

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien  
(Vorstand: Prof. Dr. F. BRÜCKE)

## Reserpinwirkung auf das Kaninchen-EEG

Von

S. SAILER und CH. STUMPF

Mit 2 Textabbildungen

*(Eingegangen am 18. Januar 1957)*

Obwohl Reserpin zur Gruppe jener Rauwolfia-Alkaloide gehört, die vorwiegend zentrale Wirkungen entfalten (BEIN), ist seine Wirkung auf das Elektrencephalogramm (EEG) keineswegs geklärt. Vielmehr existieren bezüglich dieser Wirkung in der Literatur widersprechende Angaben: Einerseits wurde berichtet, daß Reserpin weder am Menschen (MONROE u. a.; HAFKENSCHIEL u. a.; COLOMBATI u. BENASSI), noch an normalen oder epileptischen Affen (SCHNEIDER u. EARL; CHUSID u. a.) sicher nachweisbare Veränderungen der elektrischen Spontanaktivität des Gehirns bewirkt; andererseits beschreiben HESS, sowie FLÜGEL u. BENTE eine eindeutige Zunahme langsamer Potentiale im EEG des Menschen unter Reserpintherapie und schließlich berichten RINALDI u. HIMWICH (1955a u. b), daß das Kaninchen-EEG nach Reserpinverabreichung alle Charakteristica einer „arousal reaction“ zeigt. Die letztgenannte Beobachtung wird im wesentlichen auch von GANGLOFF u. MONNIER bestätigt. Ähnlich widersprechende Angaben finden sich bezüglich der Beeinflußbarkeit verschiedener Reizeffekte durch Reserpin: KING KILLAM u. KILLAM finden, daß Reserpin an der Katze selbst in einer Dosierung von 100mg/kg keinen Einfluß auf die durch elektrische Reizung ausgelöste „arousal“ und „recruiting response“ ausübt und übereinstimmend damit bewirkt Reserpin nach BARRACLOUGH auch an Ratten keine Veränderung der Reizschwelle im Mittelhirn für die Auslösung einer „arousal reaction“. Demgegenüber berichten GANGLOFF u. MONNIER, daß Reserpin an Kaninchen die Reizschwelle im Cortex und Diencephalon deutlich erhöht und außerdem die durch niederfrequente Reizung der ponto-bulbären Substantia reticularis im Thalamus und im Cortex ausgelösten Spitzenentladungen dämpft.

Auf Grund der oben angeführten Befunde erschien es uns daher interessant, die Reserpinwirkung auf das Kaninchen-EEG neuerlich zu untersuchen. Über die hierbei erhaltenen Ergebnisse wird in der vorliegenden Arbeit berichtet.

### Methodik

Die Versuche wurden an 24 wachen, nicht curarisierten Kaninchen im Gewicht von 1,8—2,3 kg durchgeführt. Die Freilegung des Schädeldaches zur Fixierung der Elektroden erfolgte nach vorheriger reichlicher Infiltration der Kopfhaut mit 2%iger Novocainlösung ohne Adrenalinzusatz. Das Elektrocorticogramm (ECG) wurde nach der von MONNIER u. LAUE angegebenen stereotaktischen Methode abgeleitet und mit Hilfe eines direktschreibenden 8 Kanal-Elektroencephalographen, Marke Schwarzer, Type E 502, registriert. Die Elektroden waren extradural über der Area praecentralis granularis, parietalis und striata (Nomenklatur nach ROSE) lokalisiert; die Ableitung erfolgte bipolar. Über nähere Einzelheiten der Methode siehe MONNIER u. LAUE, sowie BRÜCKE u. a.

In 5 Versuchen wurde das Mittelhirn in der Höhe der Mitte der vorderen Vierhügel durchtrennt. Zu diesem Zweck wurden Trepanlöcher (Durchmesser: 7 mm) median unmittelbar vor der Sutura lambdoidea unter Schonung der Dura angelegt und diese erst unmittelbar vor der Durchtrennung aufgeschnitten. Die Kontrolle der Lage und des Ausmaßes der Durchtrennung erfolgte am formol-fixierten Gehirn durch makroskopische Inspektion.

