

Aus der Neuroklinik der Universität Erlangen-Nürnberg; Direktor: Professor Dr. F. Flügel

Modifikationen pharmakogen hervorgerufener exogen psychotischer Zustandsbilder durch methansulfonsaures Dihydroergotamin

Von K. A. Flügel und R. Stoerger

Ausgehend von den von Bauer (1964) beschriebenen Erfahrungen, daß unter der Behandlung mit Phenothiazinen und den meisten Antidepressiva — besonders bei älteren Menschen — passager auftretende amentuell-delirante Zustandsbilder durch perorale Vorbehandlung mit Dihydroergotamin (DHE) verhindert werden können und auch mit den zentralen anticholinergischen Substanzen WH 4849 und Sandoz ID 22 hervorgerufene Delirien abzuschwächen bzw. aufzuheben sind, versuchten wir zu klären, ob und inwieweit DHE eine blockierende Wirkung auch gegen andere psychotogene Substanzen, die differente psychopathologische Bilder bewirken, erkennen läßt.

Unsere Untersuchungen befassen sich mit der zentral anticholinergisch wirksamen Substanz Ditrán und LSD-25. Beide Substanzen wurden zunächst in verschiedener Dosierung ohne Vorbehandlung mit DHE iv. verabreicht. In einem weiteren Versuchsgang wurden die Untersuchungen in entsprechender Dosierung nach 7-tägiger peroraler Vorbehandlung mit DHE in einer Tagesdosis von 9 mg wiederholt. Schließlich wurden Versuche mit Ditrán und LSD-25 nach Vorbehandlung mit 2 mg DHE im. 1 h vor Versuchsbeginn durchgeführt. Die Dosierung des Ditrán erstreckte sich von 0,5 bis 7,5 mg, die des LSD-25 von 0,1 bis 0,15 mg. Während des gesamten Ablaufes der Versuche wurde das Elektroencephalogramm kontinuierlich registriert. Zur testpsychologischen Erfassung der Konzentrationsleistung wählten wir den Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2-Test nach Brickenkamp) in der von Hartung, Bente u. Schneewind (1964) beschriebenen Modifikation, bei welcher der durch mehrfache Wiederholung des Tests auftretende übungsbedingte Leistungszuwachs durch mehrfache Testung vor Versuchsbeginn antizipiert wurde.

Ergebnisse

Das bei niedriger Dosierung von Ditrán (0,5—1,0 mg) auftretende nur geringgradig ausgeprägte amentuelle Syndrom ließ sich durch Vorbehandlung mit DHE aufheben. Bei höheren Dosen von Ditrán (7,5 mg iv.) kam es relativ schnell nach einem nur wenige Minuten anhaltenden amentuell-deliranten Durchgangssyndrom zu einer hochgradigen Bewußtseinsstörung mit einer ängstlich agitierten Komponente. Nach etwa 4 h zeigte sich rückläufig ein dem anfänglichen Durchgangssyndrom entsprechendes Bild von typisch deli-

rantem Gepräge. Nach 16 h waren noch immer neben koordinativen Störungen deutliche Fluktuationen der Bewußtseinslage erkennbar. Erst nach 36 h war es zu einer kompletten Rückbildung der mnestischen Störungen gekommen. Nach Vorbehandlung mit DHE zeigten sich bei gleicher Dosierung deutliche Unterschiede in Ausprägung und Ablauf der pharmakogenen Psychose. Es fand sich eine leichte Verzögerung in der Ausbildung des amentuell-deliranten Syndroms. Darüber hinaus kam es nicht zu einer weiteren Senkung der Bewußtseinslage. Im Gegensatz zu dem Verlauf nach alleiniger Ditrán-Gabe bildete sich das Delir rascher zurück und war nach 16 h bereits völlig abgeklungen. Das testpsychologische Profil korrespondierte in beiden Versuchen mit der klinisch-phänomenologischen Verlaufsdynamik (Abb. 1). Im EEG zeigten sich den klinischen und leistungspsychologischen Befunden analoge Verlaufsbesonderheiten. Im Ditrán-Versuch ohne DHE kam es in typischer Weise bereits während der Injektion zu einer diskontinuierlichen Dissolution der Grundaktivität. Nach 16 h ließ die Grundtätigkeit noch immer keine kontinuierliche Reorganisation erkennen. Wurde Ditrán nach Vorbehandlung mit DHE gegeben, so verhielt sich der a-

