

Der Einfluß von Harmin auf die bioelektrische Aktivität der „cerveau isolé“-Präparation der Ratte

M. MORTILLARO

Universitäts-Nervenklinik Homburg (Saar)
(Direktor: Prof. Dr. med. H.-H. Meyer) und
Laboratorium für experimentelle Neurophysiologie
(Leiter: Dr. med. M. Mortillaro)

Eingegangen am 31. März 1971

The Influence of Harmine on Bioelectric Activity in „cerveau isolé“-Rats

Summary. The effects of harmine, a MAO inhibitor, were analysed on the cortical electrical activity of “low cerveau isolé” preparation of rats. Harmine was applied intraperitoneally in 1% solution. The bioelectrical activity was recorded from cortex and hippocampus (HC).

Doses less than 40 mg/kg did not alter the spindle waves but produced a substantial increase of the fast activity of about (20–40 CPS) of the cortex and in the HC: Higher doses (40–80 mg/kg) induced profound changes of spindling: prolonged bursts of “spike-like” waves appeared instead of normal spindles. Similarity of these bursts in morphology and topography with normal spindles suggest that they are modified and prolonged spindles. The interspindle activity persisted unchanged and showed an increase of fast activity.

The findings are compared with neurochemical studies. Harmine may have no action on the lower reticular formation for the following reasons: It induces fast activity in cortex and in HC in intact animals and in “cerveau isolé” preparations and spindles are neither abolished nor depressed. It is assumed that Harmine induces on thalamic structures a facilitation with enhancement of spindling and that an increase of serotonin might play a role in this thalamic facilitation.

Key-Words: Harmine — Cortical and Subcortical Potentials — Rats — “Cerveau isolé”.

Zusammenfassung. Der Effekt von Harmin, ein MAO-Hammer, wurde an der „cerveau isolé“-Präparation der Ratte studiert. Harmin wurde als 1%ige Lösung i.p. verabreicht. Die bioelektrische Aktivität wurde vom Cortex und Hippocampus (HC) abgeleitet. Dosierungen bis 40 mg/kg hatten keinen Effekt auf die Spindeln: sie bewirkten aber eine starke Zunahme der schnellen Aktivitäten im Cortex und im HC. Mit stärkeren Dosierungen (über 40 mg/kg) treten deutliche Veränderungen der Spindeln auf: langdauernde Entladungen von steileren Wellen kommen mit deutlicher zeitlicher Beziehung an Spindeln vor. Die Ähnlichkeit der Entladungen mit den Spindeln — was Morphologie und Topographie anbetrifft — und ihr An-

und Abschwellen berechtigen zur Annahme, daß sie verlängerte Spindeln sind. Die Aktivität zwischen den Spindeln zeigt die beschriebene schnelle Aktivität.

Die Befunde werden diskutiert und mit neurochemischen Studien verglichen. Es ist möglich, daß Harmin keine Wirkung auf die *Formatio reticularis* hat, weil es sowohl bei intakten Tieren wie auch in „cerveau isolé“-Präparationen eine schnelle Aktivität provoziert und weil die Spindeln weder unterdrückt noch gehemmt werden. Die Meinung wird geäußert, daß Harmin über die thalamischen Strukturen eine verstärkte Rekrutierung provozieren kann. Ein Anstieg des 5-HT-Gehaltes könnte eine gewisse Rolle spielen, um diese thalamische Wirkung zu erklären.

Schlüsselwörter: Harmin — Bioelektrische Aktivität — Ratten — „Cerveau isolé“.

Das Interesse an der pharmakologischen Wirkung des Harmins und seiner Derivate hat in diesen letzten Jahren stark zugenommen, vor allem, nachdem viele Autoren das Alkaloid in verschiedenen Experimenten angewandt haben, um sowohl extrapyramidale Bewegungsstörungen wie auch Veränderungen des Hirngehaltes in biogenen Aminen zu bewirken. Kanadische Autoren (Villeneuve u. Sourkes, 1966; Poirier et al., 1968; Sourkes u. Poirier, 1968) haben die Wirkung der Alkaloide untersucht, sowohl bei Affen wie auch bei Katzen: die Verschlechterung unter Harmalin der durch gezielte Koagulationen verursachten Diskinesen wird von den Autoren auf einen von Serotonin Veränderungen in Striatum unabhängigen Effekt des Alkaloids zurückgeführt (Sourkes u. Poirier, 1968). Kim et al. (1970) haben berichtet, daß bei Ratten Harmalin neben einer signifikanten Zunahme des striatalen Serotonins auch eine Zunahme des Acetylcholin bewirkt. Da Harmin und Harmalin Monoaminoxidase-Hemmer sind, taucht die Frage auf, ob die motorischen Störungen auf neurochemische Veränderungen zurückzuführen sind. Sourkes u. Poirier (1968) haben sich die Frage gestellt, ob Harmalin als Substanz oder ob es durch seine Fähigkeit, MAO zu hemmen, wirkt. Unter anderem glauben die Autoren, daß möglicherweise Harmalin „at some site in the brain other than the striatum“ wirken kann. Mortillaro et al. (1970) haben auch die Meinung geäußert, daß Harmin eine eigene von MAO-Hemmung unabhängige Wirkung ausüben kann.