Reserpin wurde in Anlehnung an die Vorschrift von TRIPOD u. MEIER durch Ascorbinsäurezusatz gelöst; in der verwendeten Lösung betrug die Reserpin-Konzentration 0,1% und die Ascorbinsäure-Konzentration 1%. In allen Versuchen wurde eine einheitliche Dosis von 2 mg/kg i.v. verabreicht. Außerdem wurden die Wechselwirkungen zwischen Reserpin einerseits und 1-Phenyl-2-methylamino-propan („Pervitin“, „Methylamphetamin“), Mescaline\* und Lysergsäurediäthylamid\* (LSD) andererseits untersucht. Auch diese Substanzen wurden i. v. injiziert.

### Ergebnisse

#### *1. ECG-Veränderungen innerhalb kurzer Zeit nach der Reserpininjektion*

Unmittelbar nach der Reserpininjektion (2 mg/kg) waren in keinem Versuch irgendwelche ECG-Veränderungen zu erkennen. Nach einer verschiedenen langen Latenzzeit, die 30—75 min betrug, zeigten sich im ECG Perioden, während derer alle Charakteristica einer „arousal reaction“ nachweisbar waren (praecentral niedrige, hochfrequente Tätigkeit bei gleichzeitigem Fehlen der Spindeln und langsamen Frequenzen, parietal 4—6 Hz Rhythmus); zwischen diesen Perioden war das ECG völlig normal. Ebenso wie die Latenzzeit variierte auch die Häufigkeit und die Dauer dieser Perioden — meist einige Sekunden — von Versuch zu Versuch. In keinem Versuch und zu keinem Zeitpunkt nach der Reserpininjektion war das ECG ununterbrochen aktiviert.

In Abb. 1 sind zwei ECG-Ausschnitte eines Versuches einander gegenüber gestellt, und zwar zeigt der linke Teil (A) der Abbildung das normale Ruhe-ECG, der rechte Teil (B) eine der vielen in diesem Versuch auftretenden Aktivierungsperioden 80 min nach 2 mg/kg Reserpin. Die in Abb. 1 B gezeigte Aktivierungsperiode hat eine Dauer von etwa 6 sec.

\* Wir danken Herrn Prof. Dr. F. KUFFNER (II. Chemisches Institut der Universität Wien) für die Überlassung der verwendeten Mescalinnengen. Der Sandoz A.G., Basel, danken wir für die Bereitstellung von Lysergsäurediäthylamid.

Selbstverständlich können derartige Perioden auch am nichtvorbehandelten Tier auftreten. Unter den gegebenen Versuchsbedingungen (ruhiger Raum, weitgehendes Fernhalten von irgendwelchen äußeren Reizen) waren sie jedoch äußerst selten und meistens — wie auch in dem in Abb. 1 wiedergegebenen Versuch — überhaupt nicht nachweisbar.

