

LSD 1073

*Aus dem physiologischen Institut der Universität Basel
(Direktor: Prof. M. Monnier)*

Wirkungen zentral stimulierender Pharmaka
auf die elektrische Aktivität der Netzhaut
und des corticalen Sehzentrums

von

Theodor Koller, Basel

Buchdruckerei Fritz Frei, Horgen

Aus dem physiologischen Institut der Universität Basel
(Direktor: Prof. M. Monnier)

Wirkungen zentral stimulierender Pharmaka
auf die elektrische Aktivität der Netzhaut
und des corticalen Sehzentrums

von

Theodor Koller, Basel

Buchdruckerei Fritz Frei, Horgen

Meinen lieben Eltern
und
meiner lieben Marlene
gewidmet

I. Einführung *

Die psychotropen Substanzen öffnen uns auf dem Gebiet der Elektrophysiologie neue Wege zur Erforschung cerebraler Vorgänge. Durch Vergleich der pharmakabedingten Empfindungen beim Mensch und der Verhaltensänderungen beim Tier mit den elektrophysiologischen Befunden hofft man, gewissen psychischen Reaktionen eindeutige elektro-encephalographische Kurvenbilder zuordnen und die Wirkungsmechanismen zentraler Stimulantien klären zu können.

In der vorliegenden Arbeit analysieren wir die Änderungen des durch photische Reizung der Netzhaut ausgelösten Elektoretinogramms (ERG) und des Elektrogramms des corticalen Sehzentrumms (ECG) durch zentral wirkende Reizstoffe. Wir beschränken uns auf eine qualitative und quantitative Beschreibung der registrierten Kurven, da unsere Ergebnisse psychophysiologische Folgerungen und Deutungen noch nicht zulassen.

Für unsere Untersuchungen haben wir folgende Pharmaka ausgewählt: Dopa (Dioxyphenylalanin), das cholinähnliche Physostigmin, die Halluzinogene LSD (Lysergsäurediäthylamid) und Cocain, die adrenergischen Psychotonika Amphetamin und Coffein sowie Coramin als Vertreter der Analeptika.

* Herrn Prof. M. Monnier, Direktor des physiologischen Institutes, Basel, Herrn Dr. E. Bider und Herrn Dr. P. Krupp, Assistenten des physiologischen Institutes, spreche ich meinen besten Dank aus für die Ratschläge und Hinweise bei der Ausführung der vorliegenden Arbeit.

II. Methodik

Nach der Methode von *Monnier* und *Laue* ^{30, 40} führten wir 38 Experimente am wachen Kaninchen durch.

Das Tier wurde in einem speziellen Halter so befestigt, dass es keine Kopfbewegungen ausführen konnte. Während der Registrierung war der Raum verdunkelt. Zu Kontrollzwecken benützten wir ein schwaches Rotlicht, das gegen das Versuchstier abgeschirmt war.

Zur *Stimulation der Retina* verwendeten wir folgende Reizquelle: Eine Thyatronröhre steuerte ein Relais, das einen vor der Gleichstromlichtquelle angebrachten Verschluss während der gewünschten Zeit öffnete. Ein kleines, planparalleles, im Winkel von 45° in den Strahlengang eingefügtes Glasplättchen reflektierte zur Registrierung des Stimulus etwas Reizlicht auf eine Photozelle. Mit Hilfe eines einfachen optischen Systems konzentrierten wir den Strahl durch eine quadratische Öffnung von $(4,5 \times 4,5) \text{ mm}^2$ auf die Cornea. Zur Messung der Lichtenergie diente ein Wärmefilter mit einem Thermoelement. Bei allen Versuchen hatten wir folgende konstante *Lichtreizbedingungen*: Reizdauer: 100 msec, Reizintensität: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm² oder $21,6 \times 10^{-6}$ Watt/cm², Belichtungsfläche $(4,5 \times 4,5) \text{ mm}^2$ (die Pupille des dunkeladaptierten Kaninchenauges liess diesen Strahl auch bei leichter, medikamentbedingter Verengung ungehindert durchtreten).

Ableitung des Elektroretinogramms: Da nach den Angaben von *De Haas* ¹³ und *Westerlund* ⁵⁸ das höchste Elektroretinogramm zwischen Fundus und Cornea besteht, leiteten wir von der Nähe der Fovea centralis gegen die Hornhaut ab. Unsere retrobulbäre Elektrode war eine der Form des Augapfels angepasste, bis auf ihre 2 mm lange, blanke Spitze mit Lack isolierte Silbernadel. Eine häkchenförmig gebogene und gut polierte Stahlnadel diente als corneale Ableitungselektrode. Während des ganzen Versuches anästhesierten wir den Bindehautsack mit Novesin (Wander). Unter dieser Voraussetzung zeigte das Kaninchen nur wenig störende Augenbewegungen, so dass auf eine künstliche Fixation des Bulbus verzichtet werden konnte.

Ableitung der elektrischen Antwort des optischen Cortex: Sie erfolgte von der contralateralen Hemisphäre, monopolar und ober-

flächlich intracortical mit 21 Platinnadelelektroden nach der von *Monnier* und *Laue* ⁴⁰ entwickelten Technik. Die bis auf ihre 1 mm langen, blanken Spitzen mit einer Isolationsschicht überzogenen Elektroden wurden mit Hilfe eines auf den knöchernen Schädel aufgeschraubten stereotaktischen Sockels an die gewünschten Stellen der Hirnrinde geführt. — Am Ende des Experimentes kontrollierten wir nach Entfernung der Schädelkalotte die Lokalisation der einzelnen Nadelelektroden. — Als indifferente Elektrode gebrauchten wir ein chloriertes Silberplättchen von 7 mm Durchmesser, das rostral auf den Schädel geschraubt wurde. — Die Erdung des Tieres erfolgte am Ansatz des linken Ohres.

Zur *Registrierung der elektrischen Aktivitäten* verwendeten wir den Elektroencephalographen nach *Schwarzer*. Die Potentiale der Netzhaut und der corticalen Elektrode in Position 3 (Abb. 1) übertrugen wir gleichzeitig mit einer von der Photozelle ausgelösten Reizmarke zusätzlich auf einen Kathodenstrahloszillographen. — Zur Auswertung der pharmakologischen Wirkungen dienten uns das Elektretinogramm und das Elektrocorticogramm der Elektrode 3 (Abb. 1), da hier die ausgeprägtesten corticalen Antworten nachzuweisen waren. Die übrigen Ableitungen benützten wir als Kontrolle.

Durch *Superposition* von 10 einzelnen elektretinographischen und elektrocorticographischen Antworten auf 10 Lichtblitze erhielt man ein Kurvenbild, auf dem die irregulär auftretenden Aktivitäten verschwommen erschienen. Konstante, mit dem Rhythmus des Stimulus entstehende Potentiale hingegen zeichneten sich scharf ab.

Analyse der Kurven: Eine quantitative Analyse ist Voraussetzung, um eine pharmakologische Beeinflussung der elektrischen Antworten von Netzhaut und Cortex festzustellen. Die Wirkungen der applizierten Substanzen haben wir anhand der folgenden Parameter untersucht:

a) Parameter des Elektretinogramms:

Unsere Nomenklatur der einzelnen Kurvenelemente bezieht sich auf die allgemein übliche Bezeichnung der Phasen des Elektretinogramms. Die *Amplitude* ist die positive Potentialdifferenz zwischen Beginn und Gipfel der b-Welle (Abb. 2). Die *Latenzzeit* ist die zwi-

9



Die Positionen der 21 intracorticalen Silbernanoelektroden, von denen 13 simultan mit dem Elektroencephalographen nach Schwarzer abgeleitet wurden. Gleichzeitig registrierten wir die Antworten der Elektrode 3 zusammen mit dem Elektoretinogramm auf einem Kathodenstrahloszillographen.

b) Parameter des Elektrocorticogramms:

Für die Benennung der Parameter der corticalen Antwort stützen wir uns auf die von Monnier et al. 30, 35—42 vorgeschlagenen Bezeichnungen des Elektrocorticogramms: b, c, d. Unter der *Amplitude b* verstehen wir die positive Potentialdifferenz (Abb. 3) zwischen dem Beginn und dem Gipfel der primären corticalen Antwort, das heisst der b-Komponente. Die *Anstiegszeit b* ist ein Mass für die Steilheit der positiven b-Phase. Sie gibt an, um wieviel später der Gipfel b als der Beginn b (= Latenzzeit ECG) auftritt. Die *Gipfelzeit b* ist die zwischen dem Reizbeginn und dem Gipfel b verstreichende Zeit. Die *Amplitude c* ist die grösste negative Potentialschwankung, die nach dem Gipfel b auftritt. Meistens ist sie gleich der Spannung zwischen dem Gipfel b und dem Gipfel c, das heisst dem Gipfel der sekundären corticalen Antwort (Abb. 3). Die *Gipfelzeit c* verstreicht zwischen dem Reizbeginn und dem Auftreten des Gipfels c.

c) Parameter der Erregungsüberleitung in den optischen Cortex:

Unter der *Latenzzeit ECG* verstehen wir die Zeit zwischen dem Reizbeginn und dem Auftreten der primären corticalen Antwort in Form einer positiven b-Welle, die man von der Rindenoberfläche ableitet (Abb. 3). Die *retinocorticale Überleitungszeit (RCZ)* gibt an, wie lange ein afferenter Impuls braucht, um von der Retina (Beginn des b-Potentials) in den Cortex zu gelangen (Beginn des b-Potentials). Sie ist gleich der Differenz zwischen der Latenzzeit ECG und der Latenzzeit ERG.

*Statistische Auswertung der Messresultate:** Um einer möglichst grossen Genauigkeit willen vergrösserten wir die einzelnen Kurven zur Messung der Zeiten und Spannungen. Zur Berechnung der Werte der einzelnen Parameter bei den verschiedenen Kaninchen vor und nach der Injektion des Pharmakons ermittelten wir den Durchschnitt aus 10 Einzelpotentialen. Um medikamentös bedingte Veränderungen objektivieren zu können, prüften wir nach dem t-Test 1 die Signifikanz. Wir verwendeten dabei folgende Formel:

$$t = \frac{\bar{x} \%}{\sigma \bar{x} \%}$$

$\bar{x} \%$ = arithmetischer Mittelwert der bei den einzelnen Versuchs-

* Herrn Prof. E. Batschelet danke ich bestens für die wertvolle Beratung bei der statistischen Auswertung der Resultate.

tieren durch ein bestimmtes Pharmakon bedingten Veränderungen einer Parametergrösse in Prozenten der Ausgangswerte.

Die Standardabweichung der durchschnittlichen, Pharmakon bedingten, prozentualen Parameterveränderung ergab sich aus der Formel:

$$\sigma \bar{x} \% = \sqrt{\frac{(x \% - \bar{x} \%)^2}{n(n-1)}}$$

n = Anzahl Experimente, x % = prozentuale Änderung der Grösse eines bestimmten Parameters bei einem einzelnen Versuchstier.

Eine Pharmakonwirkung wurde dann als signifikant bezeichnet, wenn der Wert t einen Sollwert $t_p = 0,1\% - 5\%$ überschritt (P = Irrtumswahrscheinlichkeit). Betrug die Irrtumswahrscheinlichkeit 6% bis 20% , so klassierten wir die Veränderung mit « fraglich signifikant ».

Die *Wirkungen der untersuchten Pharmaka* auf das Elektoretinogramm und das Elektrocorticogramm prüften wir an je fünf oder mehr Kaninchen. — Den Zeitpunkt der quantitativen Auswertung der Kurven nach der Injektion der betreffenden Substanzen wählten wir entsprechend der optimalen Pharmakonwirkung. So erwies es sich günstig, die Effekte von Dopa, Physostigmin und Coramin nach 30 Minuten, von Cocain, Amphetamin und Coffein nach 60 Minuten und von LSD nach 75 Minuten zu ermitteln.

III. Ergebnisse eigener Untersuchungen

A. Die elektrische Aktivität der Netzhaut

a) Die photisch ausgelösten elektrischen Antworten der Netzhaut.

Das Elektretinogramm (ERG) ist der elektrische Ausdruck eines in der Retina ablaufenden Erregungsprozesses. Die Grösse der entwickelten Potentiale hängt weitgehend von den Reiz- und Ableitungsbedingungen ab.

Vom dunkeladaptierten Kaninchenauge lässt sich unter der oben beschriebenen Versuchsanordnung nur selten ein vollständiges Elektretinogramm mit allen Phasen (a, b, c, d) ableiten. Es besteht lediglich aus der positiven b^+ -Komponente (Ausschlag nach oben, Abb. 2) und der bis unter die Ausgangslinie zurückführenden, negativ gerichteten b^- -Welle (Ausschlag nach unten, Abb. 2). Die Abbildung 2 zeigt ein Kurvenbild von 10 übereinander gezeichneten einzelnen Potentialen.

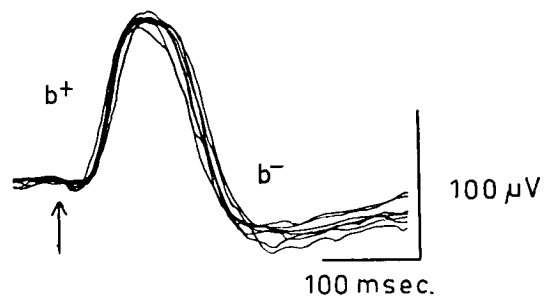


Abbildung 2

Elektretinogramm. Zeichnerische Superposition von 10 Einzelkurven. Man erkennt die positive b^+ - und die negative, unter die Ausgangslage führende b^- -Phase. Reizlichtintensität: $21,6 \times 10^{-6}$ Watt/cm². Kalibration: Amplitude in Microvolt, Zeit in Millisekunden.