Trotz dieser zahlreichen, meist neurochemischen Untersuchungen sind reine elektrophysiologische Arbeiten mit Harmin spärlich und unsystematisch durchgeführt worden. Corriol u. Mercier (1952) an Hunden und Himwich et al. (1959) an Kaninchen haben über EEG-Veränderungen unter Harmin berichtet. Neuerdings haben wir (Mortillaro et al., 1970) die Wirkung des Alkaloids bei Ratten studiert: in Übereinstimmung mit Himwich et al. (1959) konnten wir eine Aktivierung der bioelektrischen Aktivität in Cortex mit Synchronisierung in Hippocampus dorsalis (HC) und dazu eine starke schnelle Aktivität in HC beobachtet. Wie Corriol u. Mercier (1952) konnten wir außerdem einen krampf-auslösenden Effekt des Harmins feststellen: diese Wirkung war schon

von älteren Autoren beschrieben worden (Tappeiner u. Neuner, 1895; zitiert nach Beer, 1939). Diese Untersuchungen scheinen zu zeigen, daß Harmin möglicherweise eine eigene, von MAO-Hemmung unabhängige Wirkung ausübt. Um die beschriebene Aktivierung der bioelektrischen Aktivität zu studieren, wollen wir in dieser Arbeit untersuchen, welchen Einfluß Harmin auf die „cerveau isolé“-Präparation des Rattengehirnes hat.

Methodik

Die Untersuchungen wurden an 29 weiblichen Ratten (Stamm Wistar AF-Hannover) mit einem durchschnittlichen Gewicht von 190 g durchgeführt; die Tiere wurden in Äthernarkose intubiert und nach i.p. Injektion von 2 mg/kg Tubocurarin künstlich beatmet (Respirator 70-886 Phipps & Birds Inc.). Dann wurden sie in stereotaktischem Gerät (Modell M von La Précision Cinématographique) fixiert, und die Druckstellen wurden mit 1%iger adrenalinfreier Novocainlösung infiltriert. Näheres über Methodik s. Mortillaro et al. (1970). Das Kleinhirn wurde an 19 Tieren durch ein 6 × 4 mm breites Loch in Os Interparietale freigelegt, um nach einer 1 Std dauernden Kontrollregistrierung der corticalen und subcorticalen (HC) Aktivitäten einen postkollikulären preoptischen Schnitt („low cerveau isolé“) durchzuführen. Der Schnitt wurde mit einem stumpfen 0,5 mm dünnen und 3,5 cm langen Spachtel gemacht, die durch einen Mikromanipulator bewegt wurde. Die corticalen Aktivitäten wurden sowohl bipolar als auch unipolar abgeleitet: die Ableitungen in HC erfolgten immer unipolar. Die Registrierungen wurden mit einem 16 Kanalgerät der Fa. Schwarzer durchgeführt.

Bei 10 intakten Ratten wurde das Alkaloid als 1%ige Lösung i.p. injiziert mit schrittweiser Steigerung der Dosierung: d. h. alle 10 min 20 mg/kg bis zu einem Maximum von 160 mg/kg. Diese Ratten dienten als Kontrolle, um die Wirkung des Harmins mit steigender Dosierung zu studieren. Die anderen 19 Ratten bekamen Harmin mit gleicher steigender Dosierung, nachdem die „cerveau isolé“-Präparation durchgeführt worden war und nachdem eine zweistündige Kontrollregistrierung der bioelektrischen Aktivität bestätigte, daß ein gelungener postcolliculärer Schnitt gemacht worden war (Abb. 1A).

Die Gehirne wurden nach dem Experiment in Alkohol oder Formalin fixiert und makroskopisch studiert: bei einigen Gehirnen wurden auch histologische Präparate mit Nissl-Methode oder E.-H. angefertigt, um die Lokalisation der Schnitte zu überprüfen.

Ergebnisse

Einfluß des Harmins auf die bioelektrische Aktivität des intakten Rattengehirnes

Die bioelektrische Aktivität des Rattengehirnes hängt von dem Wachzustand des Tieres ab: bei wachen Tieren findet man im Cortex eine Aktivität um 5–8 CPS meist bis 80–100 μ V mit häufigen eingestreuten schnelleren Wellen bis 50 μ V; im HC findet man eine höher gespannte Aktivität um 5–6 CPS bis 300–400 μ V, meist regelmäßiger Morphologie (Theta-Rhythmus- Θ R) mit leichter Einstreuung von niedrig gespannten schnellen Aktivitäten um 20–40 CPS. Schon unter 40 mg/kg Harmin i.p. tritt eine Aktivierung mit starker Zunahme der schnellen

Aktivität sowohl im Cortex wie auch im HC auf: der Θ R im HC wird langsamer um 3–5 CPS. Mit stärkerer Dosierung (von 60–80 mg/kg) nimmt die schnelle Komponente im HC, aber auch im Cortex deutlich zu, so daß diese Aktivität stark in den Vordergrund rückt. Nur selten konnten wir mit Dosierungen von 80–100 oder 120 mg/kg eine Krampfaktivität beobachten, so daß mit steigender Dosierung die Krampfschwelle etwas erhöht ist gegenüber der, die wir mit einmaliger Verabreichung gefunden hatten (Mortillaro et al., 1970). Man kann bis maximal 160 mg/kg (z. B. Ratte 2110) Harmin verabreichen, bis eine Krampfaktivität ausgelöst wird: mit einmaliger Dosierung schwankt die Krampfschwelle hingegen zwischen 80 und 110 mg/kg.

