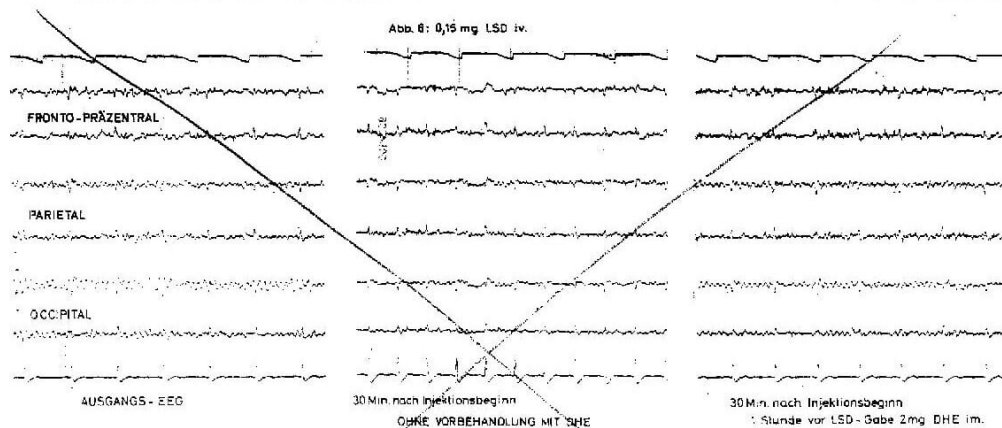




troencephalographisch äußert sich dieser Effekt in einer Abschwächung des α -Rhythmus, die möglicherweise nicht nur bei vigilanzsenkenden, sondern auch bei desynchronisierenden Vorgängen wirksam wird. In dieser vigilanzstabilisierenden Wirksamkeit könnte das gleichsinnige Verhalten des DHE gegenüber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

Summary

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

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

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

Literatur

- [1] Bauer, A., *Arzneim.-Forsch.* 14, 518-520 (1964)
- [2] Bente, D., Hartung, H. u. M.-L., Penning, J., *Arzneim.-Forsch.* 14, 515-518 (1964)
- [3] Bente, D., Itil, T. u. Schmid, E. B., *Psychiat. Neurol. (Basel)* 133, Nr. 4-5 (1958)
- [4] Flügel, F. u. Itil, T., *Psychopharmacologia* 7, 79-98 (1962)
- [5] Leuner, H., *Die experimentelle Psychose*, Springer 1962
- [6] Medina, L. J. u. Abood, L. G., *J. Neuropsychiatr. I.* 1 (1959)

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

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

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

Von T. Itil und M. Fink

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

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

Material und Methode

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

Ergebnisse

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

*) Vorberichtet für das 4. Symposium der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie Oktober 1965, Nürnberg. Supported by USPH-MH 11380 and USPH-MH 11381 and also in part by the Psychiatric Research Foundation of Missouri.

akustische Halluzinationen ohne Einsichtsverlust, Depersonalisationsgefühl, Veränderungen in Stimmung und Affekt, abnorme Erlebnisse, Störungen des autonomen Nervensystems. Dabei waren keine wesentlichen Bewußtseinsveränderungen festzustellen. Elektroencephalographisch waren charakteristische Veränderungen zu beobachten: Verminderung des α -Index mit Beschleunigung der Grundfrequenzen, Abnahme der Amplituden und sogenannte Desynchronisation. Die Frequenzanalyse (Power spectrum density analyse) ergab eine einwandfreie Verschiebung der Durchschnittsfrequenz in Richtung Beschleunigung (Abb. 1). Ein Teil der Patienten zeigte jedoch nach Verabreichung von 2 γ LSD-25/kg keine bemerkenswerten klinischen Auffälligkeiten. Die quantitative Analyse der EEG lieferte ebenfalls keine nennenswerten Veränderungen. Manche dieser Patienten mit hypersynchronem α -EEG (das sogenannte hypernormale EEG; Itil 1962, 1964) zeigten sogar nach 8–10fachen Durchschnittsdosen keine klinischen oder elektroencephalographischen Veränderungen.

Die durch LSD-25 hervorgerufenen klinischen Veränderungen konnten nach Gaben von Substanzen, die auf das EEG verlangsamend wirken (1 bis 2 mg/kg Chlorpromazin) blockiert werden. Dabei zeigten die Patienten manchmal Einschlaf- bis Schlafähnliches Verhalten. Im EEG sahen wir eine Verlangsamung der Durchschnittsfrequenzen mit Erhöhung des α -Index, Verminderung der schnellen Frequenzen und manchmal Einschlaf- und Schlafmuster. Dagegen steigern die Substanzen, die im EEG eine Beschleunigung erzeugen (Tetrahydroaminoacridin, Yohimbin), die durch LSD-25 induzierten psychotischen Symptome. Das EEG zeigte eine weitere Beschleunigung und Desynchronisation.