In der Tabelle 1 sind die durchschnittlichen Ausgangswerte der einzelnen Parameter des ERG vor der Injektion einer zu prüfenden Substanz von 34 Versuchen (Reizlichtintensität = $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm²) mit den entsprechenden Standardabweichungen zusammengestellt. Man erkennt, dass die Streuung der Amplitude wesentlich grösser ist als die der Zeitwerte.

	Durchschnitts- wert	Standard- abweichung
Amplitude in μ Volt	260	$\pm 9,8$
Latenzzeit in msec	24	$\pm 0,15$
$1/2$ Anstiegszeit in msec	14	$\pm 0,59$
$1/2$ Gipfelzeit in msec	38	$\pm 0,82$

Tabelle 1: Die aus 34 Versuchen berechneten Durchschnittswerte (mit den entsprechenden Standardabweichungen) der verschiedenen Parameter der *elektrischen Antwort* der Netzhaut auf Photostimulation mit einer Intensität von $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm².

b) *Wirkungen einiger zentral stimulierender Pharmaka auf die photisch ausgelösten elektrischen Antworten der Netzhaut.*

1. *Kontrollversuche am normalen Tier.*

In zwei Versuchen haben wir die im Laufe eines Experimentes auftretenden Schwankungen unbekannter Einflüsse untersucht. Die Amplitude des Elektroretinogramms zeigt 30 und 60 Minuten nach der intravenösen Injektion von physiologischer Kochsalzlösung (5, respektive 10 cm³) eine Abnahme. Auch die Zeitwerte werden kleiner, hauptsächlich im zweiten Experiment (Tab. 2). Diese Befunde sind wahrscheinlich einer geringen Verschiebung der retrobulbären Ableitungselektrode oder einer Änderung der allgemeinen Funktionslage zuzuschreiben.

		Vor NaCl	30 Min. NaCl		60 Min. NaCl	
			Absoluter Wert	Veränd. in %	Absoluter Wert	Veränd. in %
Amplitude in μ Volt	5 cm ³	252	246	— 2,4	248	— 1,6
	10 cm ³	251	217	— 13,5	208	— 17,9
Latenzzeit in msec	5 cm ³	25	25	0	25	0
	10 cm ³	26	25	— 3,8	25	— 3,8
$1/2$ Anstiegszeit in msec	5 cm ³	16	16	0	17	+ 6,3
	10 cm ³	16	13	— 18,8	14	— 12,5
$1/2$ Gipfelzeit in msec	5 cm ³	41	41	0	42	+ 2,4
	10 cm ³	42	38	— 9,5	39	— 7,1

Tabelle 2: Die 30 und 60 Minuten nach i. v. Injektion von 5, resp. 10 cm³ *physiologischer Kochsalzlösung* auftretenden Änderungen der Werte der einzelnen Parameter des ERG (Lichtintensität: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Durchschnittswerte aus 10 Einzelantworten von 2 Kaninchen).

2. Versuche mit zentral wirkenden Reizstoffen.

Dopa.

Die Abbildung 4 lässt keine einheitliche Wirkung von Dopa (20 mg/kg i. v.) auf das Elektoretinogramm erkennen. Entsprechend ergibt die quantitative statistische Auswertung keine signifikanten Veränderungen (Tab. 3).

	Vor Dopa	30 Min. Dopa		Statistische Auswertung der Veränderungen
		Absoluter Wert	Veränd. in %	
<i>Amplitude</i> in μ Volt	231	310	+ 34,2	Nicht signifikant
	205	192	— 6,34	
	223	218	— 2,24	
	294	314	+ 6,8	
	378	394	+ 4,2	
<i>Latenzzeit</i> in msec	26	24	— 7,7	Nicht signifikant
	21	23	+ 9,5	
	22	22	0	
	22	22	0	
	22	22	0	
$1/2$ Anstiegszeit in msec	12	15	+ 25,0	Nicht signifikant
	14	14	0	
	11	15	+ 36,4	
	13	12	— 7,7	
	15	12	— 20,0	
$1/2$ Gipfelzeit in msec	38	39	+ 2,6	Nicht signifikant
	35	37	+ 5,7	
	33	37	+ 12,1	
	35	34	— 2,9	
	37	34	— 8,1	

Tabelle 3: Die 30 Minuten nach i. v. Injektion von 20 mg/kg *Dopa* auftretenden Änderungen der Werte der einzelnen Parameter des ERG (Reizlichtintensität: $38,5 \text{ mal } 10^{-5} \text{ Watt/cm}^2$. Durchschnittswerte aus 10 Einzelantworten von 5 verschiedenen Kaninchen).

Physostigmin.

Aus unseren Untersuchungen mit Physostigmin (35 γ /kg i. v.) geht eine Zunahme der Höhe des retinalen b-Potentials hervor (Abb. 5). Die statistische Auswertung ergibt für diesen Parameter eine fraglich signifikante Veränderung um +13,3 %. Die übrigen Grössen werden durch Physostigmin nicht beeinflusst (Tab. 4).

	Vor Physostigmin	30 Min. Physostigmin		Statistische Auswertung der Veränderungen
		Absoluter Wert	Veränd. in %	
<i>Amplitude</i> in μ Volt	311	317	+ 1,9	Zunahme fraglich signifikant + 13,3 %
	259	347	+ 34,0	
	343	368	+ 7,3	
	251	247	— 1,6	
	240	300	+ 25,0	
<i>Latenzzeit</i> in msec	23	25	+ 8,7	nicht signifikant
	29	26	— 10,3	
	25	25	0	
	24	25	+ 4,2	
	24	24	0	
$1/2$ <i>Anstiegszeit</i> in msec	14	14	0	nicht signifikant
	25	24	— 4,0	
	14	14	0	
	13	13	0	
	10	13	+ 30,0	
$1/2$ <i>Gipfelzeit</i> in msec	37	39	+ 5,4	nicht signifikant
	54	50	— 7,4	
	39	39	0	
	37	38	+ 2,7	
	34	37	+ 8,8	

Tabelle 4. Die 30 Minuten nach i. v. Injektion von 35 γ /kg *Physostigmin* auftretenden Änderungen der Werte der einzelnen Parameter des *ERG* (Reizlichtintensität: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Durchschnittswerte aus 10 Einzelantworten von 5 verschiedenen Kaninchen).

Lysergsäurediäthylamid.

Die Abbildung 6 zeigt bei den einzelnen Versuchstieren eine verschieden starke Spannungszunahme der Phase b des Elektoretinogramms nach intravenöser Injektion von 25 γ /kg LSD. Die statistische Auswertung bestätigt eine Zunahme der Amplitude um +38,7% durchschnittlich mit fraglich signifikanter Latenzzeitverkürzung um -11,2%. Die übrigen Parameter bleiben durch LSD unverändert (Tab. 5).

	Tier Nr.	Vor LSD	75 Min. LSD		Statistische Auswertung der Veränderungen
			Absoluter Wert	Veränd. in %	
<i>Amplitude</i> in μ Volt	1	84	133	+ 58,3	Zunahme signifikant + 38,7 %
	2	110	169	+ 53,6	
	3	99	115	+ 16,2	
	4	105	200	+ 90,5	
	5	271	295	+ 8,9	
	6	216	226	+ 4,6	
<i>Latenzzeit</i> in msec	1	35	35	0	Abnahme fraglich signifikant - 11,2 %
	2	42	36	- 14,3	
	3	39	24	- 38,5	
	4	28	29	+ 3,6	
	5	21	20	- 4,8	
	6	23	20	- 13,0	
$1/2$ Anstiegszeit in msec	1	23	25	+ 8,7	nicht signifikant
	2	24	35	+ 45,8	
	3	25	25	0	
	4	24	23	- 4,2	
	5	16	15	- 6,3	
	6	14	12	- 14,3	
$1/2$ Gipfelzeit in msec	1	58	60	+ 3,5	nicht signifikant
	2	66	71	+ 7,6	
	3	64	49	- 23,4	
	4	51	52	+ 2,0	
	5	37	35	- 5,4	
	6	37	32	- 13,5	

Tabelle 5. Die 75 Minuten nach i. v. Injektion von 25 γ /kg LSD auftretenden Änderungen der Werte der einzelnen Parameter des ERG (Reizlichtintensität: Tiere 1 bis 4: $21,6 \times 10^{-6}$ Watt/cm²; Tiere 5 und 6: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Durchschnittswerte aus 10 Einzelantworten von 6 verschiedenen Kaninchen).

Cocain.

Den Kurven der Abbildung 7 ist keine Wirkung von Cocain (25 mg/kg i. m.) auf die Amplitude im Elektroretinogramm zu entnehmen. Die statistische Methode ergibt eine fraglich signifikante Verkürzung der Latenzzeit um $-5,8\%$ und der $1/2$ Gipfelzeit um $-7,5\%$. Auf die Steilheit des retinalen Potentials übt Cocain keinen Einfluss aus (Tab. 6).

	Vor Cocain	60 Min. Cocain		Statistische Auswertung der Veränderungen
		Absoluter Wert	Veränd. in %	
Amplitude in μ Volt	298	293	$-39,6$	nicht signifikant
	102	146	$+43,1$	
	294	251	$-14,6$	
	286	303	$+6,0$	
	299	318	$+6,4$	
Latenzzeit in msec	19	18	$-5,3$	Abnahme fraglich signifikant $-5,8\%$
	29	28	$-3,5$	
	21	21	0	
	24	21	$-12,5$	
	26	24	$-7,7$	
$1/2$ Anstiegszeit in msec	16	15	$-6,3$	nicht signifikant
	8	10	$+25,0$	
	18	13	$-27,8$	
	13	12	$-7,7$	
	13	14	$+7,7$	
$1/2$ Gipfelzeit in msec	35	33	$-5,7$	Abnahme fraglich signifikant $-7,5\%$
	37	38	$+2,7$	
	39	34	$-12,8$	
	37	33	$-18,9$	
	39	38	$-2,6$	

Tabelle 6. Die 60 Minuten nach i. m. Injektion von 25 mg/kg Cocain auftretenden Änderungen der Werte der einzelnen Parameter des ERG (Reizlichtintensität: $38,5 \text{ mal } 10^{-5} \text{ Watt/cm}^2$. Durchschnittswerte aus 10 Einzelantworten von 5 verschiedenen Kaninchen).

Amphetamin.

Auf der Abbildung 8 lassen unsere Untersuchungen mit Amphetamin (1 mg/kg i. v.) eine geringe Zunahme der Amplitude im Elektretinogramm vermuten. Die quantitative Analyse bestätigt eine signifikante Potentialdifferenz um + 8,2 %. Die Zeitwerte des retinalen Potentials bleiben unbeeinflusst (Tab. 7.)

	Vor Amphetamin	60 Min. Amphetamin		Statistische Auswertung der Veränderungen
		Absoluter Wert	Veränd. in %	
<i>Amplitude</i> in μ Volt	232	265	+ 14,2	Zunahme signifikant + 8,2 %
	174	182	+ 4,6	
	178	186	+ 4,5	
	269	297	+ 10,4	
	262	281	+ 7,3	
<i>Latenzzeit</i> in msec	25	25	0	nicht signifikant
	26	27	+ 3,9	
	28	28	0	
	26	22	— 15,4	
	20	19	— 5,0	
$\frac{1}{2}$ <i>Anstiegszeit</i> in msec	15	18	+ 20,0	nicht signifikant
	22	19	— 13,6	
	14	15	+ 7,1	
	10	13	+ 30,0	
	14	11	— 21,4	
$\frac{1}{2}$ <i>Gipfelzeit</i> in msec	40	43	+ 7,5	nicht signifikant
	48	46	— 4,2	
	42	42	0	
	36	35	— 2,8	
	34	30	— 11,8	

Tabelle 7. Die 60 Minuten nach i. v. Injektion von 1 mg/kg *Amphetamin* auftretenden Änderungen der Werte der einzelnen Parameter des *ERG* (Reizlichtintensität: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Durchschnittswerte aus 10 Einzelantworten von 5 verschiedenen Kaninchen).

Coffein.

Die Superpositionen der retinalen Antworten auf dem Kathodenstrahloszillographen (Abb. 9) zeigen nach Coffein (25 mg/kg i. v.) eine Vergrößerung der Amplitude. Die statistische Auswertung jedoch ergibt nur eine fraglich signifikante Erhöhung von + 16,5 %. Alle übrigen Parameter erfahren keine wesentlichen Veränderungen (Tabelle 8).

	Vor Coffein	60 Min. Coffein		Statistische Auswertung der Veränderungen
		Absoluter Wert	Veränd. in %	
<i>Amplitude</i> in μ Volt	335	341	+ 1,8	Zunahme fraglich signifikant + 16,5 %
	262	282	+ 7,6	
	247	312	+ 26,3	
	319	300	— 6,0	
	203	310	+ 52,7	
<i>Latenzzeit</i> in msec	24	24	0	nicht signifikant
	25	25	0	
	20	20	0	
	23	22	— 4,4	
	20	20	0	
$1/2$ Anstiegszeit in msec	17	17	0	nicht signifikant
	18	17	— 5,6	
	11	12	+ 9,1	
	13	14	+ 7,7	
	13	14	+ 7,7	
$1/2$ Gipfelzeit in msec	41	41	0	nicht signifikant
	43	42	— 2,3	
	31	32	+ 3,2	
	36	36	0	
	33	34	+ 3,0	

Tabelle 8. Die 60 Minuten nach i. v. Injektion von 25 mg/kg Coffein auftretenden Änderungen der Werte der einzelnen Parameter des ERG (Reizlichtintensität: 38,5 mal 10^{-5} Watt/cm². Durchschnittswerte aus 10 Einzelantworten von 5 verschiedenen Kaninchen).

Coramin.

Unsere Untersuchungen mit Coramin (25 mg/kg i. m.) ergeben keine Wirkung auf das Elektretinogramm (Abb. 10, Tab. 9).