*Bioelektrische Aktivität der „cerveau isolé“-Präparation
des Rattengehirnes*

Nach postkollikulärem propontinem (rostopontinem) Schnitt („low cerveau isolé“) ist das EEG durch Spindeln gekennzeichnet, die von Strecken mit mittel gespannten 4–6 CPS-Wellen unterbrochen werden. Diese Spindeln zeigen ihr Maximum in Amplitude und Ausprägung in vorderen Hirnpunkten: sie bestehen aus 5–8 CPS-Wellen mit Amplitude bis 400 μ V. Ein deutliches An- und Abschwellen der Amplituden ist außerdem unverkennbar (Abb. 1 B, C). Die Frequenz der Spindeln hängt von der Präparation ab: bei gelungenen Präparationen traten sie durchschnittlich alle 8–12 sec auf. Die Aktivität des HC ist unregelmäßiger als bei intakten Tieren und besteht aus hochgespannten 4–5/sec-Wellen mit Amplitude bis 500 μ V mit eingestreuten 20–40 CPS-Wellen (Abb. 1 C). Gelegentlich treten im HC spindelförmig gruppierte Wellen auf, die aber nicht immer synchron mit den corticalen Spindeln sind. Das beschriebene Bild konnten wir unverändert in Kontrolluntersuchungen bis 12 Std ableiten.

*Der Einfluß von Harmin auf die bioelektrische Aktivität
der „cerveau isole“-Präparation*

Die Verabreichung von 20–40 mg/kg Harmin bewirkt eine Veränderung der Grundaktivität sowohl im Cortex als auch im HC, die nicht, zumindest qualitativ, von derjenigen, die beim intakten Tier vorkommt, unterscheidbar ist: d. h. starke Zunahme der schnellen Aktivitäten um 20–40 CPS, die oft aber deutlich ausgeprägter als bei intakten Tieren auftreten. Dies gilt vor allem für HC (Abb. 2 B, C). Unter diesen Dosierungen konnten wir keine Veränderung der Frequenz und der Morphologie der Spindeln beobachten. Mit Dosierungen zwischen 40 und 80 mg/kg wird die schnelle Aktivität im Cortex und im HC noch ausgeprägter: die Spindelfrequenz nimmt ab mit gleichzeitiger scheinbarer Verlängerung ihrer Dauer: bei genauer Betrachtung, vor allem mit schnellerer

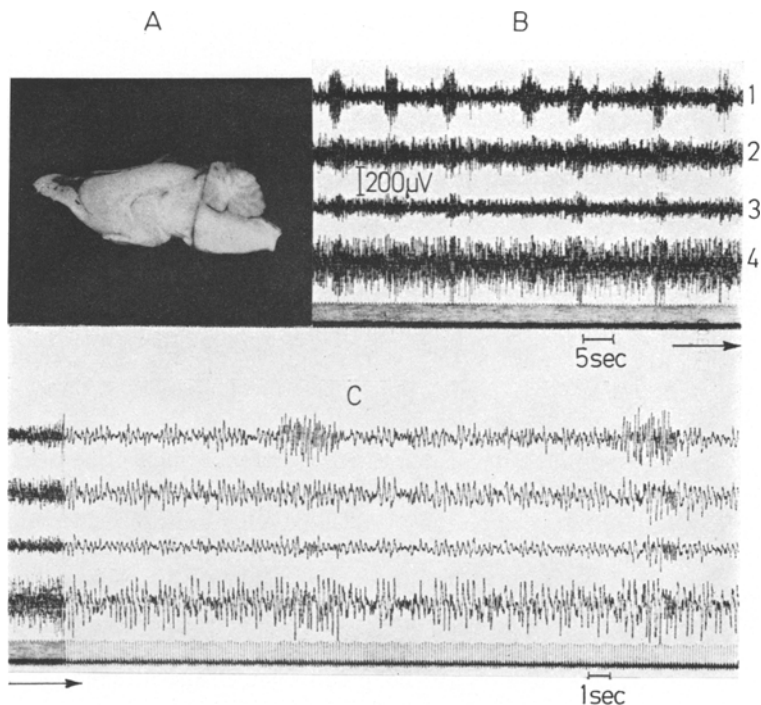


Abb. 1 A—C. Bioelektrische Aktivität der „cerveau isolé“-Präparation des Rattengehirnes — Ratte 261. A Schnitt des fixierten Gehirnes. B und C Typisches Muster der bioelektrischen Aktivität mit zwei verschiedenen Papiergeschwindigkeiten. Ableitungen. 1. frontozentral re.; 2. zentroparietal re.; 3. parietooccipital re.; 4. HC dorsalis re. (unipolar). Untere Kurve EKG

