

Aus der Physiologischen Abteilung des Max-Planck-Instituts für Hirnforschung,
Göttingen

Über die Wirkung von Lysergsäurediäthylamid auf fokale Krampfpotentiale der Hirnrinde des Kaninchens*

Von
KATHE WINKEL

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 2. Mai 1958)

Einleitung

Das Lysergsäurediäthylamid (*LSD 25*) hat Interesse gefunden als ein Stoff für „Modellpsychosen“, ähnlich wie schon andere Substanzen. Es sei z. B. an das Meskalin erinnert. In diesem Zusammenhang ist auch über einige EEG-Untersuchungen berichtet worden. Als Kriterien für die Wirkung von Lysergsäurediäthylamid auf das EEG wurden in erster Linie die hirnelektrischen Spontanschwankungen und in geringerem Ausmaße auch die Aktionsströme auf Sinnesreiz benutzt.

So ist mitgeteilt worden, daß die Spontanschwankungen Änderungen erfahren. Sie werden in ihrer Aufeinanderfolge regelmäßiger und erfahren eine Frequenzsteigerung mit Amplitudenerniedrigung (RINALDI u. HIMWICH 1955, ROUBÍČEK u. SRNEC 1955, BRADLEY, ELKES u. ELKES 1953). SCHWARZ (1956) fand aber bei intraventrikulärer Verabreichung von LSD gelegentlich träge Wellen im EEG. BRADLEY u. HANCE (1956) stellten nach intraventrikulärer Injektion von LSD 25 (100—200 γ bei der Katze) große Wellen (4—7/sec) mit Schwankungen in der Amplitude fest. Sie beobachteten bei intraventrikulärer Injektion eine andere Wirkung als bei Applikation auf anderem Wege. PASSOUANT (1956) beschrieb bei Katzen nach i. m. Gabe von 50—200 γ /kg Körpergewicht ein streckenweise plötzliches Auftreten großer, sinusförmiger Wellen (3—4/sec) auf der Rinde, ähnlich den Wellen, die man im tiefen Schlaf sieht. Die langsamen Wellen erschienen auch im Hypothalamus, im Corpus mamillare und im Septum. Die bioelektrische Aktivität des Hippocampus soll wenig verändert sein. Über Aktionsstromänderungen auf Sinnesreize unter LSD-Wirkung ist weniger bekannt. (Hinweise finden sich in den Arbeiten von EVARTS u. Mitarb. 1955, ROVETTA 1955, MARAZZI u. HART 1955, PURPURA u. Mitarb. 1956.)

* Als Vortrag gehalten auf der 23. Tagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft im Juni 1957 in Münster/Westf.

Unsere eigenen Untersuchungen über die Wirkung des LSD 25 haben sich auch mit den Spontanschwankungen und den Aktionsströmen auf Sinnesreiz beschäftigt. Dabei konnten wir hinsichtlich Veränderungen der Spontanschwankungen nach i.v. Applikation nichts Wesentliches feststellen, was über das aus dem Schrifttum Bekannte hinausgeht. Darüber und auch bezüglich der Aktionsströme finden sich weiter unten einige wenige Hinweise. Das wesentliche Ergebnis unserer Untersuchungen gegenüber dem Schrifttum war das Verhalten fokaler Krampfstrom-einzelabläufe (Strychnin-spikes) unter LSD 25. Darum stellen wir diese Frage in den Vordergrund der vorliegenden Mitteilung.

Methodik

Die Untersuchungen wurden an 22 Angorakaninchen durchgeführt.

Zum Studium des Verhaltens der *fokalen Krampfströme* wurde eine modifizierte Hess-Elektrode benutzt. Eine der Ableite-Elektroden war dabei (nach JUNG u. KORNMÜLLER) als Kanüle ausgebildet. Es konnte so am ungeöffneten Kaninchenschädel ein Strychnin-Focus gesetzt werden. Diese Kanüle, die mit Ausnahme ihrer Spitze durch einen Emaillelack isoliert war, wurde gleichzeitig auch zur Ableitung benutzt. Diese Hess-Elektrode wurde mit den blanken Spitzen ihrer Kanüle und ihrer Nadelelektroden in die Hirnrinde gesetzt. Wenn nach der Injektion einer schwachen Strychnin-Lösung Strychnin-spikes auftraten, wurde nach längerer Kontrollableitung LSD 25¹ in Dosen von 20–40 γ /kg Körpergewicht i.v. injiziert.