	Vor Coramin	30 Min. Coramin		Statistische Auswertung der Veränderungen
		Absoluter Wert	Veränd. in %	
<i>Amplitude</i> in μ Volt	362	357	— 1,4	nicht
	269	280	+ 4,1	
	306	309	+ 1,0	signifikant
	233	246	+ 5,6	
	195	246	+ 26,2	
<i>Latenzzeit</i> in msec	28	28	0	nicht
	22	22	0	
	20	21	+ 5,0	signifikant
	24	21	— 12,5	
	23	24	+ 4,5	
$\frac{1}{2}$ <i>Anstiegszeit</i> in msec	20	20	0	Keine
	11	11	0	
	14	14	0	Veränderungen
	13	13	0	
	14	14	0	
$\frac{1}{2}$ <i>Gipfelzeit</i> in msec	48	48	0	nicht
	33	33	0	
	34	35	+ 2,9	signifikant
	37	34	— 8,1	
	37	38	+ 2,7	

Tabelle 9. Die 30 Minuten nach i. m. Injektion von 25 mg/kg Coramin auftretenden Änderungen der Werte der einzelnen Parameter des ERG (Reizlichtintensität: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Durchschnittswerte aus 10 Einzelantworten von 5 verschiedenen Kaninchen).

c) Vergleichende Darstellung der Wirkungen der geprüften zentralen Stimulantien auf die photisch ausgelösten elektrischen Antworten der Retina (Tab. 10).

Fassen wir die fraglich signifikanten und die signifikanten Resultate in eine Gruppe zusammen, und stellen wir die Wirkungsintensitäten (die durchschnittlichen, prozentualen Veränderungen) der verschiedenen Stimulantien einander gegenüber, so ergeben sich folgende Gesetzmässigkeiten:

LSD übt die stärkste fördernde Wirkung auf die Amplitude des retinalen b-Potentials aus. Physostigmin und Coffein bedingen eine mittelstarke Amplitudenzunahme, Amphetamin dagegen nur eine ganz geringe.

LSD verkürzt die Latenzzeit stärker als Coramin.

Die $\frac{1}{2}$ Gipfelzeit wird allein durch Cocain und zwar in negativem Sinne beeinflusst.

Die gleichzeitige Amplitudenzunahme und Latenzzeitabnahme nach LSD bestätigt die fördernde Wirkung dieses halluzinogenen Reizstoffes auf die Netzhauterregbarkeit. Eine schwächere Wirkung haben das Parasympathikomimetikum Physostigmin, Cocain als halluzinogener Reizstoff, sowie Coffein und Amphetamin als Psycho-tonika. Dopa und das Analeptikum Coramin beeinflussen die retinalen Substrate nicht.

	Amplitude	Latenzzeit	$\frac{1}{2}$ Gipfelzeit
<i>Dopa</i> 20 mg/kg i. v.			
<i>Physostigmin</i> 35 μ /kg i. v.	(+ 13,3 %)		
<i>LSD</i> 25 μ /kg i. v.	+ 38,7 %	(— 11,2 %)	
<i>Cocain</i> 25 mg/kg i. m.		(— 5,8 %)	(— 7,5 %)
<i>Amphetamin</i> 1 mg/kg i. v.	+ 8,2 %		
<i>Coffein</i> 25 mg/kg i. v.	(+ 16,5 %)		
<i>Coramin</i> 25 mg/kg i. m.			

Tabelle 10. Vergleichende Darstellung der verschiedenen Wirkungen zentraler Stimulantien auf das ERG (Angabe der durchschnittlichen Veränderungen in Prozenten des Ausgangswertes).

Legende: Werte ohne Klammern: signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit P 5 %.

Werte in Klammern: fraglich signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit P zwischen 5—20 %.

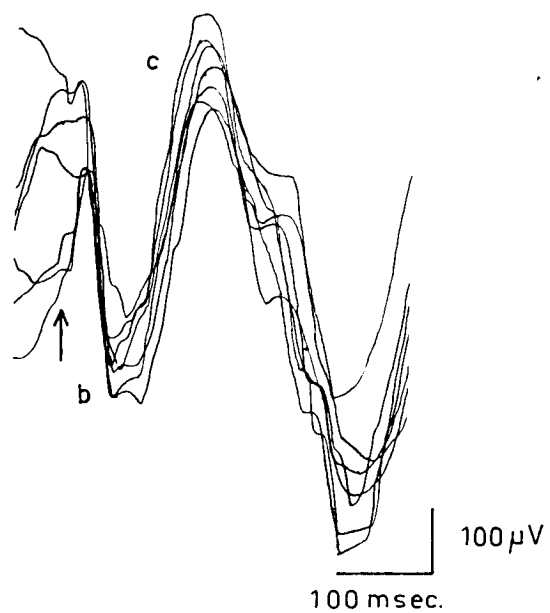


Abbildung 3

Elektrocorticogramm nach photischer Stimulation der Netzhaut. Zeichnerische Superposition von 10 Einzelkurven. Man erkennt die elektropositive b-Komponente (Aus-schlag nach unten) und die elektronegative c-Welle (Ausschlag nach oben).
Kalibration: Amplitude in Microvolt, Zeit in Millisekunden.
Reizlichtintensität: $21,6 \times 10^{-6}$ Watt/cm².

B. Die elektrische Aktivität des corticalen Sehzentrums

a) Die durch photische Stimulation der Netzhaut ausgelösten elektrischen Antworten des corticalen Sehzentrums.

Die aus dem Sinnesorgan stammenden Erregungen beeinflussen die elektrische Aktivität der Hirnrinde, indem im entsprechenden Cortexareal ein Potential (evoked potential) entsteht und der corticale Alpharhythmus generalisiert blockiert wird (*Jasper* 26). Dieses ausgelöste Potential (Elektrocorticogramm, ECG) ist bi- oder triphasisch. *Monnier* et al. 30, 35—42 haben dessen einzelne Phasen mit b, c, d, e benannt. Polarität und Amplituden variieren je nach der Ableitungstiefe. Bei möglichst oberflächlicher, intracorticaler Ableitung weist das Kurvenbild maximale Ausschläge auf, wobei sich die primäre, corticale Antwort, das b-Potential, als elektropositiv (Ausschlag nach unten, Abb. 3, Seite 22) und die sekundäre, langsamere c-Welle als elektronegativ (Ausschlag nach oben, Abb. 3, Seite 22) erweist (*Cragg* 11).

Tabelle 11 zeigt die quantitativ erhobenen Befunde (durchschnittliche Ausgangswerte von 34 Versuchen). Die Amplituden b und c zeichnen sich durch sehr grosse Streuung aus. Die konstantesten Werte ergibt die Anstiegszeit b, die Steilheit des b-Potentials.

	Durchschnittswert	Standardabweichung
Amplitude b in μ Volt	278	$\pm 16,2$
Anstiegszeit b in msec	16	$\pm 0,75$
Gipfelzeit b in msec	44	$\pm 1,12$
Amplitude c in μ Volt	428	$\pm 23,4$
Gipfelzeit c in msec	166	$\pm 5,53$

Tabelle 11. Die aus 34 Versuchen berechneten Durchschnittswerte (mit den entsprechenden Standardabweichungen) der verschiedenen Parameter der elektrischen Antwort des corticalen Sehzentrums auf Photostimulation der Retina mit einer Lichtintensität von $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm².

b) Wirkungen einiger zentral stimulierender Pharmaka auf die durch photische Stimulation der Netzhaut ausgelösten elektrischen Antworten des corticalen Sehzentrums.

1. Kontrollversuche am normalen Tier.

30 und 60 Minuten nach intravenöser Injektion von 5, resp. 10 cm³ physiologischer Kochsalzlösung zeigen alle Parameter des Elektrocorticogramms ausser der Amplitude c eine Tendenz zur Abnahme (Tab. 12).

		Vor NaCl	30 Min. NaCl		60 Min. NaCl	
			Absoluter Wert	Veränd. in %	Absoluter Wert	Veränd. in %
<i>Amplitude b</i> in μ Volt	5 cm ³	349	344	— 1,4	303	— 13,2
	10 cm ³	380	351	— 7,6	304	— 20,0
<i>Anstiegszeit b</i> in msec	5 cm ³	21	20	— 4,8	21	0
	10 cm ³	14	11	— 21,4	11	— 21,4
<i>Gipfelzeit b</i> in msec	5 cm ³	53	51	— 3,8	52	— 1,9
	10 cm ³	38	36	— 5,3	35	— 7,9
<i>Amplitude c</i> in μ Volt	5 cm ³	435	481	+ 10,5	361	— 17,0
	10 cm ³	419	457	+ 9,1	474	+ 13,1
<i>Gipfelzeit c</i> in msec	5 cm ³	161	159	— 1,2	144	— 10,6
	10 cm ³	145	138	— 4,8	132	— 9,0

Tabelle 12. Die 30 und 60 Minuten nach i. v. Injektion von 5, resp. 10 cm³ physiologischer Kochsalzlösung auftretenden Änderungen der Werte der einzelnen Parameter des ECG im optischen Sehzentrum nach Photostimulation der Retina mit einer Lichtintensität von $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm² (Durchschnittswerte aus 10 Einzelantworten von 2 verschiedenen Kaninchen).

2. Versuche mit zentral wirkenden Reizstoffen

Dopa.

Auf der Abbildung 4 nimmt die Amplitude der spezifischen, corticalen b-Phase unter Dopa (20 mg/kg i. v.) ab. Die statistische Berechnung (Tab. 13) beweist eine signifikante Verkürzung der Gipfelzeit b um $-6,0\%$ im Mittel. Amplitude b und Anstiegszeit b werden fraglich signifikant kleiner und zwar um $-35,5\%$ respektive $-27,5\%$.

	Vor Dopa	30 Min. Dopa		Statistische Auswertung der Veränderungen
		Absoluter Wert	Veränd. in %	
Amplitude b in μ Volt	325	308	$-5,2$	Abnahme fraglich signifikant $-35,5\%$
	292	48	$-83,6$	
	266	251	$-5,6$	
	233	140	$-39,9$	
	272	154	$-43,4$	
Anstiegszeit b in msec	19	15	$-21,0$	Abnahme signifikant $-27,5\%$
	13	7	$-46,2$	
	27	22	$-18,5$	
	18	13	$-27,8$	
	21	16	$-23,8$	
Gipfelzeit b in msec	52	51	$-1,9$	Abnahme signifikant $-6,0\%$
	39	38	$-2,6$	
	57	52	$-8,8$	
	45	41	$-8,9$	
	50	46	$-8,0$	
Amplitude c in μ Volt	327	428	$+30,9$	nicht signifikant
	480	345	$-18,1$	
	420	259	$-38,3$	
	416	528	$+26,9$	
	388	416	$+7,2$	
Gipfelzeit c in msec	210	230	$+9,5$	nicht signifikant
	164	153	$-6,7$	
	238	197	$-17,2$	
	149	148	$-0,7$	
	194	163	$-16,0$	

Tabelle 13. Die 30 Minuten nach i. v. Injektion von 20 mg/kg Dopa auftretenden Änderungen der Werte der einzelnen Parameter des ECG nach Photostimulation der Netzhaut (Reizlichtintensität: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Durchschnittswerte aus 10 Einzelantworten von 5 verschiedenen Kaninchen).

Physostigmin.

Auf der Abbildung 5 werden im Elektrocorticogramm die Amplituden b und c nach intravenöser Injektion von 35 γ /kg Physostigmin kleiner. Die statistische Berechnung (Tab. 14) ergibt: signifikante Abnahme der Amplitude b um — 41,9 %; um — 17,2 % fraglich signifikant verkürzte Anstiegszeit b (d. h. die b-Phase wird steiler); um — 23,0 % fraglich signifikant verminderte Amplitude c. Die Gipfelzeiten bleiben unbeeinflusst.

	Vor Physostigmin	30 Min. Physostigmin		Statistische Auswertung der Veränderungen
		Absoluter Wert	Veränd. in %	
<i>Amplitude b</i> in μ Volt	383	96	— 74,9	Abnahme signifikant — 41,9 %
	370	150	— 59,5	
	450	402	— 10,7	
	313	250	— 20,1	
	320	179	— 44,1	
<i>Anstiegszeit b</i> in msec	11	9	— 18,2	Abnahme fraglich signifikant — 17,2 %
	16	9	— 43,8	
	21	16	— 23,8	
	8	8	0	
	13	13	0	
<i>Gipfelzeit b</i> in msec	42	40	— 4,8	nicht signifikant
	46	45	— 2,2	
	45	42	— 6,7	
	37	37	0	
	37	41	+ 10,8	
<i>Amplitude c</i> in μ Volt	572	311	— 45,6	Abnahme fraglich signifikant — 23,0 %
	652	504	— 22,7	
	575	544	— 5,4	
	588	480	— 18,4	
<i>Gipfelzeit c</i> in msec	168	183	+ 8,9	nicht signifikant
	173	169	— 2,3	
	150	147	— 2,0	
	116	104	— 10,3	

Tabelle 14. Die 30 Minuten nach i. v. Injektion von 35 γ /kg *Physostigmin* auftretenden Änderungen der Werte der einzelnen Parameter des ECG nach Photostimulation der Netzhaut (Reizlichtintensität: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Durchschnittswerte aus 10 Einzelantworten von 5 verschiedenen Kaninchen).

Lysergsäurediäthylamid.