Papiergeschwindigkeit (Abb. 3 D), ist es festzustellen, daß diese Verlängerung auf eine Entladung von höher gespannten steilen Wellen zurückzuführen ist, die unmittelbar oder kurz (1—2 sec) nach den Spindeln entsteht (Abb. 3 B, D). Diese Entladungen bestehen in den ersten 1—2 sec aus 5—8 CPS-Wellen mit einem Anschwellen der Amplitude bis 500 µV; danach zeigt sich eine beachtliche Konstanz der Amplitude mit gleichzeitiger Verlangsamung der Frequenz. Die Entladungen dauern 10 bis 20 sec und scheinen auf die vorderen corticalen Gebiete beschränkt zu sein. Diese Entladungen hören meist mit einem raschen Abschwellen der Amplitude auf (Abb. 3 C): nur selten ist ein plötzliches Ende der Aktivität zu beobachten. Die danach folgenden Strecken der Grundaktivität weisen noch das Muster der deutlichen Wirkung des Alkaloids auf, nämlich die starke Überlagerung von schnellen Aktivitäten. Eine Veränderung der Grundaktivität, etwa eine Abflachung des Bildes nach der Entladung,

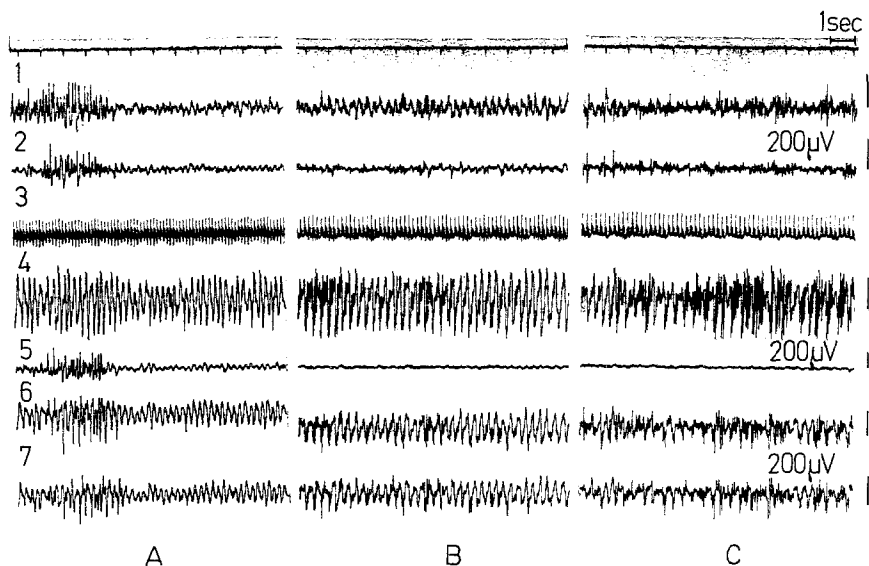


Abb. 2A—C. Einfluß von Harmin auf die bioelektrische Aktivität der „cerveau isolé“-Präparation des Rattengehirnes — Ratte 152. A vor Harmin Verabreichung; B 15 min nach Harmin — gesamte Dosierung 40 mg/kg i.p.; C 25 min nach Harmin — gesamte Dosierung 60 mg/kg i.p. Ableitungen 1. frontoparietal re.; 2. parietooccipital re.; 3. EKG; 4. HC dorsalis re. (unipolar); 5. frontal re. (unipolar); 6. parietal re. (unipolar); 7. occipital re. (unipolar). Die Empfindlichkeit in Kurve 5 wurde auf kleinere Werte eingestellt, um eine Überlappung mit den Potentialen von HC (Kurve 4) zu vermeiden

konnten wir nie beobachten. Die Spindeln und die nachfolgenden Entladungen treten intermittierend, mitunter rhythmisch (2—3/min) auf und kommen vor allem über den vorderen Hirnpunkten vor, d. h. in den Regionen, wo bei unbehandelten Tieren die Spindeln ihr Maximum aufweisen. Die Grundaktivität im Cortex besteht aus einer Mischaktivität (4—6/CPS-Wellen mit starken 20—40 CPS-Wellen-Überlagerung): im HC zeigt sich, wie bei intakten Tieren, eine starke schnelle Aktivität, die die langsamen Theta-Wellen überlagert. Über 80 mg/kg gehen die Spindeln den Entladungen nicht mehr voraus: ein rasches Anschwellen der Amplituden leitet die Entladungen ein, die jetzt bis 25 sec andauern können, und dann mit einem raschen Abschwellen der Amplitude zu enden. Infolgedessen scheinen die Entladungen wie langdauernde Spindeln aus, so daß eine Verlängerung der Rekrutierung angenommen werden darf. Auch jetzt zeigen die Entladungen ein deutliches Maximum in vorderen Hirnpunkten und ein rhythmisches Auftreten auf.

Eine generalisierte Krampfaktivität kommt zustande, wenn eine Gesamtdosierung von 100—120 mg/kg erreicht wird: in diesem Zusam-