Auf der anderen Seite rief Diträn in den oben genannten Dosen amantell-delirante Bilder mit erheblichen psychomotorischen Störungen, Herabsetzung und Fluktuieren der Bewußtseinslage, Störungen der Wahrnehmung, des Denkens, der Association, der Orientierung und Stimmung hervor, was mit unseren früheren Untersuchungen übereinstimmt (Flügel u. Itil 1962; Itil et al. 1964, 1965; Itil u. Fink 1965). Im EEG fand sich eine charakteristische Disorganisation und Dissolution der α -Frequenzen, Auftreten der relativ hoch-amplituden, sehr langsamen Wellen und aufgepflanzte sehr schnelle Aktivität. Die quantitativen EEG-Daten ergaben eine ausgesprochene Verminderung der α -Aktivität und Erhöhung der langsamen Wellen (Abb. 2) (in der visual und Computer-Analyse war auch eine Steigerung der schnellen Wellen zu beweisen). Auch nach Diträn zeigten manche Patienten nur geringe klinische EEG-Veränderungen. Im Vergleich zu Patienten, die keine psychopathologischen Veränderungen nach Diträn aufwiesen, lieferte die Gruppe mit klinisch ausgesprochen deliranten Bildern nach Diträn erhebliche Unterschiede in der quantitativen Analyse der α , β - und δ -Bänder.

Wenn man während des Diträn-Delirs Substanzen gibt, die im EEG die langsamen Wellen vermindern (Tetrahydroaminoacridin, Yohimbin), läßt sich die durch Diträn induzierte Psychose in verschiedenem Grade blockieren. Im EEG lassen die langsamen Wellen nach. Die α -Aktivität tritt wieder in Erscheinung. Nach Medikamenten, die auf das EEG verlangsamend wirken (10 bis 20 mg Promazin, 5–10 mg Chlorpromazin),

werden die durch Diträn erzeugten delirant-amantellen Bilder in ein tiefes Koma umgewandelt. Das EEG zeigt eine markante weitere Verlangsamung mit Amplitudenzunahme. Es treten 8–10/sec Spindeln und K-Komplexe auf. Das EEG besitzt eine starke Ähnlichkeit mit den Stadien des tiefen physiologischen Schlafes (Loomis C-D).

Diskussion

Die Untersuchungen haben ergeben, daß die halluzinogen wirkenden Substanzen LSD-25 und Diträn charakteristische EEG-Veränderungen hervorrufen, die mit unseren früheren und den Untersuchungen anderer Autoren übereinstimmen. (Bente u. Itil 1957, 1958; Fink 1958, 1963; Flügel u. Itil 1962; De-

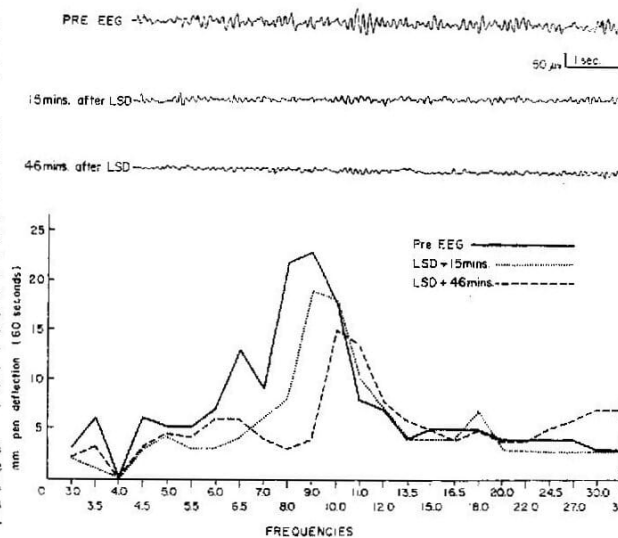


Abb. 1: Pat. R. W., 21 Jahre, Schizophrenie (Record No. 1638). Elektroencephalogramm nach Verabreichung von 0,001 mg/kg LSD-25 iv. (Analog Frequenz-Analyser).