Die Kurven der Abbildung zeigen nach intravenöser Injektion von 25 γ /kg LSD deutlich verkleinerte Potentialschwankungen des corticalen b-Komplexes. Die statistische Rechnung (Tab. 15) ergibt für

	Tier Nr.	Vor LSD	75 Min. LSD		Statistische Auswertung der Veränderungen
			Absoluter Wert	Veränd. in %	
<i>Amplitude b</i> in μ Volt	1	32	33	+ 3,1	Abnahme signifikant — 30,8 %
	2	58	35	— 39,7	
	3	108	88	— 18,5	
	4	204	92	— 54,9	
	5	265	228	— 14,0	
	6	252	99	— 60,7	
<i>Anstiegszeit b</i> in msec	1	18	10	— 44,5	Abnahme signifikant — 40,2 %
	2	22	19	— 23,6	
	3	26	14	— 46,2	
	4	19	9	— 52,6	
	5	19	12	— 36,9	
	6	16	10	— 37,5	
<i>Gipfelzeit b</i> in msec	1	68	65	— 4,4	Abnahme signifikant — 21,1 %
	2	84	62	— 26,2	
	3	69	46	— 33,3	
	4	56	44	— 21,4	
	5	48	36	— 25,0	
	6	43	36	— 16,3	
<i>Amplitude c</i> in μ Volt	1				nicht signifikant
	2	93	154	+ 65,6	
	3	430	331	— 23,0	
	4	416	366	— 12,1	
	5	379	303	— 17,4	
	6	388	335	— 13,7	
<i>Gipfelzeit c</i> in msec	1				nicht signifikant
	2	243	310	+ 27,6	
	3	203	147	— 27,6	
	4	150	146	— 42,7	
	5	152	167	+ 9,9	
	6	164	124	— 24,4	

Tabelle 15. Die 75 Minuten nach i. v. Injektion von 25 γ /kg LSD auftretenden Änderungen der Werte der einzelnen Parameter des ECG nach Photostimulation der Netzhaut (Reizlichtintensität: Tiere 1 bis 4: $21,6 \times 10^{-6}$ Watt/cm²; Tiere 5 und 6: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Durchschnittswerte aus 10 Einzelantworten von 6 verschiedenen Kaninchen).

diesen Parameter eine signifikante Veränderung von $-30,8\%$. Anstiegszeit b und Gipfelzeit b werden signifikant um $-40,2\%$, respektive um $-21,1\%$ kürzer. Die c-Welle wird durch LSD nicht alteriert.

Cocain (Abb. 7).

Unter Cocain (25 mg/kg i. m.) verändern sich im Elektrocortico-gramm alle b-Parameter signifikant (Tab. 16): Die Amplitude b wird um $-25,4\%$, die Anstiegszeit b um $-11,1\%$ und die Gipfelzeit b um $-7,1\%$ kleiner. Während die Amplitude c nicht beeinflusst wird, zeigt die Gipfelzeit c eine signifikante Verkürzung um $-14,5\%$.

	Vor Cocain	60 Min. Cocain		Statistische Auswertung der Veränderungen
		Absoluter Wert	Veränd. in %	
<i>Amplitude b</i> in μV	186	136	$-26,9$	Abnahme signifikant $-25,4\%$
	307	247	$-19,5$	
	295	272	$-7,8$	
	255	143	$-43,9$	
	169	120	$-29,0$	
<i>Anstiegszeit b</i> in msec	14	12	$-14,3$	Abnahme signifikant $-11,1\%$
	22	19	$-13,6$	
	15	13	$-13,3$	
	10	9	$-10,0$	
	22	21	$-4,5$	
<i>Gipfelzeit b</i> in msec	36	34	$-5,6$	Abnahme signifikant $-7,1\%$
	51	51	0	
	48	42	$-12,5$	
	38	36	$-5,3$	
	59	52	$-11,9$	
<i>Amplitude c</i> in μV	391	405	$+3,6$	nicht signifikant
	463	368	$-20,5$	
	447	458	$+2,5$	
	481	490	$+1,9$	
	252	291	$+15,5$	
<i>Gipfelzeit c</i> in msec	127	105	$-17,3$	Abnahme signifikant $-14,5\%$
	210	185	$-11,9$	
	216	177	$-18,1$	
	167	141	$-15,6$	
	207	187	$-9,7$	

Tabelle 16. Die 60 Minuten nach i. m. Injektion von 25 mg/kg Cocain auftretenden Änderungen der Werte der einzelnen Parameter des ECG nach Photostimulation der Netzhaut (Reizlichtintensität: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Durchschnittswerte aus 10 Einzelantworten von 5 verschiedenen Kaninchen).

Amphetamin.

Die Amplitude *b* des Elektrocardiogramms scheint aus den Kurven der Abbildung 8 nach intravenöser Injektion von 1 mg/kg Amphetamin abzunehmen. Die statistische Abklärung (Tab. 17) ergibt jedoch nur eine fraglich signifikante Amphetaminwirkung von $-31,3$ Prozent auf diesen Parameter. Hingegen werden die Anstiegszeit *b* um $-10,7$ % und die Gipfelzeit *b* um $-6,4$ % signifikant verkürzt. Die langsame *c*-Welle erfährt keine Beeinflussung.

	Vor Amphetamin	60 Min. Amphetamin		Statistische Auswertung der Veränderungen
		Absoluter Wert	Veränd. in %	
<i>Amplitude b</i> in μ Volt	406	117	$-71,2$	Abnahme fraglich signifikant $-31,3$ %
	124	96	$-22,6$	
	158	168	$+6,3$	
	156	115	$-26,3$	
	286	164	$-42,6$	
<i>Anstiegszeit b</i> in msec	13	12	$-7,7$	Abnahme signifikant $-10,7$ %
	13	13	0	
	9	8	$-11,1$	
	15	13	$-13,3$	
	14	11	$-21,4$	
<i>Gipfelzeit b</i> in msec	48	45	$-6,3$	Abnahme signifikant $-6,4$ %
	44	42	$-4,3$	
	32	31	$-3,1$	
	41	38	$-7,3$	
	36	32	$-11,1$	
<i>Amplitude c</i> in μ Volt	387	375	$-3,1$	nicht signifikant
	626	280	$-55,3$	
	361	376	$+4,2$	
	308	331	$+7,5$	
	358	372	$+3,9$	
<i>Gipfelzeit c</i> in msec	171	166	$-2,9$	nicht signifikant
	177	179	$+1,1$	
	114	120	$+5,3$	
	132	156	$+18,2$	
	133	108	$-18,8$	

Tabelle 17. Die 60 Minuten nach i. v. Injektion von 1 mg/kg Amphetamin auftretenden Änderungen der Werte der einzelnen Parameter des ECG nach Photostimulation der Netzhaut (Reizlichtintensität: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Durchschnittswerte aus 10 Einzelantworten von 5 verschiedenen Kaninchen).

Coffein (Abb. 8).

Unter Coffein (25 mg/kg i. v.) werden im Elektrocorticogramm die Spannungswerte der Amplituden b und c signifikant kleiner und zwar um — 36,0 % für den b-Komplex und um — 32,9 % für die c-Welle. Die übrigen Parameter werden fraglich signifikant beeinflusst: die Anstiegszeit b wird um — 14,3 %, die Gipfelzeit b um — 5,1 % und die Gipfelzeit c um — 12,8 % kürzer (Tab. 18).

	Vor Coffein	60 Min. Coffein		Statistische Auswertung der Veränderungen
		Absoluter Wert	Veränd. in %	
<i>Amplitude b</i> in μ Volt	335	268	— 20,0	Abnahme signifikant — 36,0 %
	303	183	— 39,6	
	429	174	— 59,4	
	190	127	— 33,2	
	424	306	— 27,8	
<i>Anstiegszeit b</i> in msec	18	17	— 5,6	Abnahme fraglich signifikant — 14,3 %
	16	16	0	
	14	11	— 21,4	
	17	17	0	
	9	5	— 44,4	
<i>Gipfelzeit b</i> in msec	49	47	— 4,1	Abnahme fraglich signifikant — 5,1 %
	48	48	0	
	41	39	— 4,9	
	47	46	— 2,1	
	34	29	— 14,7	
<i>Amplitude c</i> in μ Volt	370	234	— 36,8	Abnahme signifikant — 32,9 %
	622	283	— 54,5	
	724	460	— 36,5	
	292	223	— 23,6	
	631	549	— 13,0	
<i>Gipfelzeit c</i> in msec	179	154	— 14,0	Abnahme fraglich signifikant — 12,8 %
	224	127	— 43,3	
	147	157	+ 6,8	
	181	166	— 8,3	
	152	144	— 5,1	

Tabelle 18. Die 60 Minuten nach i. v. Injektion von 25 mg/kg *Coffein* auftretenden Änderungen der Werte der einzelnen Parameter des ECG nach Photostimulation der Netzhaut (Reizlichtintensität: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Durchschnittswerte aus 10 Einzelantworten von 5 verschiedenen Kaninchen).

Coramin (Abb. 10).

Coramin (25 mg/kg i. m.) reduziert im Elektrocorticogramm signifikant die Amplitude *b* um $-20,2\%$ und vergrößert die Amplitude *c* fraglich signifikant um $+17,7\%$. Die übrigen Parameter bleiben unverändert (Tab. 19).

	Vor <i>Coramin</i>	30 Min. <i>Coramin</i>		Statistische Auswertung der Veränderungen
		Absoluter Wert	Veränd. in %	
<i>Amplitude b</i> in μ Volt	151	101	$-33,1$	Abnahme signifikant $-20,2\%$
	101	81	$-19,8$	
	349	279	$-20,1$	
	146	112	$-24,7$	
	213	206	$-3,3$	
<i>Anstiegszeit b</i> in msec	14	17	$+21,4$	nicht signifikant
	14	12	$-14,3$	
	21	16	$-23,8$	
	11	9	$-18,2$	
	15	12	$-20,0$	
<i>Gipfelzeit b</i> in msec	48	52	$+8,3$	nicht signifikant
	41	40	$-2,4$	
	47	44	$-6,4$	
	42	39	$-7,2$	
	37	36	$-2,7$	
<i>Amplitude c</i> in μ Volt	135	179	$+32,5$	Zunahme fraglich signifikant $+17,7\%$
	240	228	$-5,0$	
	375	361	$-3,5$	
	275	401	$+45,8$	
	363	430	$+18,5$	
<i>Gipfelzeit c</i> in msec	108	113	$+4,6$	nicht signifikant
	162	164	$+1,2$	
	160	153	$-5,0$	
	169	164	$-3,0$	
	148	143	$-3,4$	

Tabelle 19. Die 30 Minuten nach i. m. Injektion von 25 mg/kg *Coramin* auftretenden Änderungen der Werte der einzelnen Parameter des ECG nach Photostimulation der Netzhaut (Reizlichtintensität: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Durchschnittswerte aus 10 Einzelantworten von 5 verschiedenen Kaninchen).

c) Vergleichende Darstellung der Wirkungen der geprüften zentralen Stimulantien auf die elektrischen Antworten des corticalen Sehzentrums (Tab. 20).

Alle Substanzen verkleinern die Spannung des corticalen b-Potentials. Den intensivsten Effekt übt Physostigmin aus. Weniger stark wirken Coffein, Dopa, Amphetamin und LSD, am schwächsten Cocain und Coramin. Die Reduktion der Amplitude b ist ein Ausdruck der durch diese Reizstoffe bedingten corticalen Erregungszunahme, die sich auch in einer Frequenzsteigerung und Abflachung der EEG-Rhythmen äussert.

Ausser nach Coramin nimmt die Steilheit der b-Komponente immer zu, wobei LSD die Anstiegszeit b am deutlichsten verkürzt.

LSD reduziert die Gipfelzeit b am stärksten. Weniger deutlich wirken Cocain, Amphetamin, Dopa und Coffein.

Während Coffein und Physostigmin die Amplitude c verringern, erhöht Coramin die Spannung der c-Welle. Die Gipfelzeit c wird kleiner durch Cocain und Coffein.

	Amplitude b	Anstiegszeit b	Gipfelzeit b	Amplitude c	Gipfelzeit c
<i>Dopa</i> 20 mg/kg i. v.	(—35,5%)	—27,5%	— 6,0%		
<i>Physostigmin</i> 35 µg/kg i. v.	—41,9%	(—17,2%)		(—23,0%)	
<i>LSD</i> 752 µg/kg i. v.	—30,8%	—40,2%	—21,1%		
<i>Cocain</i> 25 mg/kg i. m.	—25,4%	—11,1%	— 7,1%		—14,5%
<i>Amphetamin</i> 1 mg/kg i. v.	(—31,3%)	—10,7%	— 6,4%		
<i>Coffein</i> 25 mg/kg i. v.	—36,0%	(—14,3%)	(— 5,1%)	—32,9%	(—12,8%)
<i>Coramin</i> 25 mg/kg i. m.	—20,2%			(+17,7%)	

Tabelle 20. Vergleichende Darstellung der verschiedenen Wirkungen zentraler Stimulantien auf das ECG nach Photostimulation der Retina (Angabe der durchschnittlichen Veränderungen in Prozenten des Ausgangswertes).

Legende: Werte ohne Klammern: signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $P \leq 5\%$.

Werte mit Klammern: fraglich signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit P zwischen 5 und 20 %.

C. Die Erregungsüberleitung in der Sehbahn und in den optischen Zentren.

a) Die Erregungsüberleitung.

Gibt uns die Latenzzeit ECG die Dauer der gesamten Erregungsüberleitung in den Cortex an, so stellt die retinocorticale Überleitungszeit ein Mass einerseits für den Leitungsprozess in der Sehbahn, andererseits für die Reaktion des Cortex auf die ankommenden Erregungen dar.

Tabelle 21 zeigt die quantitativen Verhältnisse. Die Standardabweichungen der Mittelwerte (durchschnittliche Ausgangswerte von 34 Versuchen) sind klein. Die retinocorticale Überleitungszeit ist siebenmal kürzer als die Latenzzeit ECG.

	Durchschnittswert	Standardabweichung
Latenzzeit ECG in msec	28	$\pm 0,67$
Retinocorticale Zeit in msec	4	$\pm 0,68$

Tabelle 21. Die aus 34 Versuchen berechneten Durchschnittswerte (mit den entsprechenden Standardabweichungen) der Parameter der *Erregungsüberleitung* in den optischen Cortex nach Photostimulation der Retina mit einer Lichtintensität von $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm².