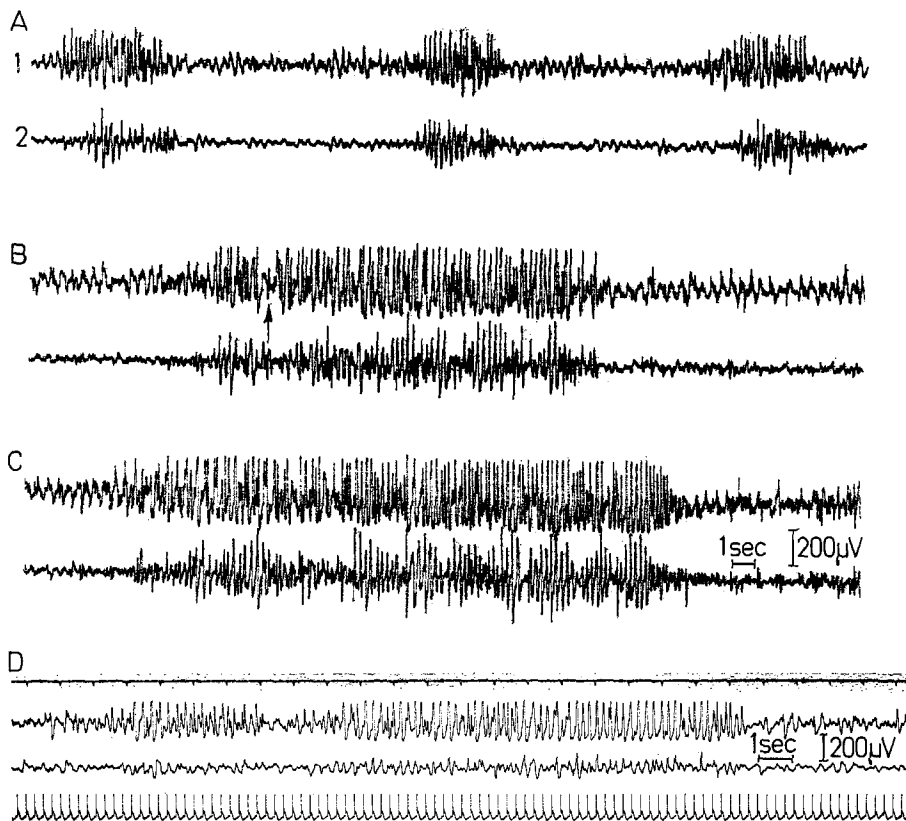


Abb. 3 A—D. Entwicklung der verlängerten Spindeln unter Wirkung von Harmin — Ratte 201. A vor Behandlung kommen in einer Strecke von ca. 30 sec drei Spindeln vor. B nach 40 mg/kg Harmin tritt im Anschluß an die Spindeln nach einer kurzen Pause (Pfeile) eine lange Entladung auf. C nach 60 mg/kg Harmin tritt eine langdauernde Entladung ohne vorangehende Spindel auf, die mit einem deutlichen Abschwellen der Amplitude endet. D weiteres Beispiel einer nach den Spindeln auftretenden langdauernden Entladung. *Ableitungen*. 1. frontoparietal re.; 2. parietooccipital re. In D Aufzeichnung des EKG

menhang scheint die Krampfschwelle in der „cerveau isolé“-Präparation niedriger als bei intakten Tieren und näher den Werten, die wir bei einmaliger Verabreichung feststellen konnten.

Diskussion

Die von uns mit einmaliger Verabreichung von Harmin beschriebenen Veränderungen der bioelektrischen Aktivität im Cortex und im HC der Ratte, nämlich eine starke Zunahme der schnellen Aktivitäten, werden

von diesen Untersuchungen bestätigt. Bei der „cerveau isolé“-Präparation wirkt Harmin wie bei intakten Tieren, was beweist, daß die caudalen Teile der *Formatio reticularis* in dieser Aktion keine entscheidende Rolle spielen. Da zwischen Spindeln und „recruiting responses“ gewisse Beziehungen bestehen (s. Buser, 1964) und da „recruiting responses“ durch Reizung in aktivierendem System gehemmt werden (Moruzzi u. Magoun, 1949), scheint eine Wirkung des Harmins auch auf die cranialen mesodiencephalen Teile dieses Systems unwahrscheinlich, indem die Spindeln, die die „cerveau isolé“-Präparation charakterisieren, keineswegs beeinflußt werden, obwohl im Cortex und im HC die typischen Auswirkungen auftreten können. Die Frequenz des ΘR im HC wird unter steigender Dosierung sowohl bei intakten (Himwich et al., 1959; Mortillaro et al., 1970) wie auch in „cerveau isolé“-Präparation langsamer, was auch gegen eine Wirkung auf die *Formatio reticularis* sprechen dürfte: einige Autoren betrachten die Frequenz des ΘR als Index der retikulären Erregung (s. Übersicht in Stumpf, 1965). Die beschriebene Verlangsamung könnte aber auch eine direkte Wirkung des Harmins entweder auf die reticulohippocampalen Verbindungen oder auf eine direkte Aktion auf den HC zurückgeführt werden.

Wenn die Dosierung des Alkaloids einen gewissen Wert erreicht hat, werden die Spindeln von Entladungen gefolgt, die immer eine enge zeitliche Beziehung zur Spindel aufweisen: Diese Beziehung ist immer erkennbar, bis, mit stärkeren Dosierungen, die Entladungen ohne vorausgehende Spindeln aber immer rhythmisch vorkommen. Diese oft bis 25 sec dauernden Entladungen werden von einem raschen Anschwellen der Amplitude eingeleitet und enden mit einem raschen Abschwellen derselben.

Die Zunahme der schnellen Aktivitäten im HC und im Cortex haben wir schon (Mortillaro et al., 1970; Mortillaro, 1971) diskutiert. Die Beziehung der Spindeln mit anschließenden und danach unabhängigen Entladungen verdient hingegen einige Betrachtungen.

