysiology*, Vol. 1, pp. 329—365 (1959).
- Greiner, A. C., Nicolson, G. A.: Schizophrenia-melanosis, cause or side effect? *Lancet* **1965 II**, 2265—1167.
- Gunn, J. A.: The harmine group of alkaloids. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. 5, S. 184—196. Berlin: Springer 1937.
- Hassler, R., Bak, I. J.: Unbalanced ratios of striatal dopamine and serotonin after experimental interruption of strionigral connections in rat. In: *Third Symposium on Parkinson's Disease*, p. 29—36. Edinburgh: Livingstone 1969.
- Hertting, G.: Über den Einfluß des Serotoninstoffwechsels auf die Metrazolkrampf-schwelle bei Mäusen. *Wien. klin. Wschr.* **70**, 190—192 (1958).
- Heymans, C., Schaepdryver, A.: Dopamine and central neurotransmission. In: Eccles, J. C.: *Brain and Conscious experience*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
- — Dopamine cérébrale et seuil convulsif. *Actualité Neurophysiol.* 7. Serie. Paris: Masson 1967.
- Himwich, H. E., van Meter, W. G., Owens, H. F.: An EEG analysis of psychotomimetic drugs. In: P. B. Bradley, P. Deniker, and C. Radouco-Thomas (Eds.) pp. 329—333. *Neuropsychopharmacology*, Vol. 1. Amsterdam: Elsevier 1959.
- Hoffer, A., Osmond, H.: *The Hallucinogens*. New York-London: Academic Press Inc. 1967.
- Holzer, G., Hornykiewicz, O.: Über den Dopamin-(Hydroxytyramin)-Stoffwechsel im Gehirn der Ratte. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmakol.* **237**, 27—33 (1959).
- Jouvet, M., Vimont, P., Delorme, F.: Suppression élective du sommeil paradoxal chez chat par les inhibiteurs de la monoamine-oxidase. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **159**, 1595—1599 (1965).
- Kadoyama, Ch.: *Tohoku J. exp. Med.* **1**, 17 (1931); zit. nach Beer, A. G. (1939).
- Kanig, K., Breyer, U.: Zur Behandlung schizophrener Psychosen mit D-Penicillamin. I. Untersuchungen des Kupferstoffwechsels und theoretische Grundlagen. *Pharmakopsychiat.* **2**, 190—201 (1969).
- Kobinger, W.: Beeinflussung der Cardiazolkrampfsschwelle durch veränderten 5-Hydroxytryptamingehalt des ZNS. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **233**, 559—566 (1958).
- Koella, W. P., Czizman J.: Mechanism of the EEG synchronizing action of serotonin. *Amer. J. Physiol.* **211**, 926—933 (1966).
- Ledebur, I. X., Tissot, R.: Modifications de l'activité électrique cérébrale du lapin sous l'effet de microinjections des précurseurs des monoamines dans les structures somnogènes bulbaire et pontiques. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **20**, 370—381 (1966).
- Lewis, P. R., Shute, C. C. D.: The cholinergic limbic system: projections to hippocampal formation, medial cortex, nuclei of the ascending cholinergic reticular system and the subfornical organ and supraoptic crest. *Brain* **90**, 521—538 (1967).
- Longo, V. G.: Contribution à l'étude des effets centraux des médicaments hallucinogènes et psychotomimétiques. *Actualités neurophysiol.* **7**, 203—216 (1967).