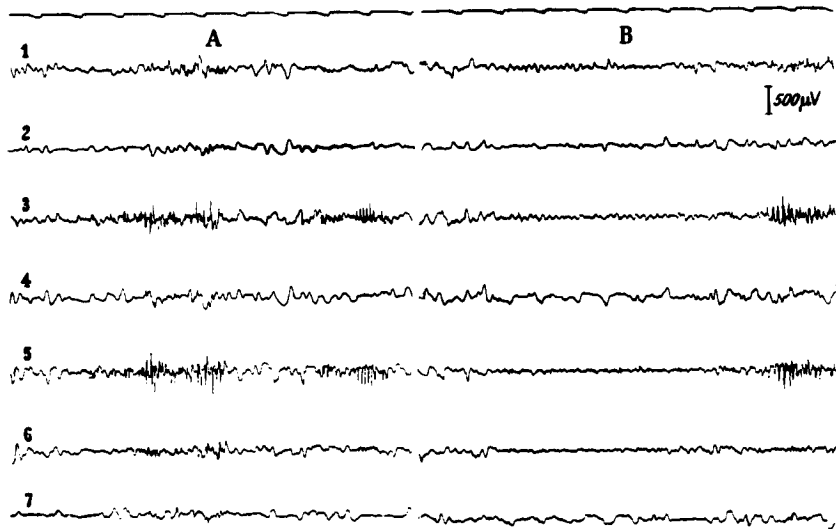


Abb. 1. Kaninchen-ECG. Ableitungen (von oben nach unten): (1) Links präcentral — parietal, (2) links parietal — Striata, (3) rechts präcentral — parietal, (4) rechts parietal — Striata, (5) präcentral links — rechts, (6) parietal links — rechts, (7) Striata links — rechts. Zeitschreibung: 1 sec. A: Normales Ruhe-ECG. B: 90 min nach 2 mg kg Reserpin i.v.

Die beschriebenen Erscheinungen blieben etwa 1—2 Std lang unverändert bestehen; später schien die Dauer und insbesondere auch die Häufigkeit der Aktivierungsperioden wieder abzunehmen.

Wenn im ECG häufige Aktivierungsperioden auftraten, war gelegentlich auch eine Überempfindlichkeit der Tiere gegenüber verschiedenen äußeren Reizen zu beobachten. So zeigte sich z. B. oft, daß schwache akustische Reize (Händeklatschen), die vor der Reserpininjektion völlig wirkungslos waren, zu dieser Zeit eine kurzdauernde „arousal reaction“ auslösten.

Da das Auftreten von Aktivierungsperioden unter der Reserpinwirkung eine periodenweise Erregung des ascendierenden retikulären Systems vermuten läßt, wurde an 5 Kaninchen das Mittelhirn in der Höhe der vorderen Vierhügel teils vor der Reserpininjektion, teils nach Eintritt der Reserpinwirkung durchtrennt. Diese Versuche zeigten, daß die Mittelhirndurchtrennung in der angegebenen Höhe das Zustandekommen von Aktivierungsperioden unter Reserpin vollständig verhindert.

Wurde die Durchtrennung nach dem Eintritt der Reserpinwirkung durchgeführt, so zeigte das ECG zunächst, in gleicher Weise wie bei nichtvorbehandelten Kontrolltieren, einen völlig flachen Kurvenverlauf; etwa  $\frac{1}{2}$  Std später war jedoch das ECG, ebenso wie bei nichtvorbehandelten Kontrolltieren, durch eine langsame, hohe Aktivität mit reichlicher frontaler Spindeltätigkeit gekennzeichnet.

### *2. ECG-Veränderungen 4—7 Std nach der Reserpininjektion*

Da wir in den oben mitgeteilten Versuchen den Eindruck gewonnen hatten, daß das ECG einige Stunden nach der Reserpininjektion eher Normalisierungserscheinungen zeigt, andererseits aber die am Verhalten der Tiere erkennbare Reserpinwirkung eher noch im Zunehmen begriffen, zumindest aber maximal ausgeprägt ist, haben wir in einer weiteren Versuchsserie Reserpin 4—7 Std vor Versuchsbeginn injiziert. Die Tiere lagen nach dieser Zeit völlig teilnahmslos mit geschlossenen Augen in Seitenlage in ihren Käfigen, konnten jedoch durch äußere Reize ohne weiteres „erweckt“ werden. Von allen in dieser Versuchsserie verwendeten Tieren war 1—2 Wochen vorher ein normales Ruhe-ECG abgeleitet worden, um eventuelle reserpinbedingte Veränderungen eindeutig erkennen zu können.

In den meisten Versuchen zeigte das ECG 4—7 Std nach der Reserpininjektion keinerlei Unterschiede gegenüber dem normalen Kontroll-ECG. Insbesondere waren zu diesem Zeitpunkt niemals spontane Aktivierungsperioden wie zu einem früheren Zeitpunkt zu beobachten. Hingegen fiel in einigen Versuchen eine Abnahme oder sogar ein weitgehendes Fehlen der frontalen Spindeltätigkeit auf, ohne daß jedoch gleichzeitig hohe Frequenzen nachgewiesen werden konnten. Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß die Verminderung der Spindeltätigkeit unter Reserpin absolut kein konstantes Symptom darstellt.