Der zeitliche Zusammenhang zwischen Spindeln und Entladungen, die Lokalisation derselben, ihre Rhythmizität, das Rekrutierungs-Phänomen und das Fehlen an jeglichen Veränderungen der nachfolgenden Grundaktivität zeigen einerseits, daß sie nicht als eine hypersynchrone Entladung der corticalen Neurone im Sinne etwa einer lokalisierten Krampfaktivität gedeutet werden können, andererseits aber daß sie möglicherweise von einem Schrittmacher gesteuert werden, die eine subcorticale Herkunft haben muß. Andersen et al. (1967) vertreten die Meinung, daß Barbiturate Spindeln hauptsächlich durch die rhythmische Aktivität der thalamocorticalen Fasern ausgelöst werden: die von thalamischen Kernen zum Cortex gesendeten Impulse lösen im Cortex postsynaptische Antworten an, die mit Mikroelektroden untersucht

worden sind (Li, 1963; Nacimiento et al., 1964; Eccles, 1966): Es wird also angenommen, daß die repetitive Sequenz der corticalen Antworten (recruiting responses) im Thalamus ihre Herkunft hat und daß der Cortex auf die afferenten thalamischen Impulse mit PSPs beantwortet. Der Cortex scheint für die Entstehung der Spindeln nicht notwendig, obwohl gegenseitige Beziehungen (thalamocorticothalamische Verbindungen) eine Wirkung haben können (Niemer, 1951; Bremer, 1958; Buser, 1964; Krupp u. Monnier, 1966). Da, wie schon oben erwähnt, zwischen Spindeln und „recruiting responses“ gewisse Beziehungen bestehen, kann man die unter Harmin auftretenden langdauernden spindelähnlichen Entladungen entweder als Antwort auf die thalamischen Impulse des durch Harmin gebahnten Cortex deuten oder als Ausdruck einer vermehrten Synchronisation der thalamischen Strukturen auffassen. Corriol u. Mercier (1952), Mortillaro et al. (1970) haben zwar bewiesen, daß Harmin die Erregbarkeit des Cortex, bis zur Krampfaktivität, steigert: Unter diesen Bedingungen konnte eine starke Synchronisation zustande kommen. Die zeitliche Beziehung der Spindeln mit den Entladungen, die Lokalisation, die Rhythmizität ihres Auftretens, das Anschwellen und Abschwollen der Amplituden, das gesamte Aussehen derselben, das etwas anders ist als gruppierte Spikes oder Nach-Entladungen, und die unveränderte Grundaktivität scheinen ausreichende Hinweise, um eine von thalamischen Impulsen getriggerte corticale Rekrutierung anzunehmen. Daß die corticothalamocorticale reverberating circuits eine gewisse und vielleicht nicht untergeordnete Rolle spielen, kann und darf nicht ausgeschlossen werden (s. unten).

Es stellt sich nun die Frage, ob Harmin in diesem Zusammenhang eine direkte eigene Wirkung oder durch eine Hemmung der MAO wirkt.

Neurochemische Untersuchungen beweisen, daß Harmin und seine Derivate MAO-Hemmer sind (Udenfriend u. Weissbach, 1968; Udenfriend et al., 1958; Pletscher u. Basendorf, 1959). Gegen Holzer u. Hornykiewicz (1959) berichten kanadische Autoren (Sourkes u. Poirier, 1968; Sharman, 1966) wie auch Hassler u. Bak (1969), daß Harmin und Harmalin zwar einen Anstieg des 5-HT-Gehaltes des Gehirnes, aber keine Veränderung des Dopamins (DA) bewirkt. Ein indirekter Beweis, daß Harmin keinen Einfluß auf DA hat, wird von unseren Untersuchungen gegeben: Kadzielawa u. Widy-Tyszkiewicz (1970) haben die Wirkung von DOPA auf die bioelektrische Aktivität u. a. der „cerveau isolé“-Präparation der Katzen untersucht und festgestellt, daß DOPA die corticale Aktivität desynchronisiert. Da DOPA im Gehirn in Dopamin umgewandelt wird, scheint diese Wirkung durch einen Anstieg des DA-Gehaltes bedingt zu sein. Würde Harmin einen Anstieg des DA-Gehaltes erzeugen, so sollten wir eine ähnliche Desynchronisierung, d. h. eine Unterdrückung der Spindeln in unseren Präparationen sehen wie die