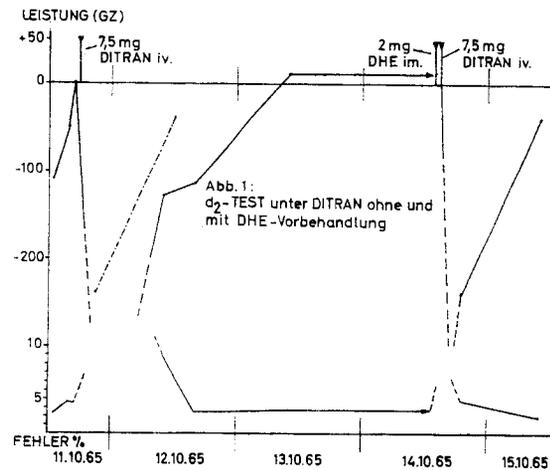
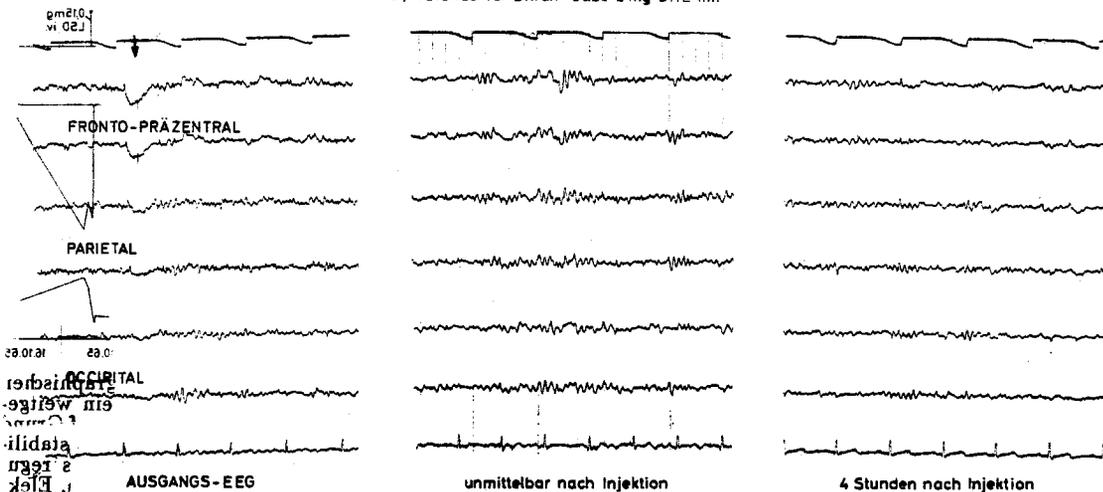
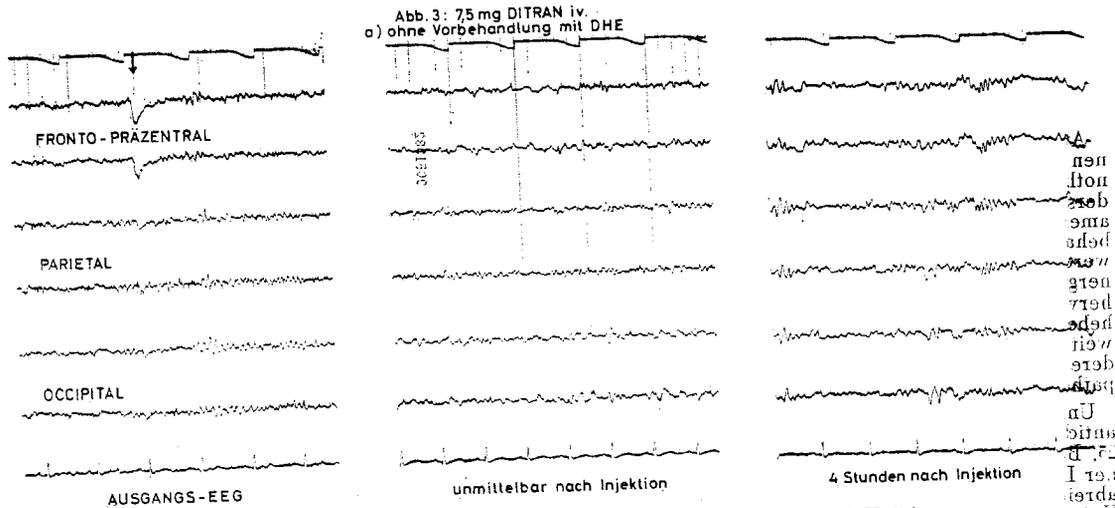


Abb. 2: 7,5 mg DITRAN iv.
b) 1 Stunde vor Ditrán-Gabe 2 mg DHE im.