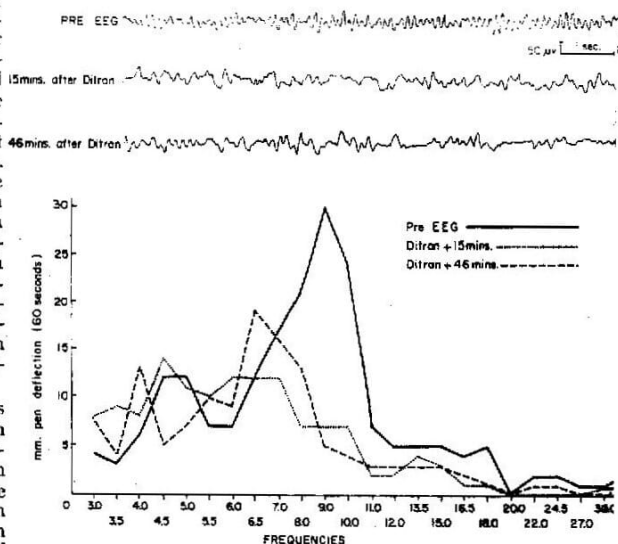


Abb. 2: Pat. R. W., 21 Jahre, Schizophrenie. (Record No. 1943). Elektroencephalogramm nach Verabreichung von 0,03 mg Diträn/kg iv. (Analog Frequenz-Analyser).

lay et al. 1964; Itil u. Fink 1965). Darüberhinaus stellten wir fest, daß diese klinisch verschieden wirkenden halluzinogenen Drogen nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ unterschiedliche elektroencephalographische Effekte zeitigen. Das unterschiedliche klinische elektroencephalographische Wirkungsbild beider Substanzen konnte in höherem Maße gesichert werden, wenn die durch die halluzinogenen Substanzen erzeugten klinischen und EEG-Veränderungen durch iv. Gabe weiterer Substanzen modifiziert wurden. Während Chlorpromazin die durch LSD-25 erzeugte Psychose blockiert (Aktivierung langsamer α -Wellen im EEG), ruft es nach Ditrin ein tiefes Koma hervor (ausgeprägte Zunahme der verlangsamten δ -Wellen). Tetrahydroaminoacridin andererseits hebt das durch Ditrin induzierte delirante Bild auf (Verminderung der verlangsamten Wellen und Wiederaufleben des α -Rhythmus im EEG), während die LSD-25 Psychose durch dieselbe Substanz erheblich gesteigert wird (weitere Beschleunigung und Desynchronisation des EEG).

Diese Untersuchungen zeigten einwandfreie Beziehungen zwischen elektroencephalographischen und klinischen Veränderungen. Durch Modifikation des EEGs konnte das klinische Bild umgewandelt werden. Die Vermehrung der Beschleunigung und Desynchronisation im EEG geht mit der Zunahme der psychopathologischen Erscheinungen einher. Die Vermehrung langsamen Wellen im EEG induziert Bewußtseinsstörungen. Das Auftreten der langsamen Wellen mit der Verpflanzung sehr schneller Aktivität fand man bei bestimmten Zuständen. Das Wieder-Auftreten des α -Rhythmus bei einer experimentell erzeugten Psychose geht mit der Blockierung der psychotischen Symptome und der Normalisierung der Bewußtseinslage parallel. Weiterhin wurde festgestellt, daß das Auftreten der verschiedenen EEG-Veränderungen sehr stark von dem Ausgangs-EEG sowie von Dosis und Geschwindigkeit der Verabreichungen abhängt.

Diese Untersuchungen tragen nicht nur zu wichtigen theoretischen Erwägungen über den Wirkungsmechanismus von verschiedenen halluzinogenen Substanzen und zum Verständnis der Beziehungen zwischen psychopathologischen Phänomenen und neurophysiologischen Vorgängen bei, sondern liefern auch neue Ansätze zur Therapie der verschiedenen psychotischen Bilder, besonders im Rahmen der exogenen Psychosen.

Zusammenfassung

Es wird über unterschiedliche klinisch-elektroencephalographische Befunde sowohl von halluzinogenen Substanzen berichtet, die ausgeprägte Bewußtseinsveränderungen hervorrufen (Ditrin[®]), als auch von solchen, die keine sichtbaren Bewußtseinsveränderungen hervorrufen (LSD-25). Die Daten der quantitativen EEG-Frequenzanalyse zeigten einwandfreie Unterschiede zwischen beiden Substanzen. Diese Unterschiede konnten klarer demonstriert werden, wenn LSD-25 oder Ditrin weitere Substanzen wie Tetrahydroaminoacridin oder Chlorpromazin verabreicht wurden. Die Untersuchungen wiesen deutliche Beziehungen zwischen elektroencephalographischen und psychopathologischen Veränderungen auf. Die Veränderungen der Durchschnittsfrequenz der EEG-Gruppe bei welcher psychotische Verhaltensweisen nach Verabreichung halluzinogener Substanzen beobachtet wurden, sind signifikant verschieden von derjenigen, welche keine psychotischen Störungen zeigte. Diese Beziehungen zwischen EEG und klinischen Veränderungen konnten durch Hinzufügen der zentral-erregenden und -inhibierenden Substanzen experimentell gesichert werden. Die theoretische und praktische Bedeutung dieser Befunde wird diskutiert.