polnischen Autoren (s. auch Mantegazzini u. Glässer, 1960). Eine deutliche Zunahme des Serotonins nach Harmin scheint hingegen unbestritten: die Frage taucht auf, ob diese Veränderungen in 5-HT die beschriebenen bioelektrischen Ergebnisse erklären können. Glässer u. Mantegazzini (1960) haben die Wirkung von 5-HT und auch seine Vorstufe 5-HTP in Katzen studiert. Sie haben beobachtet, daß 5-HT die durch mesencephale Hemisektion synchronisierte Aktivität der „mitpontine-pretrigeminale“ Präparation desynchronisiert: 5-HTP hingegen akzentuiert die Synchronisation derselben Präparation. Die Autoren vermuten, daß die Wirkung des 5-HT auf die bioelektrische Aktivität abhängig ist von der Herkunft desselben. Dömer u. Longo (1962) haben die Wirkung von 5-HTP bei Kaninchen untersucht: Sie beobachteten eine Abflachung der corticalen Aktivität und eine starke schnelle Aktivität in Rhinencephalon. Es sei aber zu vermerken, daß die zahlreichen Arbeiten über 5-HT keine endgültige Klarheit gebracht haben. Neuerdings haben Ledebur u. Tissot (1966) an Kaninchen diese Problematik mit anderer Methodik studiert: lokale Injektion von 5-HTP in die synchronisierenden Strukturen von Moruzzi bewirkt ein schlafähnliches Bild: die lokale Injektion in die pontine Struktur von Jouvét desynchronisiert hingegen das Bild. Diese beiden Strukturen aber sind in unserer „cerveau isolé“-Präparation völlig von cranialen Strukturen getrennt, so daß die erwähnten Ergebnisse nicht mit unseren verglichen werden können. Jouvét (1968) hat bewiesen, daß eine Erhöhung des Serotoninspiegels im Gehirn nach Injektion seiner Vorstufe (5-HTP) zu einer Zunahme des Schlafes führt: die Destruktion des Raphe-Systems provoziert hingegen eine permanente Insomnia mit gleichzeitiger Abnahme der cerebralen 5-HT. Auch Koella u. Czieman (1966) lokalisieren den hypnogenen Wirkungsort von 5-HT in die caudalen Teile des Hirnstammes. Dies könnte ein Hinweis sein, daß ascendierende 5-HT-Verbindungen beim Auslösen des langsamen Schlafes eine vorherrschende Rolle spielen (Jouvét, 1967; s. auch Fuxe et al., 1970). Da in langsamem Schlaf Spindeln vorkommen, könnte man die Wirkung des Harmins über einen Anstieg des 5-HT deuten.

Andererseits ist es zu erwähnen, daß Harmin ein Tryptamin-Derivat ist und daß andere Tryptamin-Derivate ähnliche Veränderungen auf die bioelektrische Aktivität des Gehirnes bewirken wie Harmin — vor allem, was die schnelle Aktivität im HC anbetrifft —, so daß diese Aktion als gemeinsame Eigenschaft von einigen Indolalkylaminen angesehen werden kann (Dömer u. Longo, 1962). Über die Wirkung von Tryptamin-Derivaten haben u. a. Steiner et al. (1963) und Matthews (1961) berichtet.

Aufgrund einer Reihe von sorgfältig durchgeführten Experimenten am Hirnstamm-operierten Tieren nehmen Sourkes u. Poirier (1968) an,

daß Harmin-Derivate nicht nur in Striatum, sondern auch in anderen Strukturen ihren Effekt haben und daß sie nicht nur als MAO-Hemmer wirken.

Die neuerdings erschienene Arbeit von Kim et al. (1970) beweist, daß die Wirkung von Harmalin völlig ungeklärt ist: die Autoren haben eine Zunahme des 5-HT und des Acetylcholins festgestellt, was einen neuen Aspekt der Problematik eröffnet. Auch Lancaster et al. (1970) haben die Meinung geäußert, daß die Wirkung von Harmalin entweder durch extrastriatale monaminergische Mechanismen zu erklären sei oder durch andere, möglicherweise cholinergische Mechanismen. Dieselben Autoren aufgrund der Arbeiten von Poirier et al. (1969) und Goldstein et al. (1969) weisen auf eine gesteigerte Aktivität der cortico-thalamo-corticalen Schleife hin, die zur Aktivierung von cholinergischen Mechanismen des Striatum führen könnte.

Die kritische Bewertung der beschriebenen Ergebnisse und der angeführten Betrachtungen berechtigt zur Annahme, daß die Harminwirkung nicht nur allein als MAO-Hemmung gedeutet werden kann: es gibt eine Reihe von Argumenten, die auf eine direkte Aktion des Alkaloids hinweisen.

Literatur

- Andersen, P., Andersson, S. A., Lømo, T.: Some factors involved in the thalamic control of spontaneous barbiturate spindles. *J. Physiol. (Lond.)* **192**, 257—281 (1967).
- Beer, A. G.: Beiträge zur Pharmakologie des extrapyramidalen Systems. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* **193**, 377—407 (1939).
- Bremer, H.: Cerebral and cerebral potentials. *Physiol. Rev.* **38**, 357—388 (1958).
- Buser, P.: Thalamic influences on the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **16**, 18—26 (1964).
- Corriol, J., Mercier, J.: Etude électroencephalographique de l'harmine. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **146**, 1356—1359 (1952).
- 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).
- Eccles, J. C.: Cerebral synaptic mechanisms. In J. C. Eccles: *Brain and conscious experience*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
- Fuxe, K., Hökfelt, T., Ungerstedt, D.: Morphological and functional aspects of central monoamine Neurons. *Int. Rev. Neurobiol.* **13**, 93—127 (1970).
- Glässer, A., Mantegazzini, P.: Action of 5-Hydroxytryptamine and of 5-Hydroxytryptophan on the cortical electrical activity of the midpontine pretrigeminal preparation of the cat with and without mesencephalic Hemisection. *Arch. ital. Biol.* **98**, 351—366 (1960).
- Goldstein, M., Battista, A. F., Agnostoni, B., Nakatani, S.: Tremor production and striatal amines in monkeys. In: F. J. Gillingham and I. M. L. Donaldson (Eds.), *3rd Symposium on Parkinson's Disease*, pp. 37—40. Edinburgh: Livingstone 1969.
- 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*, pp. 29—36. Edinburgh: Livingstone 1969.