		Vor NaCl	30 Min. NaCl		60 Min. NaCl	
			Absoluter Wert	Veränd. in %	Absoluter Wert	Veränd. in %
Latenzzeit ECC in msec	5 cm ³	32	31	- 3,1	31	- 3,1
	10 cm ³	24	25	+ 4,2	24	0
Retinocorticale Zeit in msec	5 cm ³	7	6	- 14,3	6	- 14,3

Tabelle 22. Text Seite 34. Die 30 und 60 Minuten nach i. v. Injektion von 5, respektive 10 cm³ *physiologischer Kochsalzlösung* auftretenden Änderungen der Werte der einzelnen Parameter der *Erregungsüberleitung* in den optischen Cortex nach Photostimulation der Retina mit einer Lichtintensität von $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm² (Durchschnittswerte aus 10 Einzelantworten von 2 verschiedenen Kaninchen).

b) *Wirkungen einiger zentral stimulierender Pharmaka auf die Erregungsüberleitung.*

1. *Kontrollversuche am normalen Tier.*

30 und 60 Minuten nach intravenöser Injektion von physiologischer Kochsalzlösung (5, resp. 10 cm³) zeigen die Parameter Latenzzeit ECG und retinocorticale Überleitungszeit nur unwesentliche Veränderungen (Tab. 22, Seite 33).

2. *Versuche mit zentral wirkenden Reizstoffen.*

Dopa.

In einer intravenösen Dosis von 20 mg/kg verzögert Dopa die Erregungsüberleitung. Die Latenzzeit ECG wird fraglich signifikant um + 7,1 %, die retinocorticale Zeit signifikant um + 33,1 % verlängert (Tab. 23).

	Vor Dopa	30 Min. Dopa		Statistische Auswertung der Veränderungen
		Absoluter Wert	Veränd. in %	
<i>Latenzzeit ECG</i> in msec	33	36	+ 9,1	Zunahme fraglich signifikant + 7,1 %
	26	31	+ 19,2	
	30	30	0	
	27	28	+ 3,7	
	29	30	+ 3,5	
<i>Retinocorticale Zeit</i> in msec	7	12	+ 71,4	Zunahme signifikant + 33,1 %
	5	8	+ 60,0	
	8	8	0	
	5	6	+ 20,0	
	7	8	+ 14,3	

Tabelle 23. Die 30 Minuten nach i. v. Injektion von 20 mg/kg *Dopa* auftretenden Änderungen der Werte der Parameter der *Erregungsüberleitung* nach Photostimulation der Retina (Reizlichtintensität: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Durchschnittswerte aus 10 Einzelantworten von 5 verschiedenen Kaninchen).

Physostigmin.

Die Dauer bis zum Auftreten des primären corticalen Antwortprozesses, die Latenzzeit ECG, wird durch Physostigmin (35 γ /kg i. v.) fraglich signifikant vergrößert um + 9,0 %. Die Werte der retinocorticalen Zeit sind in diesen Versuchen nicht auswertbar (Tab. 24).

	Vor Physostigmin	30 Min. Physostigmin		Statistische Auswertung der Veränderungen
		Absoluter Wert	Veränd. in %	
<i>Latenzzeit ECG</i> in msec	31	31	0	Zunahme fraglich signifikant + 9,0 %
	30	36	+ 20,0	
	24	26	+ 8,3	
	29	29	0	
	24	28	+ 16,7	
<i>Retinocorticale Zeit</i> in msec	8	6	— 25,0	nicht signifikant
	1	10	+ 900,0	
	— 1	1		
	5	4	— 20,0	
	0	4		

Tabelle 24. Die 30 Minuten nach i. v. Injektion von 35 γ /kg *Physostigmin* auftretenden Änderungen der Werte der Parameter der *Erregungsüberleitung* nach Photostimulation der Retina (Reizlichtintensität: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Durchschnittswerte aus 10 Einzelantworten von 5 verschiedenen Kaninchen).

Lysergsäurediäthylamid.

In einer intravenösen Dosis von 25 γ /kg verkürzt LSD die Latenzzeit ECG fraglich signifikant um — 12,1 %. Die retinocorticale Überleitungszeit reagiert uneinheitlich auf diesen Stoff (Tab. 25).

	Tier Nr.	Vor LSD	75 Min. LSD		Statistische Auswertung der Veränderungen
			Absoluter Wert	Veränd. in %	
<i>Latenzzeit ECG</i> in msec	1	50	55	+ 10,0	Abnahme fraglich signifikant — 12,1 %
	2	62	43	— 30,7	
	3	43	32	— 25,7	
	4	37	35	— 5,4	
	5	29	24	— 17,3	
	6	27	26	— 3,7	
<i>Retinocorticale Zeit in msec</i>	1	15	20	+ 33,3	nicht signifikant
	2	20	7	— 65,0	
	3	4	8	+ 100,0	
	4	9	6	— 33,3	
	5	8	4	— 50,0	
	6	4	6	+ 50,0	

Tabelle 25. Die 75 Minuten nach i. v. Injektion von 25 γ /kg *LSD* auftretenden Änderungen der Werte der Parameter der *Erregungsüberleitung* nach Photostimulation der Retina (Reizlichtintensität: Tiere 1—4: $21,6 \times 10^{-6}$ Watt/cm²; Tiere 5 und 6: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Durchschnittswerte aus 10 Einzelantworten von 6 verschiedenen Kaninchen).

Cocain.

In einer intramuskulären Dosis von 25 mg/kg beeinflusst Cocain weder die Latenzzeit ECG, noch die retinocorticale Überleitungszeit (Tab. 26).

	Vor Cocain	60 Min. Cocain		Statistische Auswertung der Veränderungen
		Absoluter Wert	Veränd. in %	
<i>Latenzzeit ECG</i> in msec	22	22	0	nicht
	29	32	+ 10,3	
	33	29	— 12,1	
	28	27	— 3,6	signifikant
	37	31	— 16,2	
<i>Retinocorticale Zeit</i> in msec	3	4	+ 33,3	nicht
	0	4		
	12	8	— 33,3	
	4	6	+ 50,0	signifikant
	11	7	— 36,4	

Tabelle 26. Die 60 Minuten nach i. m. Injektion von 25 mg/kg Cocain auftretenden Änderungen der Werte der Parameter der *Erregungsüberleitung* nach Photostimulation der Retina (Reizlichtintensität: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Durchschnittswerte aus 10 Einzelantworten von 5 verschiedenen Kaninchen).

Amphetamin.

In einer intravenösen Dosis von 1 mg/kg verkürzt Amphetamin die Latenzzeit ECG signifikant um — 4,1 %. Die Reaktion der retinocorticalen Überleitungszeit ist uneinheitlich (Tab. 27).

	Vor Amphetamin	60 Min. Amphetamin		Statistische Auswertung der Veränderungen
		Absoluter Wert	Veränd. in %	
<i>Latenzzeit ECG</i> in msec	35	33	— 5,7	Abnahme signifikant — 4,1 %
	31	29	— 6,5	
	23	23	0	
	26	25	— 3,9	
	22	21	— 4,6	
<i>Retinocorticale Zeit</i> in msec	10	8	— 20,0	nicht
	5	2	— 40,0	
	— 5	— 5	0	
	0	3		signifikant
	2	2	0	

Tabelle 27. Die 60 Minuten nach i. v. Injektion von 1 mg/kg Amphetamin auftretenden Änderungen der Werte der Parameter der *Erregungsüberleitung* nach Photostimulation der Retina (Reizlichtintensität: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Durchschnittswerte aus 10 Einzelantworten von 5 verschiedenen Kaninchen).

Coffein.

Eine intravenöse Dosis von 25 mg/kg Coffein übt keinen Einfluss auf die Erregungsüberleitung im optischen System aus (Tab. 28).

	Vor Coffein	60 Min. Coffein		Statistische Auswertung der Veränderungen
		Absoluter Wert	Veränd. in %	
<i>Latenzzeit ECG</i> in msec	31	30	— 3,2	nicht signifikant
	32	32	0	
	27	28	+ 3,7	
	30	29	— 3,3	
	25	24	— 4,0	
<i>Retinocorticale Zeit</i> in msec	7	6	— 14,3	nicht signifikant
	7	7	0	
	7	8	+ 14,3	
	7	7	— 20,0	
	5	4		

Tabelle 28. Die 60 Minuten nach i. v. Injektion von 25 mg/kg Coffein auftretenden Änderungen der Werte der Parameter der *Erregungsüberleitung* nach Photostimulation der Retina (Reizlichtintensität: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Durchschnittswerte aus 10 Einzelantworten von 5 verschiedenen Kaninchen).

Coramin.

Eine intramuskuläre Dosis von 25 mg/kg Coramin verlangsamt die Erregungsüberleitung im optischen System, und zwar die Latenzzeit ECG um + 3,9 %, die retinocorticale Überleitungszeit um + 20,5 % (Tab. 29).

	Vor Coramin	30 Min. Coramin		Statistische Auswertung der Veränderungen
		Absoluter Wert	Veränd. in %	
<i>Latenzzeit ECG</i> in msec	34	35	+ 2,9	Zunahme fraglich signifikant + 3,9 %
	27	28	+ 3,7	
	26	28	+ 6,9	
	31	30	— 3,2	
	22	24	+ 9,1	
<i>Retinocorticale Zeit</i> in msec	6	7	+ 16,7	Zunahme fraglich signifikant + 20,5 %
	5	6	+ 20,0	
	6	7	+ 16,7	
	7	9	+ 28,6	
	— 1	0		

Tabelle 29. Die 30 Minuten nach i. m. Injektion von 25 mg/kg Coramin auftretenden Änderungen der Werte der Parameter der *Erregungsüberleitung* nach Photostimulation der Retina (Reizlichtintensität: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Durchschnittswerte aus 10 Einzelantworten von 5 verschiedenen Kaninchen).

c) Vergleichende Darstellung der Wirkungen der geprüften zentralen Stimulantien auf die Erregungsüberleitung.

Eine Verlängerung der Latenzzeit ECG rufen Dopa, Physostigmin und Coramin hervor, wobei Physostigmin am stärksten wirkt. Dagegen verkürzen LSD und Amphetamin die Latenzzeit ECG.

Nur Dopa und Coramin beeinflussen die retinocorticale Zeit, beide im Sinne der Verlängerung (Tab. 30).

	Latenzzeit ECG	Retinocorticale Zeit
<i>Dopa</i> 20 mg/kg i. v.	(+ 7,1 %) ^{0/0}	+ 33,1 % ^{0/0}
<i>Physostigmin</i> 35 γ/kg i. v.	(+ 9,0 %) ^{0/0}	
<i>LSD</i> 25 γ/kg i. v.	(— 12,1 %) ^{0/0}	
<i>Cocain</i> 25 mg/kg i. v.		
<i>Amphetamin</i> 1 mg/kg i. v.	— 4,1 % ^{0/0}	
<i>Coffein</i> 25 mg/kg i. v.		
<i>Coramin</i> 25 mg/kg i. m.	(+ 3,9 %) ^{0/0}	(+ 20,5 %) ^{0/0}

Tabelle 30. Vergleichende Darstellung der verschiedenen Wirkungen zentraler Stimulantien auf die Erregungsüberleitung nach Photostimulation der Retina (Angabe der durchschnittlichen Veränderungen in Prozenten des Ausgangswertes).

Legende: Werte ohne Klammern: signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $P \sim 5\%$.

Werte in Klammern: fraglich signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit P zwischen 5—20 %.

IV. Diskussion

A. Die elektrische Aktivität der Netzhaut

a) Die photisch ausgelösten elektrischen Antworten der Netzhaut.

Das vollständige Elektretinogramm (ERG) des Warmblüters (namentlich des Kaninchens) besteht aus einer kleinen, negativen a-Welle (= negativer Vorschlag), einer b-Welle, bestehend aus einer positiven Potentialschwankung (b^+ -Welle) und einer negativen Phase (= b^- -Welle) (Monnier et al. 30, 34, 35, 40), einer c-Welle (= langsame, sekundäre Erhebung) und einer d-Welle (= positive Verdunkelungsschwankung) (Day 12).

Granit 20, 21 erklärt mit seiner Phasentheorie diese Phänomene: die a-Welle ist eine Interferenzerscheinung aus einem positiven Prozess P II und einem negativen Prozess P III; die b-Welle ist hauptsächlich durch den positiven Prozess P II bedingt; die c-Welle wird durch einen positiven Prozess P I hervorgerufen, und die d-Welle entsteht wiederum durch Interferenz von P II und P III.

Dass das Elektretinogramm bei unserer Versuchsanordnung vorwiegend aus einer b^+ - (Prozess P II von Granit) und einer b^- -Komponente besteht, lässt sich mit folgenden Beobachtungen erklären: Um bei Homoiothermen ein vollständiges Elektretinogramm abzuleiten, sind eine minimale Reizdauer von 2 Sekunden und eine ausreichende Reizstärke notwendig (Kohlrusch 27). Bei einer Belichtungsdauer unter einer Sekunde und Dunkeladaption verschwinden die Wellen a und d (Gotch 19). Wirkt ein sehr kurzer photischer Stimulus auf die menschliche Retina ein, so lässt sich keine c-Welle registrieren (Moto-kawa und Mita 44). Im photopischen Elektretinogramm (nach Helladaption) herrscht die a-Welle vor, im skotopischen (nach Dunkeladaption) dagegen die b-Welle.

Die Amplitudenwerte des Elektretinogramms hängen von den jeweiligen Erregbarkeits-, Adaption- und Ableitungsbedingungen ab. Sicher spielt auch die Funktionslage des wachen Tieres eine wesentliche Rolle. Bei unseren Versuchsbedingungen beträgt die mittlere Höhe des Elektretinogramms 260 μ V (Standardabweichung = $\pm 9,8$).