Durch verschiedene äußere Reize konnte eine „arousal reaction“ in gleicher Weise wie im Kontrollversuch ausgelöst werden. Eine Überempfindlichkeit der Tiere gegenüber äußeren Reizen wie zu einem früheren Zeitpunkt konnten wir niemals beobachten.

### *3. Wechselwirkungen zwischen Reserpin einerseits und Pervitin, Mescaline und LSD andererseits*

Diese Versuche wurden in der Weise durchgeführt, daß zunächst Pervitin, Mescaline oder LSD allein in einer wirksamen Dosierung i.v. verabreicht und einige Tage später die gleichen Dosen dieser Substanzen am gleichen Tier, jedoch 4—7 Std nach 2 mg/kg Reserpin, ebenfalls wieder i.v. gegeben wurden. Auf diese Weise konnten miteinander vergleichbare ECG-Kurven erhalten werden.

a) *Reserpin* — *Pervitin*. Pervitin bewirkte in einer Dosierung von 20–30 mg/kg eine anhaltende „arousal reaction“; die frontale Spindeltätigkeit war hierbei jedoch nicht immer vollständig unterdrückt. Auf nähere Einzelheiten soll hier nicht näher eingegangen werden, da das völlig gleichartige Amphetamin-EEG von anderen Autoren bereits ausführlich beschrieben worden ist (BRADLEY u. ELKES; ELKES u. a.; HIEBEL u. a.; RINALDI u. HIMWICH, 1955 b).

Nach Vorbehandlung mit Reserpin verursachte die gleiche Pervitin-Dosis im wesentlichen die gleichen ECG-Veränderungen wie am nicht-vorbehandelten Tier.

b) *Reserpin* — *Mescaline*. Übereinstimmend mit den Befunden von RINALDI u. HIMWICH (1955 c) bewirkte Mescaline auch in unseren Versuchen eine anhaltende

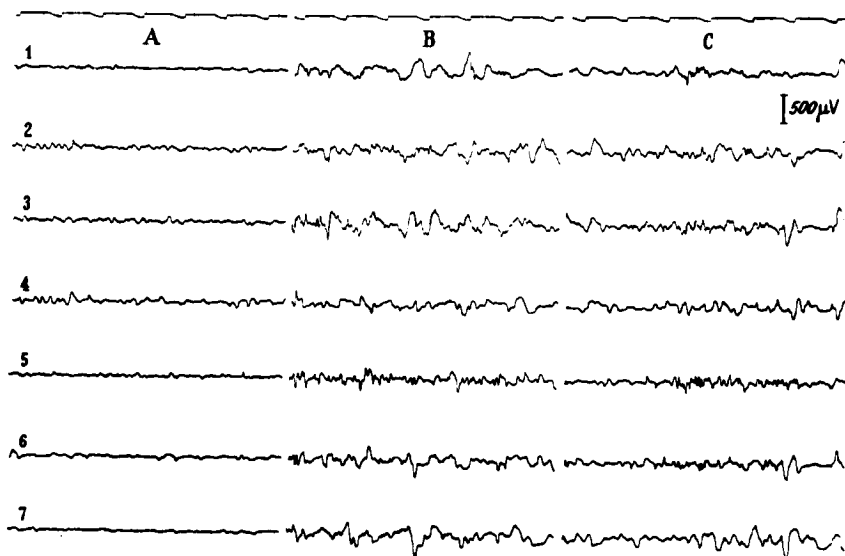


Abb. 2. Kaninchen-EEG. Ableitungen und Zeitschreibung wie in Abb. 1. A: ECG nach 30  $\mu$ /kg LSD i.v. B: Effekt einer gleich großen LSD Dosis nach Reserpinvorbehandlung (2 mg/kg Reserpin i.v. 5 Std vor LSD). C: ECG nach Verabreichung von weiteren 30  $\mu$ /kg LSD i.v.