In einer anderen Versuchsreihe wurde die Wirkung von LSD 25 nach i.v. Gabe auf die *Aktionsströme* der Area striata *auf Augenbelichtung* geprüft, und zwar unter physiologischen Verhältnissen, d. h. also ohne Setzen eines Strychnin-Focus. Die Ableitung der Hirnströme erfolgte dann mit Hilfe von Schraubenelektroden, die in den Schädelknochen über der Area striata eingeschraubt waren.

Außerdem wurde der Effekt von LSD 25, nachdem es lokal auf die Hirnrinde zur Wirkung gebracht worden war, untersucht. Dabei wurde ein Blättchen von Filtrierpapier, das mit einer LSD-Lösung (1 cm³ = 100 γ LSD) getränkt war, auf die freiliegende Hirnrinde gelegt, und zwar im Bereich der Area striata. Auch hier wurden die Aktionsströme auf Augenbelichtung geprüft.

Alle Registrierungen wurden mit einem Schwarzer-Elektrencephalographen vorgenommen.

Ergebnisse

Das wesentliche Ergebnis dieser Untersuchung, nämlich das Verhalten der Krampfstrom-einzelabläufe (Strychnin-spikes) nach i.v. Gabe von LSD, soll anhand der Abb. 1 dargestellt werden. Sie zeigt Ausschnitte aus einer Registrierung von der Area striata eines Kaninchens. Mit Hilfe einer Kanülenelektrode war die Ableitestelle strychninisiert worden, und die Ableitungen erfolgten mit derselben Elektrode.

In den Kontrollableitungen vor der LSD-Gabe wurde anhaltend ein Bild beobachtet, wie es a der Abb. 1 erkennen läßt. Meist sieht man zwei Strychnin-spikes in einer Gruppe, selten sind es drei oder vier spikes in

¹ Für die Überlassung des Präparates LSD 25 möchte ich der Sandoz AG., Nürnberg, auch hier meinen besten Dank sagen.

einer Gruppe. Diese Kontrollableitung zeigt außerdem träge Potentialschwankungen, die teils als Spontanschwankungen und teils als Nach-