- Mantegazzini, P., Glässer, A.: Action de la D,L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA) et de la dopamine sur l'activité électrique du chat „cerveau isolé“. Arch. Ital. Biol. **98**, 367—374 (1960).
- Maynert, E. W.: The role of biochemical and neurohumoral factors in the laboratory evaluation of antiepileptic drugs. Epilepsia (Amst.) **10**, 145—163 (1969).
- Monnier, M.: Cations électro-physiologiques des stimulants du système nerveux central: I. Systèmes adrénergiques, cholinergiques et neurohumeurs sérotoniques. Arch. int. Pharmacodyn. **124**, 281—301 (1960).
- Tissot, R.: Actions de la réserpine et des ses médiateurs sur le comportement et le cerveau du lapin. Helv. physiol. pharmacol. Acta **16**, 255—266 (1958).
- Nuñez-Olarte, E., et al.: Rev. Fac. Med. (Bogotá), **27**, 191—205 (1959); ref. in: Otis, L. S. (Ed.): Psychopharmacology Handbook, Vol. I, p. 150. U.S. Dept. of Health Education, and Welfare, Washington, D.C., 1965.
- Pletscher, A.: Monoaminoxydase-Hemmer. Dtsch. med. Wschr. **86**, 647—657 (1961).
- Besendorf, H.: Antagonism between harmaline and longacting MAO-inhibitors concerning the effect on 5-hydroxytryptamine and norepinephrine metabolism of the brain. Experientia (Basel) **15**, 25—26 (1959).
- Poirier, L. J., Singh, P., Boucher, R.: Opposite effect of harmaline on serotonin and on dopamine and its metabolites homovanillic acid and norepinephrine in the brain of the cat. Canad. J. Physiol. Pharmacol. **46**, 585—589 (1968).
- Prockop, D. J., Shore, P. A., Brodie, B. B.: Anticonvulsant properties of monoamineoxidase inhibitors. Ann. N. Y. Acad. Sci. **80**, 643—650 (1959).
- Sailer, S., Stumpf, Ch.: Beeinflußbarkeit der rhinencephalen Tätigkeit des Kaninchens. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **231**, 63—77 (1957).
- Singh, P., Poirier, L. J., Boucher, R.: Effects of monoamine oxidase inhibitors on the concentration of dopamine and serotonin in the striatum of the cat with and without unilateral brainstem lesions. Canad. J. Physiol. Pharmacol. **45**, 897—904 (1967).
- Steiner, W. G., Pscheidt, G. R., Costa, E., Himwich, H. E.: α -Ethyltryptamine (etryptamine). An EEG, behavioral and neurochemical analysis. Psychopharmacologia (Berl.) **4**, 354—366 (1963).
- Stumpf, Ch.: The fast component in the electrical activity of rabbit's hippocampus. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **18**, 477—486 (1965).
- Tappeiner, H., Neuner, A.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **35**, 69 (1895); zit. nach Beer, A. G. (1939).
- Tedeschi, D. H., Tedeschi, R. E., Fellow, E. J.: The effects of tryptamine on the central nervous system, including a pharmacological procedure for the evaluation of iproniazid-like drugs. J. Pharmacol. exp. Ther. **126**, 223—232 (1959).
- — — In vivo MAO-inhibitors measured by potentiation of tryptamine convulsions in rats. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **103**, 680—682 (1960).
- Torii, S.: Three types of patterns of hippocampal electrical activity induced by stimulation of hypothalamus and surrounding parts of rabbit brain. Jap. J. Physiol. **11**, 147—157 (1961).
- Udenfriend, S., Weissbach, H.: Turnover of 5-hydroxytryptamine (serotonin) in tissues. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **97**, 748—758 (1958).
- Witkof, B., Redfield, B. G., Weissbach, H.: Studies with reversible inhibitors of monoamine oxidase harmaline and related compounds. Biochem. Pharmacol. **1**, 160—165 (1958).

- van Meter, W. G., Costa, E., Ayala, G. F.: Himwich, H. E.: Recent advances in biology and psychiatry. In: Proc. Am. Conv. Soc. Biol. Psychiat. 15th Meeting, Miami 1961.
- Villeneuve, A., Sourkes, T. L.: Metabolism of harmaline and harmine in the rat. Rev. canad. Biol. **25**, 231—239 (1966).
- Woolley, D. W.: The biochemical basis of psychoses or the serotonin hypothesis about mental diseases. New York-London: J. Wiley & Sons Inc. 1962.
- Zetler, G.: Der Harmin-Tremor und seine Antagonisten. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **231**, 34—54 (1957).

Dr. M. Mortillaro
Prof. Dr. K. Kanig
W. Emser
Universitäts-Nervenklinik
D-665 Homburg (Saar)