„arousal reaction“, und zwar zeigte das ECG nach 30–45 mg/kg Mescaline annähernd die gleichen Veränderungen wie nach 20–30 mg/kg Pervitin.

Nach Vorbehandlung mit Reserpin waren 30–45 mg/kg Mescaline praktisch wirkungslos; das ECG zeigte keinerlei Veränderungen, und in den präzentralen Ableitungen waren keine Desynchronisierungserscheinungen zu erkennen. Selbst die zusätzliche Verabreichung einer gleichen Mescaline-Dosis (insgesamt: 60–90 mg/kg) bewirkte keine sicher nachweisbaren ECG-Veränderungen; nur vereinzelt waren kurzdauernde Aktivierungsperioden zu erkennen. Gelegentlich konnten wir die Beobachtung machen, daß Mescaline dann zum Auftreten von frontalen Spindeln führte, wenn diese unter der Reserpinwirkung verschwunden oder zumindest stark reduziert waren.

c) *Reserpin — LSD*. 30  $\gamma$ /kg LSD verursachten eine generelle Verflachung der ECG-Kurven. Auch die LSD-Wirkung wurde von BRADLEY, sowie von BRADLEY u. ELKES, ELKES u. a. und RINALDI u. HIMWICH (1955 c) so eingehend beschrieben, daß hier auf die Wiedergabe von Einzelheiten verzichtet werden kann.

Nach Vorbehandlung mit Reserpin waren 30  $\gamma$ /kg LSD praktisch wirkungslos. Zusätzliche Verabreichung von 20—30  $\gamma$ /kg LSD führten in einigen Versuchen zu einer Verflachung der Kurven, immer waren jedoch 50—60  $\gamma$ /kg LSD nach Reserpin schwächer wirksam als 30  $\gamma$ /kg LSD am nichtvorbehandelten Tier.

In Abb. 2 ist ein Versuch, in dem die Wechselwirkung zwischen Reserpin und LSD untersucht wurde, wiedergegeben. Die Gegenüberstellung dieser Abbildung zeigt den Effekt von 30  $\gamma$ /kg LSD vor (A) und nach Reserpin (B), sowie den Effekt von zusätzlich gegebenen 30  $\gamma$ /kg LSD nach Reserpin (C). Die Verflachung der Kurven nach 60  $\gamma$ /kg LSD war auch in diesem Versuch nicht annähernd so stark ausgeprägt wie nach 30  $\gamma$ /kg LSD am nichtvorbehandelten Tier.

### Diskussion

Unsere Versuche haben gezeigt, daß Reserpin (2 mg/kg i.v.) unmittelbar nach der Injektion das ECG völlig unbeeinflusst läßt, während nach einer Latenzzeit von 30—75 min deutliche Anzeichen einer Aktivierung im Sinne einer „arousal reaction“ auftreten. Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit den von RINALDI u. HIMWICH (1955 a u. b), sowie von GANGLOFF u. MONNIER an der gleichen Tierart erhobenen Versuchsergebnissen. Die von RINALDI u. HIMWICH (1955 a u. b) vertretene Ansicht, daß Reserpin zu dieser Zeit eine Erregung des ascendierenden retikulären Systems bewirke und die angeführten ECG-Veränderungen auf diese Wirkung zurückzuführen seien, konnten wir dadurch bestätigen, daß nach Mittelhirndurchtrennung in der Höhe der vorderen Vierhügel Reserpin nicht mehr imstande ist, Aktivierungserscheinungen im ECG hervorzurufen. Diese Wirkung erklärt auch die ebenfalls bereits von RINALDI u. HIMWICH (1955 a u. b) beschriebene Überempfindlichkeit der mit Reserpin vorbehandelten Tiere gegenüber schwachen äußeren Reizen, die nach Reserpinvorbehandlung viel häufiger zu einer „arousal reaction“ führen als am normalen Tier.