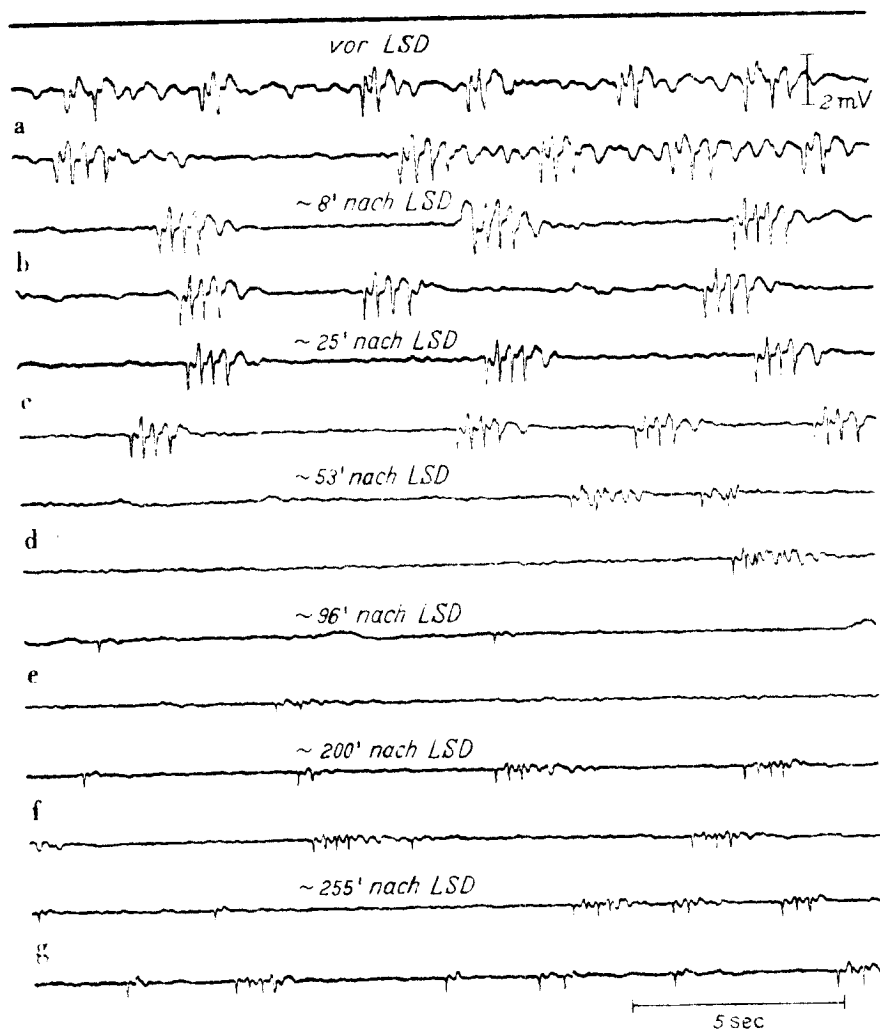


Abb. 1. Unipolare Ableitungen von einem Strychninfocus der Area striata eines Kaninchens. *a-g* Je zwei kurz aufeinander folgende Registrierungen vor (*a*) und zu verschiedenen Zeiten nach (*b-g*) Injektion von LSD. Näheres im Text

potentiale der Krampfstrom-einzelabläufe (KSE) anzusprechen sind. Nachdem eine Kontrollableitung längere Zeit ein gleichbleibendes Bild ergeben hatte, wurden 32 μ /kg Körpergewicht LSD i.v. injiziert.

Die Streifen *b* wurden 8 min nach der Injektion von LSD registriert. Die Krampfstrom-einzelabläufe (KSE) sind jetzt vorwiegend in Gruppen zu vier und fünf zu sehen. Die Aufeinanderfolge der KSE innerhalb einer solchen Gruppe ist beschleunigt. Die Nachpotentiale sind in ihrer Frequenz erniedrigt, d. h. also, die Abläufe einer Gruppe von KSE sind im ganzen frequenter geworden. Die spontanen trägen Wellen vor oder im Anschluß an eine KSE-Gruppe traten nicht mehr auf. Sie sind bei der Registrierung von *b*, aber auch bei allen folgenden Ableitungen verschwunden. Die Aufeinanderfolge der KSE-Gruppen ist vielleicht auf *b* etwas gesteigert, doch läßt sich diese Aussage nicht mit Sicherheit machen.

Abb. 1 zeigt auf *c* Ableitungen, die ungefähr 25 min nach der LSD-Gabe registriert wurden. Die Frequenz der KSE innerhalb einer Gruppe ist jetzt noch etwas mehr angestiegen bei gleichzeitiger Abnahme der Amplitudenhöhe. Im weiteren Verlauf nimmt die Amplitudengröße sehr stark ab (*d* der Abb. 1, das ungefähr 53 min nach der LSD-Injektion abgeleitet wurde). Die Frequenz der KSE innerhalb einer Krampfstromgruppe vermindert sich wieder. Die Anzahl der KSE innerhalb einer Gruppe nimmt ab, und die Pausen zwischen den Krampfstromgruppen werden größer.

Die längste Zeit des Versuches wurde ein Bild beobachtet, wie es *e* der Abb. 1 zeigt. Diese Registrierungen wurden 96 min nach der LSD-Gabe vorgenommen. Es traten jetzt nur noch ganz vereinzelt KSE auf. Diese sind von sehr kleiner Amplitude und bilden keine Gruppen mehr. Dieses Bild hat sich in den folgenden 100 min der Ableitung kaum verändert.