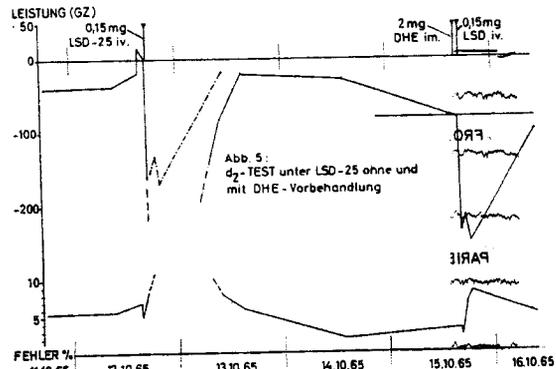
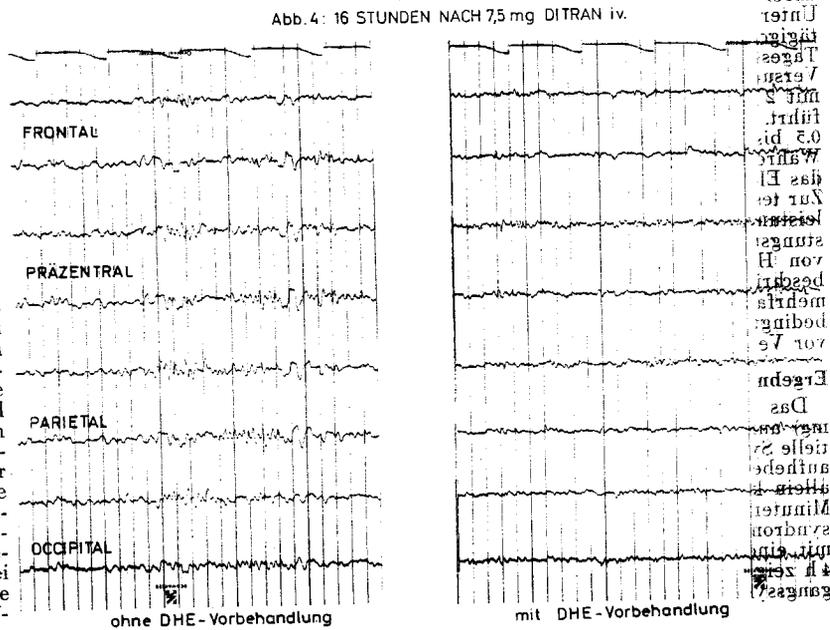
Grundrhythmus wesentlich stabiler, die Vigilanzverminderung überschritt kaum das Stadium der anterioren Grundrhythmusverlagerung und zeigte eine wesentlich rascher einsetzende Rückbildungstendenz zum Ausgangsniveau (Abb. 2, 3, 4).

Die durch LSD-25 in einer Dosierung von 100–150 μ hervorgerufenen Zustandsbilder waren bei unseren Probanden charakterisiert durch Veränderungen der Bewußtseinslage, des Denkens und der Affektivität und wiesen typische Trugwahrnehmungen auf, wie sie als Effekte dieser Substanz eingehend beschrieben worden sind. Im Gegensatz zu den Bewußtseinsveränderungen in der Ditrans-Psychose war die Orientierung zwar weitgehend erhalten, die Zuwendung und Fixierbarkeit jedoch deutlich reduziert. Bei Vorgabe von DHE war die Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und des konzentrativen Leistungsvermögens deutlich vermindert.