Wir glauben jedoch, daß alle diese ECG-Veränderungen nur als initiale Symptome der Reserpinwirkung zu bezeichnen sind, da das ECG in unseren Versuchen 4—7 Std nach der Reserpininjektion niemals irgendwelche Anzeichen einer Aktivierung durch das ascendierende retikuläre System zeigte. Zu diesem späten Zeitpunkt nach der Reserpininjektion läßt sich das ECG nicht mit Sicherheit von einem normalen ECG unterscheiden, auch dann nicht, wenn ein normales Kontroll-ECG des gleichen Tieres zum Vergleich vorliegt. Die reduzierte Spindeltätigkeit

ist — wie bereits erwähnt — kein konstantes Symptom. Zur gleichen Zeit hat jedoch die am Verhalten der Tiere erkennbare Reserpinwirkung ihr Maximum erreicht.

Bemerkenswert erscheint uns nun die Tatsache, daß zu diesem Zeitpunkt, auch bei scheinbar völlig normaler bioelektrischer Tätigkeit des Cortex, Pervitin, Mescaline und LSD unterschiedliche Wirkungen auf das ECG entfalten. Gemeinsam ist diesen drei Substanzen, daß sie am nicht-vorbehandelten Tier das ECG im Sinne einer Amplitudenabnahme und Frequenzzunahme in den frontalen Ableitungen verändern. Wie insbesondere BRADLEY u. ELKES, ELKES u. a. und BRADLEY zeigen konnten, kommt jedoch sicherlich die Wirkung von Amphetamin (das dem Pervitin chemisch sehr nahe steht) auf prinzipiell andere Weise zustande als die LSD-Wirkung: Die Amphetaminwirkung wird — wie auch HIEBEL u. a. zeigen konnten — durch Mittelhirndurchtrennung (*cerveau isolé*) aufgehoben, während tiefere Durchtrennungen die Amphetaminwirkung unbeeinflusst lassen; andererseits ist LSD nicht nur am *cerveau isolé*, sondern auch am *encéphale isolé* unwirksam. Die genannten Autoren folgern daraus, daß Amphetamin, nicht aber LSD, seine Wirkung auf das EEG durch eine Erregung des ascendierenden retikulären Systems ausübt und diese Wirkung daher mit Recht als „arousal reaction“ bezeichnet werden kann. Andererseits weist auch PURPURA darauf hin, daß die durch LSD ausgelösten EEG-Veränderungen nicht als „arousal reaction“ bezeichnet werden dürfen, da sie nicht durch eine primäre Erregung des ascendierenden retikulären Systems zustande kommen. Über Mescaline sind unseres Wissens keine derartigen Untersuchungen durchgeführt worden, doch sprechen Untersuchungen von RINALDI u. HIMWICH (1955c) dafür, daß Mescaline und LSD zumindest ähnlich wirken; nach diesen Autoren vermag nämlich  $\alpha$ -4-Piperidyl-benzhydrol („Frenquel“) die durch Mescaline und LSD ausgelösten EEG-Veränderungen zu normalisieren, nicht aber jene EEG-Veränderungen, die durch Amphetamin, Diisopropylfluorophosphat und  $\alpha$ -2-Piperidyl-benzhydrol („Meratran“) verursacht sind.

Nach unseren Untersuchungen verhindert nun eine Reserpin-Vorbehandlung die Mescaline- und LSD-Wirkung, nicht aber die Pervitinwirkung. Es darf daraus wohl der Schluß gezogen werden, daß Reserpin eine Erregung des ascendierenden retikulären Systems nicht zu dämpfen vermag, wie ja auch zu jeder Zeit nach der Reserpinzufuhr eine „arousal reaction“ durch äußere Reize ausgelöst werden kann. Es ist daher auch anzunehmen, daß sich der Antagonismus zwischen Reserpin einerseits und Mescaline und LSD andererseits an anderen Angriffspunkten im ZNS abspielt. Möglicherweise spielt zumindest bei dem Antagonismus zwischen Reserpin und LSD die von BRODIE u. a. und PLETSCHER u. a. nachgewiesene Serotonin freisetzende Wirkung von Reserpin eine Rolle.