- Himwich, H. E., van Meter, W. G., Owens, H. F.: An EEG analysis of psychotomimetic drugs, pp. 329—333. In: P. B., Bradley, Deniker, P. and C. Radouco-Thomas (Eds.). Amsterdam: Elsevier 1959.
- Holzer, G., Hornykiewicz, O.: Über den Dopamin-(Hydroxytyramin)-Stoffwechsel im Gehirn der Ratte. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol.* **237**, 27—33 (1959).
- Jouvet, M.: Régulation neuro-humorale des états de sommeil. In: *Biologie und Klinik des Zentralnervensystems*, S. 103—137. Sandoz AG. Symposium 16. Oktober 1967.
- Insomnia and decrease of cerebral 5-Hydroxytryptamine after destruction of the Raphe System in the cat. *Advance Pharmacol.* **6 B**, 265—279 (1968).
- Kadzielawa, K. E., Widy-Tyszkiewicz, E.: Electroencephalographic analysis of the central action of dihydroxyphenylalanine. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **28**, 259—265 (1970).
- Kim, J. S., Hassler, R., Kurokawa, M., Bak, I. J.: Abnormal movements and rigidity induced by Harmaline in relation to striatal acetylcholine, Serotonin and Dopamine. *Exp. Neurol.* **29**, 189—200 (1970).
- Koella, W. P., Czieman, J.: Mechanism of the EEG synchronizing action of serotonin. *Amer. J. Physiol.* **211**, 926—933 (1966).
- Krupp, P., Monnier, M.: The unspecific intralaminar modulating system of the thalamus. *Int. Rev. Neurobiol.* **9**, 45—94 (1966).
- Lancaster, G., Larochelle, L., Bedard, P., Missala, K., Sourkes, T. L., Poirier, L. J.: Effect of brain lesions and of Harmaline on the dopa decarboxylase activity in the Striatum of the cat. *J. Neurol. Sci.* **11**, 265—274 (1970).
- 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 somnigènes bulbares et pontiques. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **20**, 370—381 (1966).
- Li, C. L.: Cortical intracellular synaptic potentials in response to thalamic stimulation. *J. cell. comp. Physiol.* **61**, 165—179 (1963).
- Mantegazzini, R., 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).
- Matthews, R. J.: Further studies on the neuropharmacological effects of etryptamine acetate. *Arch. int. Pharmacodyn.* **142**, 90—110 (1963).
- Mortillaro, M.: Der Einfluß von Harmin auf die bioelektrische Aktivität des Hippocampus der Ratte. *Psychopharmacologia (Berl.)* (im Druck).
- Kanig, K., Emser, W.: Der Einfluß von Harmin auf die bioelektrische Aktivität des Rattengehirns. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **213**, 327—344 (1970).
- Moruzzi, G., Magoun, H. W.: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **1**, 455—473 (1949).
- Nacimiento, A. C., Lux, H. D., Creutzfeldt, O. D.: Postsynaptische Potentiale von Nervenzellen des motorischen Cortex nach elektrischer Reizung spezifischer und unspezifischer Thalamuskern. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **281**, 152—169. (1964)
- Niemi, W. T.: Interrelationship between cortex and thalamus in spindle bursts. *Anat. Rec.* **109**, 333 (1951).
- Pletscher, A., Basendorf, 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., Bouvier, G., Bedard, P., Boucher, R., Larochelle, L., Olivier, A., Singh, P.: Essai sur les circuits neuronaux impliqués dans le tremblement postural et l'hypokinésie. *Arch. Neurol. (Chic.)* **120**, 15—40 (1969).

- 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).
- Sharman, D. F.: zit. nach T. L. Sourkes u. L. J. Poirier. In: Serotonin und Dopamin in the extrapyramidal system. *Advanc. Pharmacol.* **6 A** 335—346 (1968).
- Sourkes, T. L., Poirier, L. J.: Serotonin and Dopamine in the extrapyramidal system. *Advanc. Pharmacol.* **6 A**, 335—346 (1968).
- Steiner, W. G., Pscheidt, G. R., Costa, E., Himwich, H. E.: 5-Ethyltryptamine (etryptamine). An EEG, behavioral and neurochemical analysis. *Psychopharmacologia (Berl.)* **4**, 354—366 (1963).
- Stumpf, C. H.: Drug action on the electrical activity of the Hippocampus. *Int. Rev. Neurobiol.* **8**, 77—139 (1965).
- Tappeiner, H., Neuner, A.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac. **35**, 69 (1895); zit. nach A. G. Beer 1939.
- 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 reservible inhibitors of monoamine oxidase harmaline and related compounds. *Biochem. Pharmacol.* **1**, 160—165 (1958).
- Villeneuve, A., Sourkes, T. S.: Metabolism of harmaline and harmine in the rat. *Rev. canad. Biol.* **25**, 231—239 (1966).

Dr. M. Mortillaro
Univ.-Nervenklinik
BRD-665 Homburg (Saar)
Deutschland