Summary

Clinical Investigations and Quantitative EEG Data in Experimental Psychoses

The authors report on the clinical and electroencephalographical findings to be observed following the administration of hallucinogenic substances inducing marked changes in consciousness (Ditrin[®]) and of those not inducing such disturbances (LSD-25). Data obtained by EEG frequency analysis showed differences between both substances. It was possible to demonstrate these differences even more clearly when the administration of LSD-25 or Ditrin was followed by that of other substances, such as tetrahydroaminoacridine or chlorpromazine. The investigations revealed a relationship between electroencephalographic and psychopathological changes. Alterations in mean frequency as seen in the group developing psychotic behaviour after the administration of hallucinogenic substances differed significantly from those where no psychotic disturbances occurred. The fact that this relation between EEG and clinical changes does exist was experimentally confirmed by the additional administration of centrally stimulant and depressant substances. Theoretical and practical implications of these findings are discussed.

Literatur

- Bente, D. and Itil, T., Vergleichende klinisch-elektroencephalographische Untersuchungen mit Pervitin und LSD-25. In Garattini, S., and Ghetti, V., Editors: *Psychotropic Drugs*, Elsevier Publishing Co., New York 1957, pp. 284-285.
- Bente, D., Itil, T., and Schmid, E. E., *Psychiat. Neurol.* 135, 275-284 (1958).
- Carletti, A., Schlager, E., Spitzer, F., and Taeschler, M., *Schweiz. Apoth.-Ztg.* 101, 210-240 (1963).
- Delay, J., Deniker, P., Verdeaux, G., Ginestet, D., and Péro, P., Intérêt des contrôles cliniques et polygraphiques simultanés pour l'évaluation précoce de l'activité de certaines drogues chez l'homme. In Bradley, P. B., Flügel, F., and Hoch, P., Editors: *Neuro-Psychopharmacology*, Vol. 3, Elsevier Publishing Co., New York 1964, pp. 460-466.
- Fink, M., A.M.A. Arch. Neurol. and Psychiat. 80, 380-387 (1958).
- Fink, M., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 12, 359-369 (1960).
- Fink, M., Quantitative EEG in Human Psychopharmacology: Drug Patterns in Glaser, G. H., Editor: *EEG and Behavior*, Basic Books, Inc., Publishers, New York 1965, pp. 177-197.
- Flügel, F. and Itil, T., *Psychopharmacologia* 3, 79-98 (1962).
- Hollister, L. E., Prusmack, J. J., Paulsen, J. A., and Rosenquist, N., *J. Nerv. and Ment. Dis.* 131, 428-434 (1960).
- Itil, T., *Elektroencephalographische Studien bei Psychosen und psychotropen Medikamenten* (Monograph., Ahmet Sait Matbaası, Istanbul 1964).
- Itil, T., Quantitative EEG Changes Induced by Anticholinergic Drugs and Their Behavioral Correlates in Man. In Wortis, Editor: *Recent Advances in Biological Psychiatry*, Vol. 8, 1965 (in press).
- Itil, T. and Fink, M., The Question of Dissociation of EEG and Behavior with Anticholinergic Agents (in press).
- Itil, T., Fink, M., Neubauer, H., and Gershon, S., Drug Induced Dissolution of Cortical Electrical Activity and its Correlation of Psychopathological Phenomena. In Bente, D., and Bradley, P. B., *Neuropsychopharmacology*, Vol. 4, Elsevier Publishing Co., New York 1964.
- Itil, T., Neubauer, H. and Keskiner, A., Potentiation of Anticholinergic Induced EEG Slow Wave Activity by Phenothiazines and the Behavioral Correlations in Man. Presented at the International Congress of EEG and Clinical Neurophysiology, Vienne 1965.
- Lebovits, B., Visotsky, H., and Ostfeld, A. M., *Arch. Gen. Psychiat.* 2, 390-407 (1960).
- Lebovits, B., Visotsky, H., and Ostfeld, A. M., *Arch. Gen. Psychiat.* 7, 39-45 (1962).
- Leuner, H., *C. Med. Exp.* 5, 224-238 (1961).
- Leuner, H., Die experimentelle Psychose. Ihre Psychopharmakologie, Phänomenologie und Dynamik in Beziehung zur Person. Versuch einer konditional-genetischen und funktionalen Psychopathologie der Psychose, Springer-Verlag, Berlin 1962.
- Rajotte, P., *Canad. Med. Ass. J.* 91, 295-300 (1964).
- Rajotte, P., *Canad. Med. Ass. J.* 91, 335-342 (1964).
- Wilson, R. E. and Shagass, C., *J. Nerv. and Ment. Dis.* 138, 277-286 (1964).

Anschr. d. Verf.: Dr. T. Itil und Dr. M. Fink, Department of Psychiatry at the Missouri Institute of Psychiatry, University of Missouri, School of Medicine, St. Louis, Missouri (U.S.A.)