3 Std und 22 min nach der Injektion von LSD steigerte sich die Aufeinanderfolge der KSE wieder. Die KSE traten nun wieder in Gruppen auf. Ihre Amplitude blieb aber klein. Ein Beispiel für diesen Befund zeigt *f* der Abb. 1. Die Gruppenbildung nahm in der Folge wieder zu, und die Amplituden der Potentialschwankungen wurden auch etwas größer, wie aus den Streifen *g* zu erschen ist. Diese Registrierungen wurden 4 Std und 15 min nach der LSD-Gabe vorgenommen. 4½ Std nach der Injektion wurde dieser Versuch beendet.

Eine durch *mechanische Reizung* hervorgerufene Folge von KSE verhält sich nach LSD-Gabe ebenso wie Strychnin-spikes. Nach Setzen der Hess-Elektrode in das Gebiet der Area striata beobachteten wir eine Folge von KSE (bedingt durch das Setzen der Elektrode), die auch nach 50 min noch unverändert blieb. Nach i. v. Verabreichung von LSD veränderte sich das Bild in der gleichen Weise, wie es hier von Strychnin-spikes beschrieben wurde.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde der Einfluß von LSD auf die Aktionsströme der Area striata auf *Augenbelichtung* geprüft, und zwar sowohl nach i. v. Gabe (30–35 γ LSD/kg Körpergewicht) als auch nach

lokaler Applikation (Lösung: $1 \text{ cm}^3 = 100 \gamma \text{ LSD}$). Die Beobachtungen, die wir bei diesen Untersuchungen machen konnten, lassen keine klaren Ergebnisse erkennen. Die Befunde waren nicht einheitlich, oder aber sie waren bis jetzt so, daß sie sich bei einer kritischen Beurteilung nicht sicher auf das LSD beziehen lassen.

Besprechung

Aus unseren Beobachtungen über das Verhalten der fokalen Strychnin-spikes auf LSD möchten wir folgern, daß es nach einem Stadium einer Frequenzzunahme und einer Amplitudenabnahme zu einem Verschwinden der Strychnin-spikes kommt. Wenn, wie in dem hier abgebildeten Versuch, zu einem späteren Zeitpunkt das Bild der Kontrollableitung (vor der LSD-Gabe) nicht wieder ganz erreicht wird, so darf das nicht überraschen. Zu dem Zeitpunkt nach der Injektion des LSD, an dem wir unseren Versuch abgebrochen haben, war die Wirkung des LSD wohl noch nicht abgeklungen. SMORTO u. Mitarb. (1955) berichten, daß sich bei oralen Gaben von LSD beim Menschen die somatische und psychische Wirkung innerhalb von zwei Stunden einstellt und erst nach 12—16 Std wieder verschwindet. Nach Untersuchungen von SOLMS (1956) setzt die LSD-Wirkung beim Menschen etwa $\frac{1}{2}$ Std nach Medikation ein und hält bei einer Dosis von 25—100 γ peroral oder i.v. 4—8 Std an. Nach BOYD (1955) wird LSD nach 3 Std zu 70% durch die Galle in den Darmtrakt ausgeschieden. STOLL u. Mitarb. (1955) und LANZ u. Mitarb. (1955) stellten einen schnellen Abbau von LSD im Blut und Gewebe fest. Wir finden also ein Persistieren der Wirkung des Stoffes auf das Gehirn.

Da wir verständlicherweise nicht nachstrychninisiert haben, nimmt die Tätigkeit des Strychninfocus nach langer Versuchsdauer ab. Wohl auch darum wird das Ausgangsbild 5—6 Std nach LSD-Gabe, d. h. zu dem Zeitpunkt, an dem wir unsere Versuche in der Regel abgebrochen haben, nicht vollständig wieder erreicht; oft treten die spikes in dieser Zeit überhaupt nicht mehr in Erscheinung.