Die Zeitwerte werden durch den Retinastoffwechsel und die Reaktionsgeschwindigkeiten der physiko-chemischen und photo-chemi-

schen Prozesse bestimmt. Die Latenzzeit im Elektroretinogramm beträgt in unseren Versuchen durchschnittlich 24 msec (Standardabweichung = $\pm 0,15$). *Monnier et al.* 30, 35—42 geben für diesen Parameter einen Wert von 21 msec an (Versuche am wachen Kaninchen; Lichtblitzintensität: 120 Joule). Die unterschiedlichen Resultate können dadurch erklärt werden, dass mit grösserer Reizlichtintensität die Latenzzeit des ERG abnimmt.

b) Wirkungen zentral stimulierender Pharmaka auf die elektrischen Antworten der Netzhaut.

Unsere Untersuchungen mit *Physostigmin* (35 γ /kg i. v.) zeigen eine fraglich signifikante Zunahme der Amplitude des b-Potentials um +13,3 %. Diese Zunahme ist aber umso wahrscheinlicher, als unsere Kontrollexperimente mit physiologischer Kochsalzlösung eine Abnahme der Amplitude im ERG ergeben haben. Das Fehlen von narkotisierenden oder Curare-ähnlichen Medikamenten in unserer Versuchsanordnung kann die von andern Autoren abweichenden Resultate erklären. Bei *Therman* 56 dämpft *Physostigmin* nach kurzer Erregung den Prozess P II von *Granit*, also die Amplitude der b-Welle. *Dodt* 14 erwähnt eine Abnahme des b-Komplexes (Prozess P II) und ein Auslöschen der c-Welle (Prozess P I).

Nach *LSD* (25 γ /kg i. v.) haben wir eine signifikante Zunahme der Amplitude um +38,7 % und eine fraglich signifikante Verkürzung der Latenzzeit um —11,2 % beobachtet. Dieses Ergebnis stimmt mit der Beobachtung von *Apter und Pfeiffer* 2 überein, dass 50 Minuten nach *LSD* die Spannung im Elektroretinogramm narkotisierter Katzen grösser wird. Zusätzlich berichten diese Autoren von spontan auftretenden b-artigen Wellen. Diese b-ähnlichen Potentiale können *Müller-Limmroth und Hartmann* 47 nicht bestätigen. Auch in unseren Experimenten ist nichts Derartiges feststellbar. An mit Nembutal und Curare behandelten Katzen übt *LSD* keinen Effekt auf das retinale b-Potential aus (*Short* 55). Im Einklang mit unseren Befunden sind ferner die Resultate von *Burian et al.* 6: Beim Kaninchen werden die Antworten auf submaximale Photostimulation nach Lysergsäure grösser. Sie gleichen den Potentialen bei maximaler Reizung der Retina. — Es scheint, dass bei schwellennaher Belichtung der Netzhaut die Beeinflussung des Elektroretinogramms durch *LSD* deutlicher zum Ausdruck kommt als bei sehr intensiver Stimulation (siehe Tab. 5).

In schwachen Dosen fördert *Cocain* (25 mg/kg i. m.) die b-Welle des Elektretinogramms bei gleichzeitiger Latenzzeitverkürzung (*Dodt* 14, *Furukawa und Hanawa* 18). Bei unserer Versuchsanordnung können wir die Abnahme der Latenzzeit ($-5,8\%$, fraglich signifikant) bestätigen.

Alle Pharmaka, die eine Vergrößerung der b-Welle im Elektretinogramm bewirken, sind nach *Furukawa und Hanawa* 18 nur in Gegenwart von Natriumionen wirksam. Dies ist ein wichtiger Hinweis für die Beurteilung der Wirkung einer Substanz. So nimmt zum Beispiel unter *Cocain* der Gehalt der Retina an Natrium- und Kaliumionen ab (*Kuriyama und Jojima* 29).

B. Die elektrische Aktivität des corticalen Sehzentrums

a) Die durch photische Stimulation der Netzhaut ausgelösten elektrischen Antworten des corticalen Sehzentrums.

Die Form der elektrischen Antwort des optischen Cortex ist verschieden je nach der Art und dem Ort der Reizung. So bedingt die elektrische Stimulation des Fasciculus opticus ein komplizierteres Bild als die Belichtung der Retina (*Bishop und O'Leary* 4). Das von *Chang und Kaada* 9 registrierte Potential nach elektrischer Reizung des Fasciculus opticus weist fünf positive Zacken und eine langsamere, negative Welle auf. Die fünfte, positive Komponente und die sechste, negative, langsame Phase entsprechen dem von uns bei retinaler Photostimulation abgeleiteten oberflächenpositiven Potential. Diese Auffassung stützt sich auf die Angaben von *Adrian* 1, *Rosenblüth und Cannon* 53, *Burns* 7, *Chang* 10, die nur die fünfte und sechste Komponente der von *Chang* erhaltenen Antwort der eigentlichen corticalen Aktivität zuschreiben. Demnach wäre die oberflächenpositive b-Welle der Ausdruck der Tätigkeit intracorticaler Neurone, die darauffolgende langsamere c-Welle wäre durch die Aktivität corticaler Schaltnervenzellen verursacht (*Chang und Kaada* 9).

Die Amplituden der corticalen Antworten zeichnen sich durch grosse Streuung aus. Auch bei der wachen Katze wechselt die Höhe corticaler Potentiale je nach dem Verhaltenszustand des Tieres (*Bradley und Elkes* 5). Eine Erklärung dieses Phänomens findet sich in der wechselnden Erregbarkeit corticaler Hirnstrukturen und in der Be-

einflussung von seiten anderer Gebiete des Zentralnervensystems. Für die Spannung der Amplitude b haben wir in unseren Experimenten durchschnittlich 278 μ V (Standardabweichung = $\pm 16,2$) erhalten. Am mit Urethan narkotisierten Kaninchen lässt sich nach Photostimulation der Netzhaut mit 25 Lux eine mittlere Potentialdifferenz von 440 μ V und mehr registrieren (Ableitung vom contralateralen, antero-medialen Teil der Area striata, Nakagawa 49).

Die *Anstiegszeit* des positiven Potentials beträgt im vorliegenden Versuchsmaterial durchschnittlich 16 msec (Standardabweichung $\pm 0,75$). Bei Laue und Monnier 30 finden wir, ebenfalls für das Kaninchen, Werte von 10 bis 20 msec, bei Nakagawa 49 24 bis 45 msec (hauptsächlich 30 bis 31 msec).

b) Wirkungen zentral stimulierender Pharmaka auf die durch photische Stimulation der Netzhaut ausgelösten elektrischen Antworten des corticalen Sehzentrums.

In unseren Versuchen am nicht narkotisierten Kaninchen vermindert LSD (25 γ /kg i. v.) signifikant die Amplitude des primären b-Potentials um $-30,8\%$, die Anstiegszeit b um $-40,2\%$ und die Gipfelzeit b um $-21,1\%$ (siehe auch Monnier, internat. Physiologenkongress in Buenos Aires 1959 43). Nach Behandlung von Katzen mit Succinylcholin steigert LSD in intravenösen Dosen von 2 bis 60 γ /kg die primäre Antwort des corticalen Sehzentrums auf Lichtblitze (Purpura 52). Demgegenüber behauptet Rovetta 54, bei narkotisierten Katzen keine Wirkung von 40 γ /kg Lysergsäure beobachtet zu haben; aber die Amplitude der sekundären Komponente sei fraglich vergrößert und das Zeitintervall zwischen den Phasen b und c sei verlängert gewesen. Mit unseren Versuchen können wir nur das verzögerte Auftreten der c-Welle in bezug auf die b-Antwort belegen. Bei der wachen Katze ändern 15 bis 25 γ /kg LSD die corticale Aktivität auf Lichtblitze nicht (Bradley und Elkes 5). Apter und Pfeiffer 2 beschreiben grosse Spitzenpotentiale, die im Anschluss an eine Injektion Lysergsäure bei der narkotisierten Katze im optischen Cortex aufgetreten und nach Durchtrennung des Fasciculus opticus verschwunden seien. Die beiden Autoren vermuten einen retinalen Ursprung der optischen Halluzinationen. Zusammenfassend betrachtet scheint es, dass LSD am vorbehandelten Tier (Aether, Phenobarbital, Succinylcholin) die corticale Antwort steigert (Purpura 52, Monnier 43). Was die Befunde von

Bradley und *Elkes* sowie *Rovetta* anbetrifft, so vermuten wir, dass Kaninchen auf Lysergsäure empfindlicher reagieren als Katzen.

Bei der wachen Katze bedingen 3 bis 5 mg/kg *Amphetamin* eine Steigerung der auf Photostimulation der Retina hin sich entwickelnden elektrischen Spannung in der Hirnrinde um mehr als das Doppelte (*Bradley* und *Elkes* 5). Unsere eigenen Experimente (Dosis: 1 mg/kg i. v.) zeigen eine signifikante Abnahme der Anstiegszeit b um $-10,7\%$ und der Gipfelzeit b um $-6,4\%$.

C. Die Erregungsüberleitung in der Sehbahn und in den optischen Zentren

a) Die Erregungsüberleitung.

Die *corticale Latenzzeit* stellt ein generelles Mass dar für die Erregungsvorgänge im optischen System. Durchschnittlich haben wir für diesen Parameter einen Wert von 28 msec (Standardabweichung $\pm 0,67$) erhalten. In der Literatur finden sich folgende für das Kaninchen gültige Latenzzeitangaben: 28 msec (*Monnier* et al. 30, 35—42), 30 bis 48 msec (*Kornmüller* 28, *Fischer* 17, *Bartley* 3, *Wang* 57, *Claes* 8), 17 bis 30 msec (hauptsächlich 21 bis 22 msec) (*Nakagawa* 49). Diese unterschiedlichen Resultate lassen sich zum Teil topisch, zum Teil durch die verschiedenen Reizintensitäten erklären: im vorderen Teil der Sehsphäre sind die Latenzen länger als im hinteren (*Madsen* und *Lennox* 33); mit zunehmender Reizstärke wird die Latenzzeit ECG deutlich kürzer.

Da wir aus dem Elektroretinogramm nicht entnehmen können, wann die retinalen Impulse in den Fasciculus opticus eintreten, stellt die *retinocorticale Überleitungszeit (RCZ)* nur ein relatives Mass für die Erregungsleitung zwischen Netzhaut und corticalem Sehzentrum dar. Aus unserem Versuchsmaterial lässt sich ein mittlerer Wert von 4 msec errechnen (Standardabweichung = $\pm 0,68$). *Monnier* et al. 30, 35—42 finden für das Kaninchen durchschnittlich 7 msec.

b) Wirkungen zentral stimulierender Pharmaka auf die Erregungsüberleitung.

In unseren Versuchen mit *LSD* (25 γ /kg i. v.) wird die Latenzzeit ECG fraglich signifikant um $-12,1\%$ verkürzt. Eine einheit-

liche Wirkung auf die retinocorticale Überleitungszeit ist nicht festzustellen.

Nach kleinen Dosen Lysergsäure ist die Erregungsleitung in axosomatischen Synapsen, wie sie im Corpus geniculatum laterale vorkommen, beschleunigt (*Purpura* ⁵¹). Nach *Apter* und *Pfeiffer* ² soll sich diese Verkürzung der afferenten Impulsleitung an jeder Synapse der optischen Bahn abspielen. Hingegen behauptet *Rovetta* ⁵⁴ nach 40 γ /kg LSD i. v. keine Wirkung auf die Latenzzeit ECG beobachtet zu haben.

Hohe Dosen Lysergsäure dagegen bedingen einen Block in den Relaisstationen des Thalamus (Abnahme der postsynaptischen Antwort im Corpus geniculatum laterale), während die übrigen Synapsen nicht beeinflusst werden (*Evarts* ¹⁶, *Evarts et al.* ¹⁵).

V. Zusammenfassung

Es wurde die Netzhaut des wachen, dunkeladaptierten Kaninchens photisch gereizt und die ausgelöste retinale und corticale elektrische Antwort vor und nach Injektion einer zentral erregenden Substanz abgeleitet. Die genaue Ausmessung einzelner Kurvenparameter und die statistische Beurteilung (t-Test) der durch die geprüften Stoffe gesetzten Veränderungen erlaubten eine Klassierung in signifikante, fraglich signifikante (teilweise) und nicht signifikante Pharmakonwirkungen.

Das *Elektroretinogramm* zeigte im Durchschnitt eine Höhe des b-Potentials von 260 μ V, eine Latenzzeit von 24 msec und eine halbe Anstiegszeit von 14 msec.

Physostigmin und *Coffein* vergrößerten teilweise die Amplitude des b-Potentials. *LSD* verstärkte wie *Amphetamin* signifikant das retinale Potential und verkürzte wie *Cocain* teilweise die Latenzzeit. *Dopa* und *Coramin* übten keinen Einfluss auf das Elektroretinogramm aus.

Im *Elektrocorticogramm* betrug die Amplitude des oberflächenpositiven Potentials im Mittel 278 μ V, die Anstiegszeit b 16 msec und die Gipfelzeit b 44 msec.

Unter *Dopa* und *Amphetamin* nahmen die Amplitude b teilweise, die Anstiegszeit b und die Gipfelzeit b signifikant ab. *Physostigmin* bewirkte auch eine signifikante Reduktion des b-Potentials, aber nur teilweise eine Verkürzung von Anstiegszeit b und Gipfelzeit b. Nach *LSD* und *Cocain* wurden Amplitude, Anstiegszeit und Gipfelzeit der corticalen Antwort signifikant kleiner. *Coffein* verminderte signifikant die Amplitude der corticalen Antwort und teilweise Anstiegszeit und Gipfelzeit, während *Coramin* nur die Amplitude b signifikant im negativen Sinne veränderte.