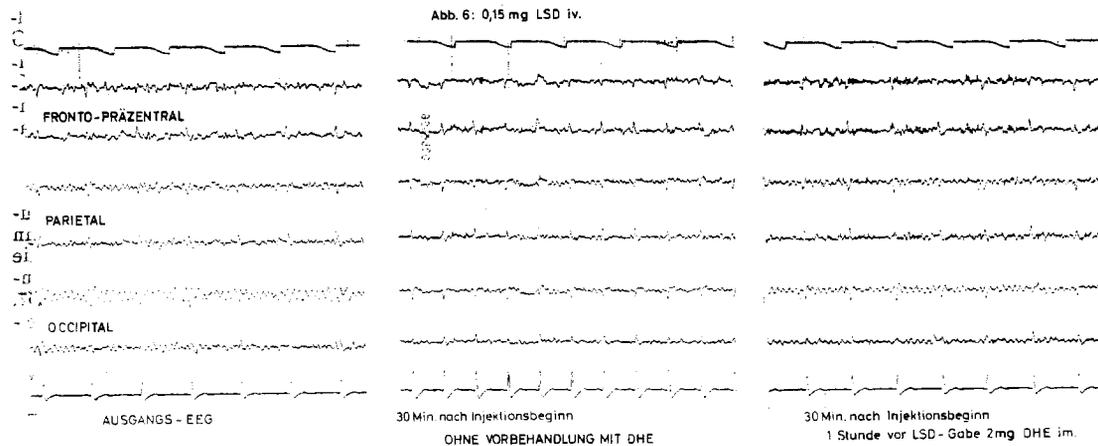
Infolge der geringeren Labilität des Vigilanzniveaus trat die Tendenz zum Abgleiten in traumatische Erlebnisweisen deutlich zurück. Auch die unter LSD-25 allein initial auftretenden zentral-vegetativen Reizsymptome sympathicotonen Charakters waren bei Prämedikation mit DHE erheblich vermindert. Diese durch DHE bewirkte Modifikation konnte durch die Ergebnisse der testpsychologischen Untersuchungen bestätigt werden (Abb. 5). Die EEG-Veränderungen nach LSD-Gabe bestanden in einer leichten Frequenzzunahme des Grundrhythmus, streckenweiser Abflachung und geringer Zunahme von niederamplitudigen schnellen Wellen. Nach Vorbehandlung mit DHE zeigte sich über den fronto-präzentralen Hirnabschnitten eine stark vermehrte Ausprägung von sehr schnellen Wellen mit 30/sec Frequenz bei gleichzeitig relativ stabilem Verhalten des occipitalen α -Grundrhythmus (Abb. 6).

Zusammenfassung

Unsere Untersuchungen haben ergeben, daß sowohl durch mehrtägige perorale als auch einmalige intramuskuläre Prämedikation von DHE pharmakogene Psychosen durch Ditrans und LSD-25 in Ausprägung und Verlauf abgeschwächt wurden. Die klinischen,



testpsychologischen und elektroencephalographischen Befunde zeigen in ihrer Verlaufsdynamik ein weitgehend kongruierendes Verhalten. Man wird auf Grund der erhobenen Befunde daher dem DHE einen stabilisierenden Einfluß auf die den corticalen Tonus regulierenden Funktionssysteme zusprechen können. Elek-



troencephalographisch äußert sich dieser Effekt in einer Abschirmung des α -Rhythmus, die möglicherweise nicht nur bei vigilanzsenkenden, sondern auch bei desynchronisierenden Vorgängen wirksam wird. In dieser vigilanzstabilisierenden Wirksamkeit könnte das gleichsinnige Verhalten des DHE gegenüber pharmakologisch so differenten Stoffen wie Ditran und LSD-25 eine Erklärung finden.

Summary

Modifications of Drug-Induced Exogenous Psychoses by Methane-Sulfonic Acidic Dihydroergotamine

Our investigations have shown that several days of oral premedication as well as a single intramuscular application of dihydroergotamine (DHE) diminishes the degree and duration of psychotic disturbances induced by Ditran or LSD-25. The dynamics of these clinical changes are reflected in psychological and electroencephalographic findings. On the basis of these results, DHE can be claimed to stabilise the systems

maintaining cortical tone. Electroencephalographically, this effect manifests itself as a protective action on α -rhythm, which may become effective not only in processes associated with lowering of vigilance, but also with desynchronisation. This action which can be interpreted as a stabilisation of the level of vigilance might be considered the common denominator of the interaction of DHE with such different drugs as Ditran and LSD-25

Literatur

- [1] Bauer, A., *Arzneim.-Forsch.* 14, 518-520 (1964)
- [2] Bente, D., Hartung, H. u. M.-L., Penning, J., *Arzneim.-Forsch.* 14, 513-518 (1964)
- [3] Bente, D., Itil, T. u. Schmid, E. E., *Psychiat. Neurol. (Basel)* 135, Nr. 4-5 (1958)
- [4] Flügel, F. u. Itil, T., *Psychopharmacologia* 3, 79-98 (1962)
- [5] Leuner, H., *Die experimentelle Psychose*, Springer 1962
- [6] Medina, L. J. u. Abood, L. G., *J. Neuropsychiatr. I.* 1 (1959)

Ansch. d. Verf.: Dr. K. A. Flügel und Dr. R. Stoerger, Universitäts-Nervenklinik, 852 Erlangen, Schwabachanlage 10

Aus dem Department of Psychiatry at the Missouri Institute of Psychiatry, University of Missouri, School of Medicine, St. Louis, Mo. (U.S.A.)