Bei der LSD-Wirkung auf die Strychnin-spikes haben wir ein Stadium der Frequenzerhöhung unterschieden von einem nachfolgenden Stadium, das durch ein Verschwinden der Strychnin-spikes gekennzeichnet ist. Die Frequenzzunahme beruht wohl sicher nicht auf einer zunehmenden Strychninwirkung. Wir haben nämlich nach der Strychninisation immer erst abgewartet, bis sich eine regelmäßige Folge von spikes eingestellt hatte. Erst dann wurde LSD verabreicht.

Gleiche LSD-Dosen rufen nicht immer beide der genannten Stadien hervor. Das Stadium der Frequenzsteigerung kann übersprungen werden, und es kann sich also gleich ohne Frequenzzunahme eine Abnahme bzw. ein Verschwinden der Strychnin-spikes zeigen.

Der hier beschriebene Hauptbefund gleicht phänomenologisch weitgehend der Wirkung einer *Hyperkapnie* auf fokale Krampfstromeinzelabläufe (KORNMÜLLER u. NOELL 1944). Das ist vielleicht von Interesse, wenn wir auch zur Zeit keinen kausalen Zusammenhang erkennen können.

Es würde im Rahmen dieser Arbeit zu weit führen, in der Besprechung auf die zahlreichen klinischen Arbeiten einzugehen, die über die LSD-Wirkung handeln. Erwähnt sei eine Untersuchung von DE CARO (1956). Patienten mit leichten schizophrenen Erkrankungen und mit normalem EEG wurde 100–150 γ LSD subcutan gespritzt. Der α -Rhythmus nahm nach 10–15 min an Amplitude ab. Nach 40 min überwog die β -Aktivität. Das EEG soll schließlich so aussehen wie im „on-Effekt“ bei Augenöffnen. SCHWARZ, SEM-JACOBSEN u. PETERSEN (1956) fanden einmal bei Kranken aus dem Formenkreis der Epilepsie, daß Meskalin und LSD eine beruhigende Wirkung auf Krampfpotentialherde tieferer Rindenschichten ausüben, zum anderen aber bei einem Epileptiker eine Aktivierung eines Doppelfocus in der Tiefe des Temporallappens (siehe auch SEM-JACOBSEN 1956). Im anschließenden Literaturverzeichnis sind weitere Arbeiten über die Wirkung von LSD angeführt.

Zusammenfassung

In einer Untersuchung an 22 Kaninchen wurde die Wirkung von Lysergsäurediäthylamid (LSD) nach i.v. Gabe auf fokal ausgelöste Strychnin-spikes (Krampfstromeinzelabläufe) geprüft. Diese Strychnin-spikes erfuhren durch LSD erst eine Frequenzzunahme und eine Amplitudenabnahme und verschwanden schließlich, um nach längerer Versuchsdauer eventuell wieder in Erscheinung zu treten. Demnach bewirkt LSD eine Abnahme einer fokalen Krampfbereitschaft.

Literatur

- BOYD, E.: Proceedings of the round table on lysergic acid diethylamide and mescaline in experimental psychiatry. Held at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Atlantic City, New Jersey, May 12, 1955. Edit. by Louis Cholden. New York and London: Grune & Stratton, 1956. — BRADLEY, P. B., C. ELKES and J. ELKES: On some effects of lysergic acid diethylamide (LSD 25) in normal volunteers. *J. Physiol. (Lond.)* **121**, 50 P (1953). — BRADLEY, P. B., and J. ELKES: The effects of some drugs on the electrical activity of the brain. *Brain* **80**, 77 (1957). — BRADLEY, P. B., and A. J. HANCE: The effects of intraventricular injections of drugs on the electrical activity of the brain of the conscious cat. *EEG Clin. Neurophysiol.* **8**, 699 (1956). — DE CARO, D.: Modificazioni elettroencefalografiche provocate dalla LSD nell'uomo. *Acta neurol. (Napoli)* **11**, 144 (1956). — EVARTS, E. V., W. LANDAU, W. FREYGANG jr. and W. H. MARSHALL: Some effects of lysergic acid diethylamide and bufotenine on electrical activity in the cat's visual system. *Amer. J. Physiol.* **182**, 594 (1955). — GADDUM, J. H.: Recent work on 5-hydroxytryptamine and lysergic acid derivatives. 20. Internat. Physiologen-Kongress, Brüssel 1956. — HOCH, P. H.: The production and alleviation of mental abnormalities by drugs. 20. Internat. Physiologen-Kongress, Brüssel 1956. — JUNG, R., u. A. E. KORNMÜLLER: Eine Methodik der Ableitung lokalisierter Potentialschwankungen aus subcorticalen Hirngebieten. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **109**, 1 (1938). — KORNMÜLLER, A. E., u. W. NOELL: Über den Einfluß der Kohlen-säurespannung auf bioelektrische Hirnrindenphänomene. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **247**, 660 (1944). — LANZ, U., A. CERLETTI u. E. ROTHLIN: Über die Verteilung des