### Zusammenfassung

Nach Verabreichung von 2 mg/kg Reserpin i.v. zeigt das Kaninchen-ECG nach einer Latenzzeit von 30—75 min deutliche Anzeichen einer Aktivierung durch das ascendierende retikuläre System. Diese Aktivierungserscheinungen können durch Mittelhirndurchtrennungen in der Höhe der vorderen Vierhügel aufgehoben werden. 4—7 Std nach der Reserpinzufuhr zeigt das ECG keine sicher nachweisbaren Veränderungen, nur gelegentlich ist die Spindeltätigkeit reduziert. Zu diesem Zeitpunkt entfaltet Pervitin seine normale Wirkung auf das ECG, nicht aber Mescaline und LSD. Die Wirkung dieser beiden Substanzen wird durch Reserpinvorbehandlung aufgehoben.

### Literatur

- BARRACLOUGH, CH. A.: *Federat. Proc.* **14**, 9 (1955). — BEIN, H. J.: *Pharmacol. Rev.* **8**, 435 (1956). — BRADLEY, P. B.: *III. Internat. EEG Congress* 1953, p. 21. — BRADLEY, P. B., and J. ELKES: *J. of Physiol.* **120**, 13 P (1953). — BRODIE, B. B., A. PLETSCHER and P. A. SHORE: *Science (Lancaster, Pa.)* **122**, 968 (1955). — BRÜCKE, F., H. PETSCHER, S. SAILER u. CH. STUMPF: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **229**, 408 (1956). — CHUSID, J. G., L. M. KOPELOFF and N. KOPELOFF: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **88**, 276 (1955). — COLOMBATI, S., u. P. BENASSI: *Gazz. med. ital., Torino* **114**, 4 (1955); (zit. bei H. J. BEIN). — ELKES, J., C. ELKES and P. B. BRADLEY: *J. Ment. Sci.* **100**, 125 (1954). — FLÜGEL, F., u. D. BENTE: *Dtsch. med. Wschr.* **1956**, 81, 2071. — GANGLOFF, H., u. M. MONNIER: *Experientia (Basel)* **11**, 404 (1955). — HAFKENSCHIEL, J. H., A. M. SELLERS, G. A. KING and M. W. THORNER: *Ann. New York Acad. Sci.* **61**, 78 (1955). — HESS, R.: *II. Serpasil Symposium, Zürich*, 4. 3. 1955. *Schweiz. med. Wschr.* **1955**, 85, 442. — HIEBEL, G., M. BONVALLET, P. HUVE et P. DELL: *Sem. hôp. Paris* **30**, 1880 (1954). — KING KILLAM, E., u. K. F. KILLAM: *J. Pharmacol. a. Exper. Ther.* **116**, 35 (1956). — MONNIER, M., u. H. LAUE: *Helvet. physiol. Acta* **11**, 73 (1953). — MONROE, R. R., R. G. HEATH, W. A. MICKLE and W. MILLER: *Ann. New York Acad. Sci.* **61**, 56 (1955). — PLETSCHER, A., P. A. SHORE and B. B. BRODIE: *J. Pharmacol. a. Exper. Ther.* **116**, 84 (1956). — PURPURA, D. P.: *Arch. Neurol. Psychiatr.* **75**, 132 (1956). — RINALDI, F., and H. E. HIMWICH: *Ann. New York Acad. Sci.* **61**, 27 (1955 a). — *Dis. Nerv. Syst.* **16**, 133 (1955 b). — *Science (Lancaster, Pa.)* **122**, 198 (1955 c). — ROSE, M.: *J. Psychol.* **43**, 353 (1931). — SCHNEIDER, J. A., and A. E. EARL: *Federat. Proc.* **13**, 130 (1954). — TRIPOD, J., u. R. MEIER: *Arch. internat. pharmacodynamie* **97**, 251 (1954).

Dr. S. SAILER, Pharmakologisches Institut der Universität,  
Wien IX./Österr., Währingerstr. 13a