Was die *Erregungsüberleitung* anbetrifft, so ergab die Latenzzeit ECG einen mittleren Wert von 28 msec und die retinocorticale Überleitungszeit 4 msec.

Dopa hemmte die Impulsleitung, indem die Latenzzeit ECG teilweise und die retinocorticale Zeit signifikant zunahmen. *Physostig-*

min verlängerte, *LSD* verkürzte dagegen die corticale Latenzzeit teilweise. *Amphetamin* bewirkte eine signifikante Abnahme der Latenzzeit ECG. *Coffein* und *Cocain* wirkten nicht auf die Leitungsgeschwindigkeit; hingegen verzögerte *Coramin* die Impulsleitung teilweise durch Verlängerung von Latenz- und retinocorticaler Zeit.

VI. Anhang: Abbildungen

Dopa 20 mg/kg

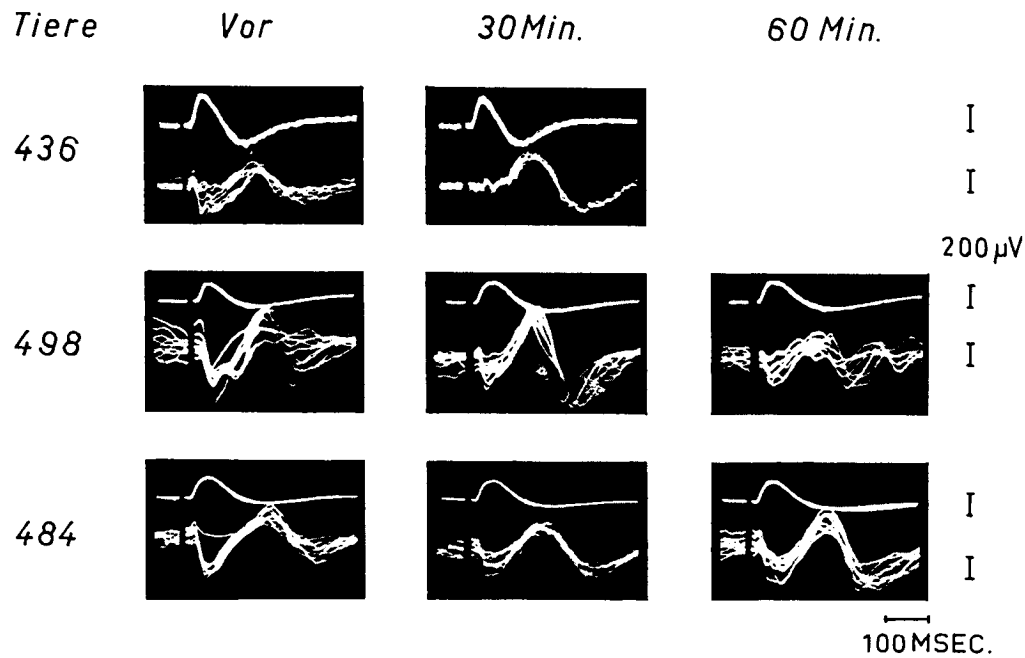


Abbildung 4

Oszillographisch superponierte Kurvenbilder von je 10 Einzelantworten der Netzhaut (ERG, obere Kurven) und des corticalen Sehzentrums (ECG, untere Kurven) von 3 verschiedenen Kaninchen. Das ERG zeigt keine einheitliche Reaktion auf Dopa; hingegen beobachtet man im ECG eine Abnahme der Amplitude b. Der c-Komplex zeigt keine einheitlichen Veränderungen.

Dosis: 20 mg/kg i. v. Reizlichtintensität: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Eichung: 200 μ V und 100 msec.

Physostigmin 35 $\mu\text{g/kg}$

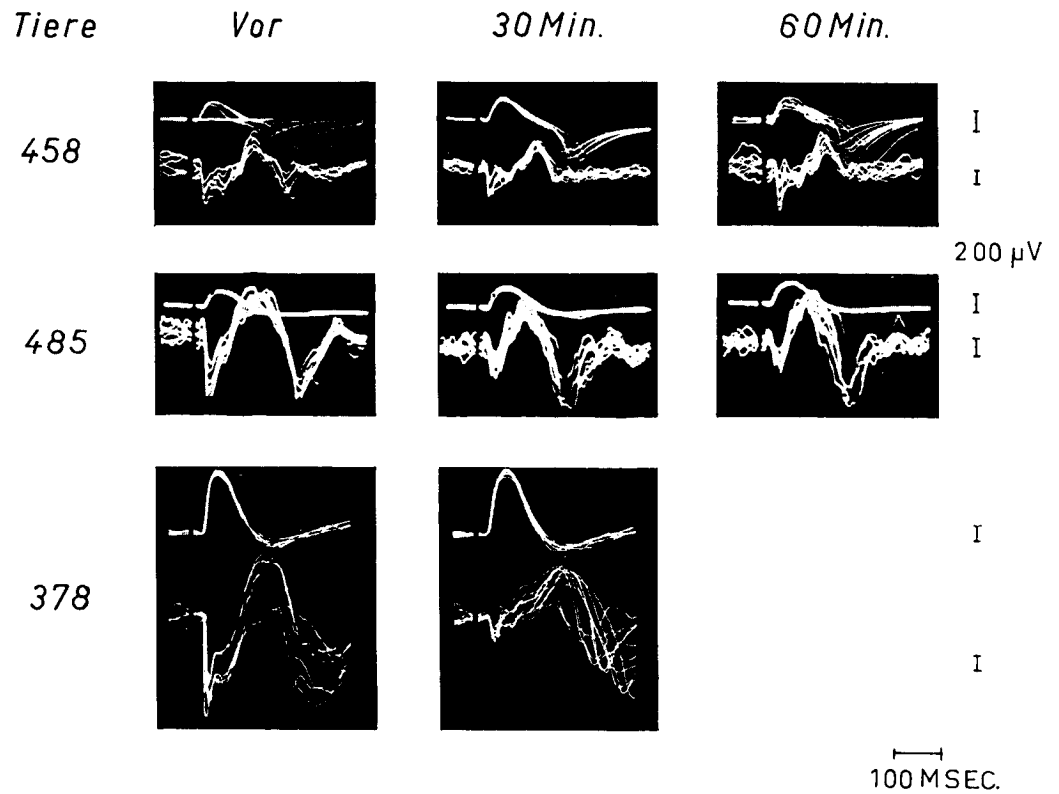


Abbildung 5

Zum Teil oszillographisch, zum Teil von Hand superponierte Kurvenbilder von je 10 Einzelantworten der Netzhaut (ERG, obere Kurven) und des corticalen Sehzen-trums (ECG, untere Kurven) von 3 verschiedenen Kaninchen. Das ERG zeigt eine leichte Zunahme der Höhe des b-Potentials. Im ECG verkleinert Physostigmin die Amplitude b und c.

Dosis: 35 γ/kg i. v. Reizlichtintensität: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Eichung: 200 μV und 200 msec.

LSD 25 μ g/kg

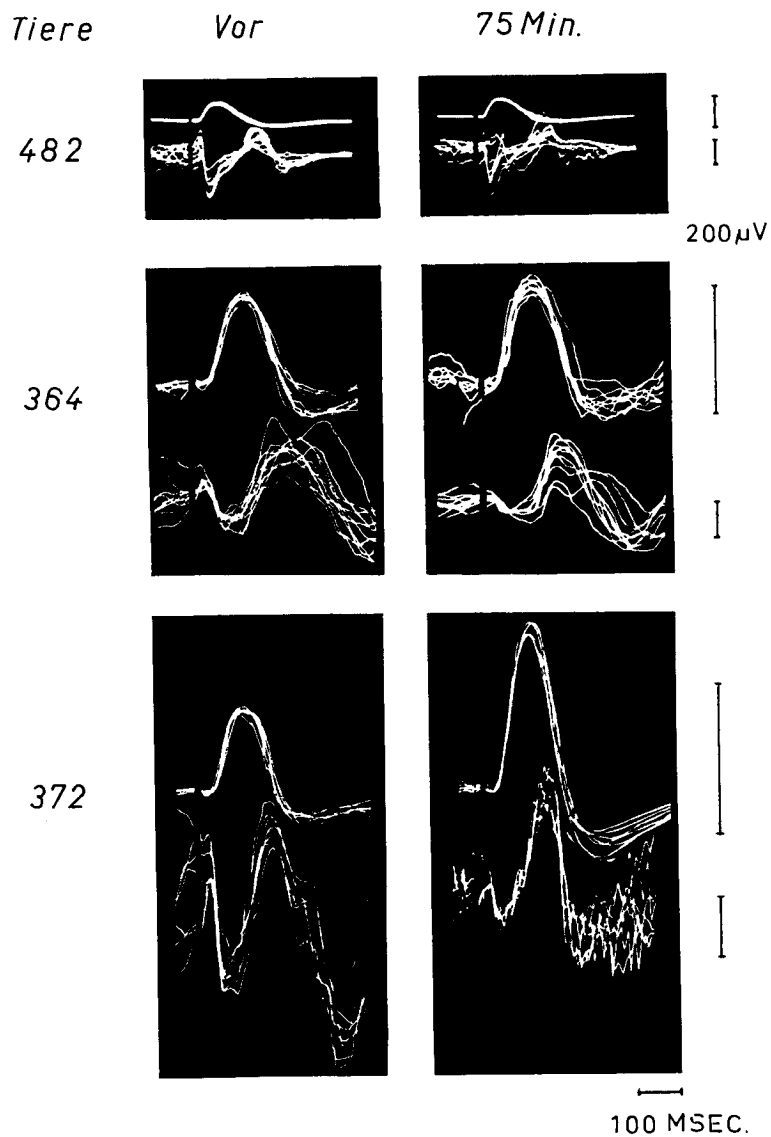


Abbildung 6

Zum Teil von Hand, zum Teil oszillographisch superponierte Kurvenbilder von je 10 Einzelantworten der Netzhaut (ERG, obere Kurven) und des corticalen Sehzen-trums (ECG, untere Kurven) von 3 verschiedenen Kaninchen. Unter LSD nimmt die Spannung der b-Phase im ERG zu, im ECG ab.

Dosis: 25 γ /kg i. v. Reizlichtintensität: teils: $38,5 \times 10^{-6}$ Watt/cm², teils $21,6 \times 10^{-6}$ Watt/cm². Eichung: 200 μ V und 100 msec.

Cocain 25 mg/kg

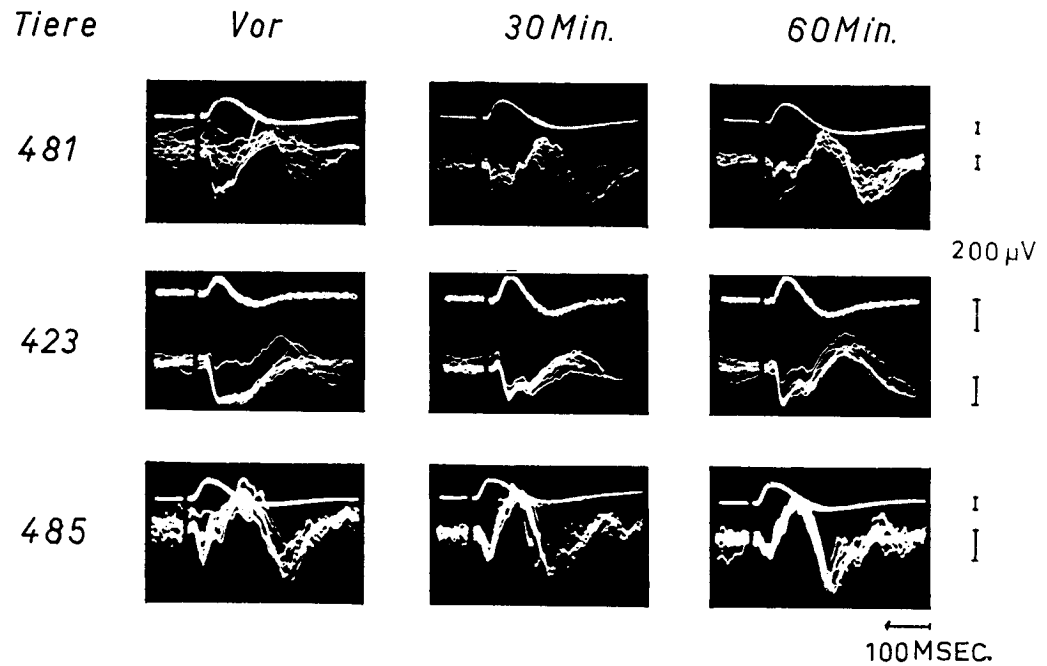


Abbildung 7

Oszillographisch superponierte Kurvenbilder von je 10 Einzelantworten der Netzhaut (ERG, obere Kurven) und des corticalen Sehzentrums (ECG, untere Kurven) von 3 verschiedenen Kaninchen. Cocain erzeugt im ERG keine einheitliche Reaktion; dagegen nimmt die Amplitude b des ECG deutlich ab.

Dosis: 25 mg/kg i. m. Reizlichtintensität: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Eichung: 200 μ V und 100 msec.