Lysergsäurediäthylamids im Organismus. *Helvet. physiol. pharmacol. Acta* **13**, 207 (1955). — MARAZZI, A. S., and E. ROSS HART: Relationship of hallucinogens to adrenergic cerebral neurohumors. *Science* **121**, 365 (1955). — PASSOUANT, P., TH. PASSOUANT-FONTAINE and J. CADILHAC: The action of LSD 25 on the behaviour and on the cortical and rhinencephalic rhythms of the chronic cat. *EEG Clin. Neurophysiol.* **8**, 702 (1956). — PURPURA, D. P., and D. CALLAN: Electrophysiological analysis of psychogenic drug action. I. Effect of LSD on specific afferent systems in the cat. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* **75**, 122 (1956). — PURPURA, D. P., and D. CALLAN: Electrophysiological analysis of psychogenic drug action. II. General nature of lysergic acid diethylamide (LSD) action on central synapses. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* **75**, 132 (1956). — RINALDI, F., and H. E. HIMWICH: Frenkel corrects certain cerebral electrographic changes. *Science* **122**, 198 (1955). — ROTHLIN, E., A. CERLETTI, H. KONZETT, W. R. SCHALCH u. M. TAESCHLER: Zentrale vegetative LSD-Effekte. *Experientia (Basel)* **12**, 154 (1956). — ROUBÍČEK, J., and J. SRNEC: Experimental psychosis caused by LSD. *Čas. Lék. česk.* **1955**, 189 (Tschech.). — ROVETTA, P.: Effect of mescaline and LSD on evoked responses especially on the optic system of the cat. *EEG Clin. Neurophysiol.* **8**, 15 (1956). — SCHWARZ, B. E., C. W. SEM-JACOBSEN and M. C. PETERSEN: Effects of mescaline, LSD-25 and adrenochrome on depth electrograms in man. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* **75**, 579 (1956). — SCHWARZ, B. E., K. G. WAKIM, R. G. BICKFORD and F. R. LICHTENHELD: Behavioral and electroencephalographic effects of hallucinogenic drugs. Changes in cats on intraventricular injection. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* **75**, 83 (1956). — SEM-JACOBSEN, C. W.: Depth electrographic studies of the activity in the human brain and the effect of some drugs (including mescaline, LSD 25 and chlorpromazine). *EEG Clin. Neurophysiol.* **8**, 717 (1956). — SMORTO, G., F. CORRAO u. M. PAGANO: Sulle modificazioni psicopatologiche indotte dall'acido lisergico (diethylamide). *Il Pisani* **69**, 39 (1955). — SOLMS, H.: Chemische Struktur und Psychose bei Lysergsäurederivaten. *Sitz.-Ber. S.-W.-Deutsche Neurologen u. Psychiatr., Baden-Baden 1956*, *Zbl. Neurol. u. Psychiat.* **137**, 137 (1956). — STOLL, A., E. ROTHLIN, J. RUTSCHMANN u. W. R. SCHALCH: Distribution and fate of ¹⁴C-labeled acid diethylamide (LSD 25) in the animal body. *Experientia (Basel)* **11**, 396 (1955).

Dr. KÄTHE WINKEL, Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Göttingen,
Bunsenstraße 10