Klinische Untersuchungen und quantitative EEG-Daten bei experimentellen Psychosen*)

Von T. Itil und M. Fink

Die klinisch-experimentellen Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß unter den sogenannten Psychodysleptica (Delay) auf Grund der Unterschiede der chemischen Konstitution und der Verschiedenheit der Angriffspunkte hauptsächlich zwei Gruppen klassifiziert werden (Cerletti et al. 1963, Rajotte 1964, a. b.). Zur ersten Gruppe gehören psychomimetisch wirksame Indol-Derivate, die bei gesunden Versuchspersonen neben abnormen psychischen Verhaltensweisen keine nennenswerten Bewußtseinsveränderungen hervorrufen. Die bekanntesten Repräsentanten sind LSD-25, Mescaline, Psilocybin und Tryptamin-Derivate. Zu der zweiten Kategorie gehören solche, die neben psychopathologischen Veränderungen signifikante Bewußtseinsstörungen verschiedenen Grades erzeugen. Hierzu rechnet man verschiedene anticholinergisch wirkende Halluzinogene wie Atropin, Scopolamin, Ditran (Lakeside), Hexamid (Nordmark), AHR 376 (Robins), WH 4849 (Bayer) usw. Klinisch-psychologische Untersuchungen ergaben, daß die Substanzen beider Gruppen, vor allem in niedrigen Dosen, auch psychopathologisch einwandfrei zu unterscheiden sind (Hollister et al. 1960; Leuner 1961, 1962; Lebovits et al. 1960, 1962; Wilsson u. Shagass 1964). Während die halluzinogenen Drogen, welche das Bewußtsein nicht verändern, mehr „schizophrenieartige“ Bilder verursachen, erzeugen be-

wußtseinsbeeinträchtigende halluzinogene Anticholinergica bei denselben Versuchspersonen mehr exogene (toxische) psychotische Syndrome (Bonhoeffer) mit delirant-amenteller Symptomatik. Diese klinischen Beobachtungen sind in den letzten Jahren durch experimentell-psychologische und neuro-physiologische Untersuchungen bestätigt worden (Flügel u. Itil 1962; Itil 1965). Das Ziel unserer jetzigen Studie ist festzustellen, wieweit unterschiedlich wirkende halluzinogene Substanzen quantitativ-elektroencephalographisch differenziert werden können.

Material und Methode

Die Untersuchungen führten wir an einem Krankengut von 20 Patienten (3 psychoneurotische, 16 chronisch-schizophrene, 1 Alkoholiker, 14 Frauen und 6 Männer; Durchschnittsalter 40,7 Jahre) durch. Als halluzinogene Drogen verabreichten wir LSD-25 (0,5-1 μ /kg für Frauen, 1-2 μ /kg für Männer) und Ditran[®] (0,05 mg/kg) in 5 min iv. Die Untersuchungen wurden im EEG-Labor durchgeführt. Außer dem EEG registrierten wir gleichzeitig EKG, EMG und Augenbewegungen. Der Blutdruck war unter ständiger Kontrolle. Die Ableitungen von rechts-occipital zum Ohr wurden durch einen elektronischen Frequenzanalysator analysiert. Die psychopathologischen Veränderungen hielten wir an Hand eines von uns herausgearbeiteten „MIP-rating-scale“ (Itil-Keskiner) 30 min, 60 min und 3 h nach Injektion fest. Zusätzlich haben die Patienten den Bender-Gestalt-Test, den Teppichmuster-Test und einen Test im Figurenmalen durchlaufen.

Ergebnisse

Nach Verabreichung von LSD-25 zeigten besonders die Patienten, die vor der Injektion keine ausgeprägten Halluzinationen und Wahnphänomene hatten, in verschiedenem Grade die bekannten LSD-Symptome wie illusionäres Verkennen, optische und manchmal

* Supported by USPH-MH 11380 and USPHM-MH 11381 and also in part by the Psychiatric Research Foundation of Missouri.