Amphetamin 1 mg/kg

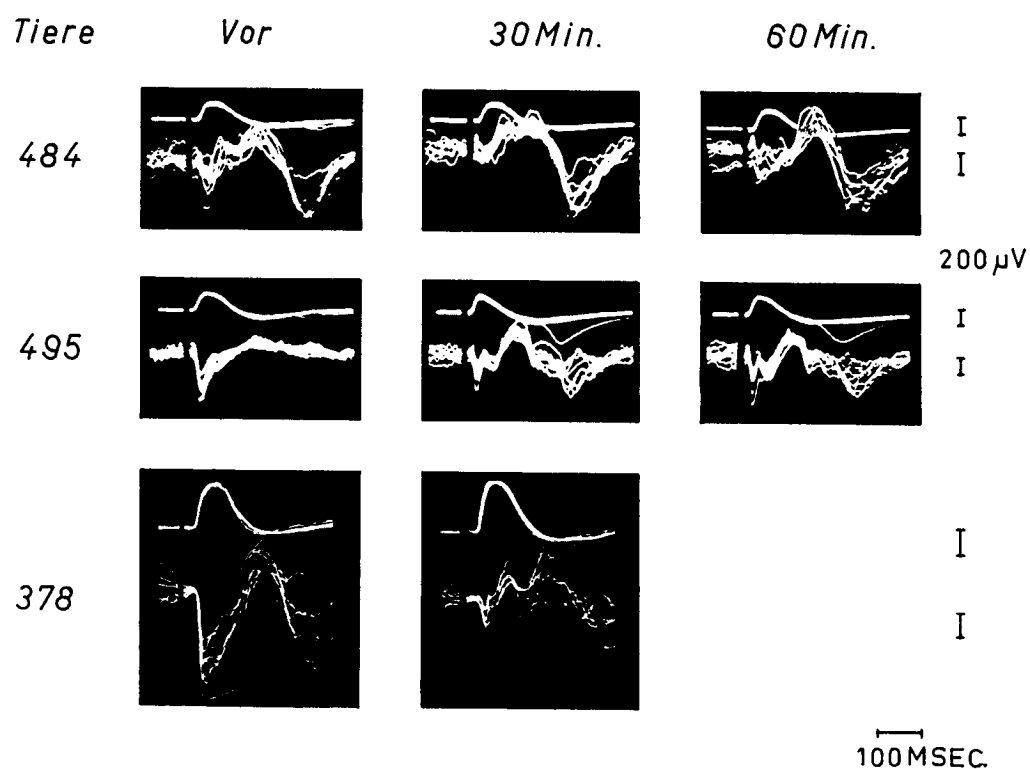


Abbildung 8

Zum Teil oszillographisch, zum Teil von Hand superponierte Kurvenbilder von je 10 Einzelantworten der Netzhaut (ERG, obere Kurven) und des corticalen Sehzen-trums (ECG, untere Kurven) von 3 verschiedenen Kaninchen. Eine qualitative Amphetaminwirkung auf das ERG ist nicht zu erkennen. Im Elektrocorticogramm scheint die Amplitude b abzunehmen.

Dosis: 1 mg/kg i. v. Reizlichtintensität: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Eichung: 200 μ V und 100 msec.

Coffein 25 mg/kg

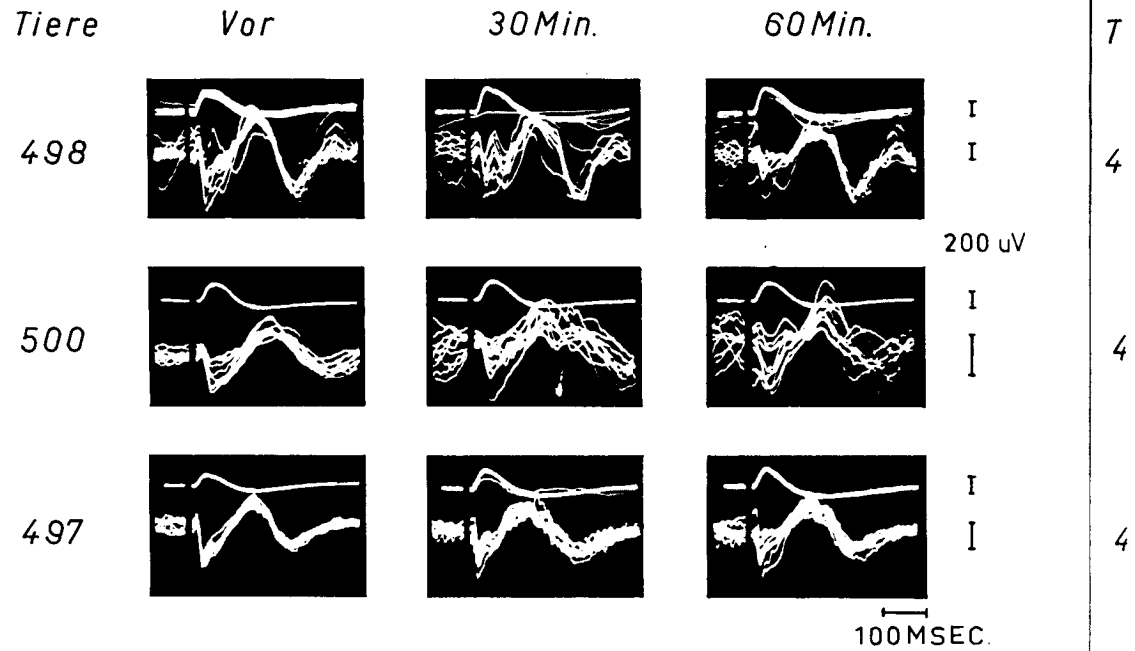


Abbildung 9

Oszillographisch superponierte Kurvenbilder von je 10 Einzelantworten der Netzhaut (ERG, obere Kurven) und des corticalen Sehzentrums (ECG, untere Kurven) von 3 verschiedenen Kaninchen. Nach Coffein nimmt die Amplitude b im ERG zu; im ECG werden die Amplituden b und c kleiner.

Dosis: 25 mg/kg i. v. Reizlichtintensität: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Eichung: 200 μ V und 100 msec.

Coramin 25 mg/kg

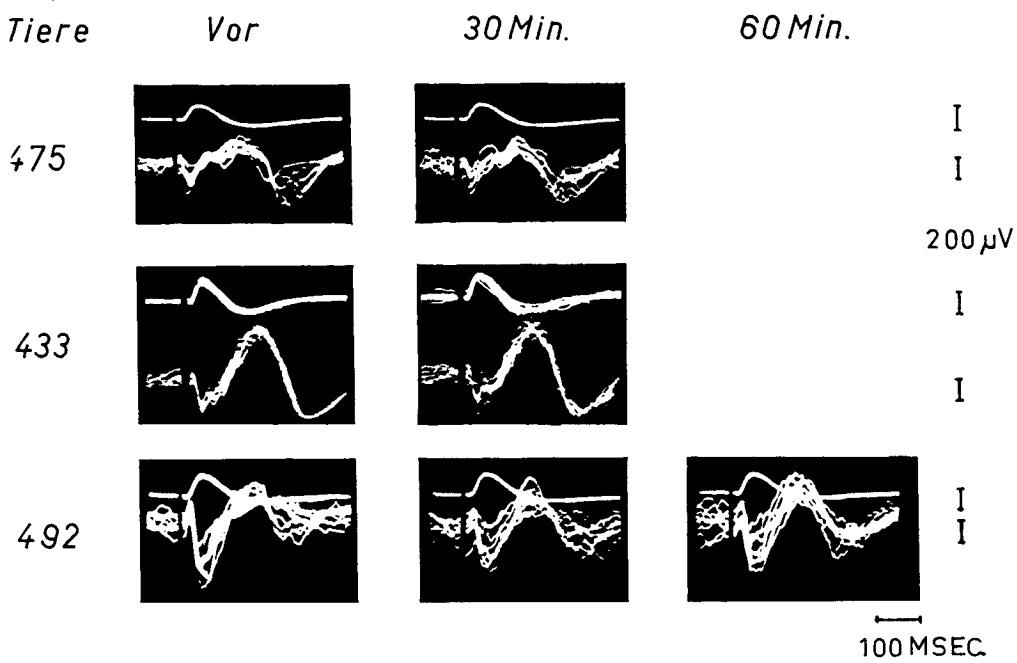


Abbildung 10

Oszillographisch superponierte Kurvenbilder von je 10 Einzelantworten der Netzhaut (ERG, obere Kurven) und des corticalen Sehzentrums (ECG, untere Kurven) von 3 verschiedenen Kaninchen. Das ERG wird durch Coramin nicht beeinflusst. Dagegen reduziert dieser Stoff die Amplitude b des ECG.

Dosis: 25 mg/kg i. m. Reizlichtintensität: $38,5 \times 10^{-5}$ Watt/cm². Eichung: 200 μ V und 100 msec.

VII. Literaturverzeichnis

1. *Adrian, E. D.*, J. Physiol. (1936), 88, 127.
2. *Apter, J. T., Pfeiffer, C. C.*, Ann. N. Y. Acad. Sc. (1957) 66, 508.
3. *Bartley, S. H.*, Amer. J. Physiol. (1933), 103, 203.
4. *Bishop, G. H., O'Leary, J.*, Amer. J. Physiol. (1936), 117, 292.
5. *Bradley, P. B., Elkes, J.*, Brain, London (1957), 80 (1), 77.
6. *Burian, H. M., Fleming, W. J., Featherstone, R. M.*, Fed. Proc. (1958), 17, 355.
7. *Burns, B. D.*, J. Physiol. (1949), 110, 9.
8. *Claes, E.*, Arch. int. Physiol. (1939), 48, 181.
9. *Chang, H. T., Kaada, B. A.*, J. Neurophysiol. (1950), 13, 315.
10. *Chang H. T.*, J. Neurophysiol. (1951), 14, 1; (1951), 14, 23; (1951), 14, 95; (1952), 15, 5.
11. *Cragg, G. B.*, J. Physiol. (1954), 124, 254.
12. *Day, E. C.*, Amer. J. Physiol. (1915), 38, 369.
13. *De Haas, H. K.*, Lichtprikkels en retinastroommen in hun quantitatief verband. Diss. Leiden 1903.
14. *Dodt, E.*, Albrecht von Graefes Arch. Ophthal. (1951), 151, 672.
15. *Evarts, E. V., Landau, W., Freygang, W., Marshall, W. H.*, Amer. J. Physiol. (1955), 182, 594.
16. *Evarts, E.*, Ann. N. Y. Acad. Sc. (1957), 66, 479.
17. *Fischer, M. H.*, Pflügers Arch. ges. Physiol. (1932), 230, 161; (1934), 233, 738.
18. *Furukawa, T., Hanawa, J.*, Jap. J. Physiol. (1955), 5, 289.
19. *Gotch, F.*, J. Physiol. (1903), 29, 388.
20. *Granit, R.*, J. Physiol. (1932), 76, 1; (1933), 77, 207.
21. *Granit, R.*, Receptors and sensory perception. Yale Univ. Press. 1955.
22. *Gruber, K., Illig, H., Pflanz, M.*, Dtsch. med. Wschr. (1956), 81, 28, 1130.
23. *Guggenheim, M.*, Die biogenen Amine. Karger Basel/New York 1951.
24. *Harris, S. C., Ivy, A. C., Scarle, L. M.*, J. amer. med. Assoc. (1947), 134, 1468.
25. *Harris, S. C., Scarle L. M., Ivy, A. C.*, J. Pharmakol. (1947), 89, 92.
26. *Jasper, H.*, Symp. Cold Spr. Harb. (1936), 4, 320.
27. *Kohlrausch, A.*, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. 1931, 12/2 II., Seite 1463.
28. *Kornmüller, A. E.*, J. Psychol. (1932), 44, 477.
29. *Kuriyama, H. A., Jojima, T.*, Jap., J. Physiol. (1957), 7, 241.
30. *Laue, H., Monnier, M.*, Pflügers Archiv (1954), 259, 231.
31. *Lebensohn, J. E., Sullivan, R. R.*, U. S. nav. med. Bull. (1944), 43, 1, 90.
32. *Linder, A.*, Planen und Auswerten von Versuchen. Birkhäuser 1953.
33. *Madsen, A., Lennox, M. A.*, J. Neurophysiol. (1955), 18, 574.
34. *Monnier, M., Amsler, M.*, Ophthalmologica (1945), 110, 225.

35. Monnier, M., Böhm, F., Helv. physiol. Acta (1947), 5, C 34.
36. Monnier, M., Helv. Physiol. Neurophysiol. (1949), 1, 516.
37. Monnier, M., EEG Clin. Neurophysiol. (1949), 1, 87.
38. Monnier, M., v. Berger, G. P., Rev. Neurol. (1952), 87, 189.
39. Monnier, M., Prog. Ophthal. (1953), 2, 35.
40. Monnier, M., Laue, H., Helv. Physiol. acta (1953), 11, 73.
41. Monnier, M., Ophthalmologica (1956), 48, Suppl. 15.
42. Monnier, M., Probl. act. Ophthal. (1957), 1, 277.
43. Monnier, M., XXI Congreso internacional de Ciencias fisiologicas. Fisiologia y Farmacologia Buenos Aires, Agosto 1959.
44. Motokawa K., Mita T., Tohoku J. exp. Med. (1942), 42, 114.
45. Motokawa, K., Jap. J. Med. Sc. III Biophysics (1942), 8, 135.
46. Müller-Limmroth, H. W., Pflügers Arch. ges. Physiol. (1953), 257, 35.
47. Müller-Limmroth, H. W., Hartmann, H., Z. Biol. (1959).
48. Müller-Limmroth, H. W., Elektrophysiologie des Gesichtssinnes. Springer 1959.
49. Nakagawa, K., Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica (1957), 11, 229.
50. Pellmont, B., Arch. exper. Path. Pharmac. (1942), 199, 274.
51. Purpura, D. P., Amer. Neurol. Ass. (1955), 80, 60.
52. Purpura, D. P., AMA Arch. Neurol. Psychiat. (1956), 75, 122 und 132.
53. Rosenblüth, A., Cannon, W., Amer. J. Physiol. (1942), 135, 690.
54. Rovetta, P., EEG and Clin. Neurophysiol. (1956), 8, 15.
55. Short, W. B., J. Pharm. Exp. Th. (1958), 122, 68 A.
56. Therman, P. O., Acta Soc. Sc. Fenn. N. S. (1938), 2, Nr. 1, 1.
57. Wang, G. H., Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago), (1937), 37, 772.
58. Westerlund, A., Skand. Arch. Physiol. (1907), 19, 337; (1912), 27, 260.