

pendante de la volonté entre le contenu des images et le cercle de préoccupations de l'observateur.

Summary

Two observations have been made at 1½ years interval and comparisons drawn in respect of visual phenomena appearing when the eyes were closed. It would appear that the visual fantasies are completely dependent, so far as the image-content goes, on the observer's current field of interest.

Adresse des Autors: Prof. Dr. E. Grünthal, Heil- und Pflegeanstalt *Waldau-Bern* (Schweiz)

Bente, D.; Itil, T. und Schmid, E. E.: Psychiat. Neurol., Basel 135: 273-284 (1958)

Aus der Universitäts-Nervenklinik Erlangen
(Prof. Dr. F. Flügel)

Elektroencephalographische Studien zur Wirkungsweise des LSD 25¹

Von D. BENTE, T. ITIL und E. E. SCHMID

Untersuchungen über die elektroencephalographischen Veränderungen bei den neueren medikamentösen Behandlungsmethoden psychotischer Störungen haben gezeigt, daß diese sogenannten neuroleptischen Verfahren als gemeinsames Wirkungsprinzip einen verlangsamenden Effekt auf die hirnelektrischen Spontanrhythmen erkennen lassen [3, 6, 15]. In dieser Beziehung finden sich weitgehende Analogien zu den elektroencephalographischen Veränderungen im Gefolge der klassischen Schock- und Krampfbehandlung

¹ Nach einem Vortrag auf der Tagung der Deutschen EEG-Gesellschaft vom 19. bis 22. 9. 1956 in Berlin.

[1, 9, 12, 18, 21–25, 27]. Hierdurch wird die Annahme nahegelegt, daß diese verlangsamende Komponente von grundsätzlicher Bedeutung im Wirkungsmechanismus der therapeutischen Beeinflussung endogener Psychosen ist, worauf *Cremerius* und *Jung* [9] bereits seinerzeit hingewiesen haben.

In diesem Rahmen hat uns die Frage interessiert, welche Wirkungen Lysergsäure-diäthylamid (LSD 25 «Sandoz»), das bekanntlich bereits in Gamma-Dosierungen bei normalen Versuchspersonen psychotische Reaktionen erzeugen kann [2, 8, 19, 31], auf verschiedenartige verlangsamende Vorgänge im EEG ausübt und welche Effekte es auf durch starke Verlangsamung gekennzeichnete hirnelektrische Syndrome verschiedener Genese entfaltet. Über die Beeinflussung des normalen Ruhe-EEG ist bisher bekannt, daß LSD eine Beschleunigung des Alpha-Rhythmus, die Aktivierung eines schnellen Beta-Rhythmus und schließlich eine Blockierung des Grundrhythmus bewirkt [17, 26, 28], während die psychosensoriellen Reaktionen verstärkt sein können [7]. Diese Befunde konnten wir bestätigen.

Unsere eigenen Untersuchungen, die ein Material von 150 Ableitungen unter LSD umfassen und über die hier in gedrängter Form berichtet werden soll, erstrecken sich auf die Wirkung des LSD 25 auf den Ablauf der elektroencephalographischen Barbiturat- und Chlorpromazinreaktion sowie die LSD-Effekte auf die hirnelektrischen Veränderungen unter kombinierter Chlorpromazin-Reserpin-Behandlung und Elektrokrampftherapie. Schließlich wurde die Reaktion bestimmter Epilepsieformen auf Zufuhr von LSD 25 geprüft.

1. Veränderungen der hirnelektrischen Barbituratreaktion

Evipan oder Pentothal wurden in 5%iger Lösung jeweils in der gleichen Injektionsrate von 1 cm³ pro Minute bei der gleichen Person ohne und nach Vorbehandlung mit LSD 25 intravenös bis zur Bewußtseinsausschaltung verabreicht. LSD 25 wurde in diesen Versuchen in einer Dosierung von 40–80 γ 40–50 Minuten vor Beginn der Barbituratinjektion ebenfalls intravenös gegeben. Die vergleichende Betrachtung des Verlaufes der elektroencephalographischen Evipanreaktion zeigt, daß die Vorbehandlung mit LSD 25 das Auftreten verlangsamter, hochamplitudiger Potentialschwankungen stark hemmt. Gleichzeitig damit wird das Stadium der schnellen Spindelaktivität verlängert. Die Bewußtseinsausschaltung wird je-

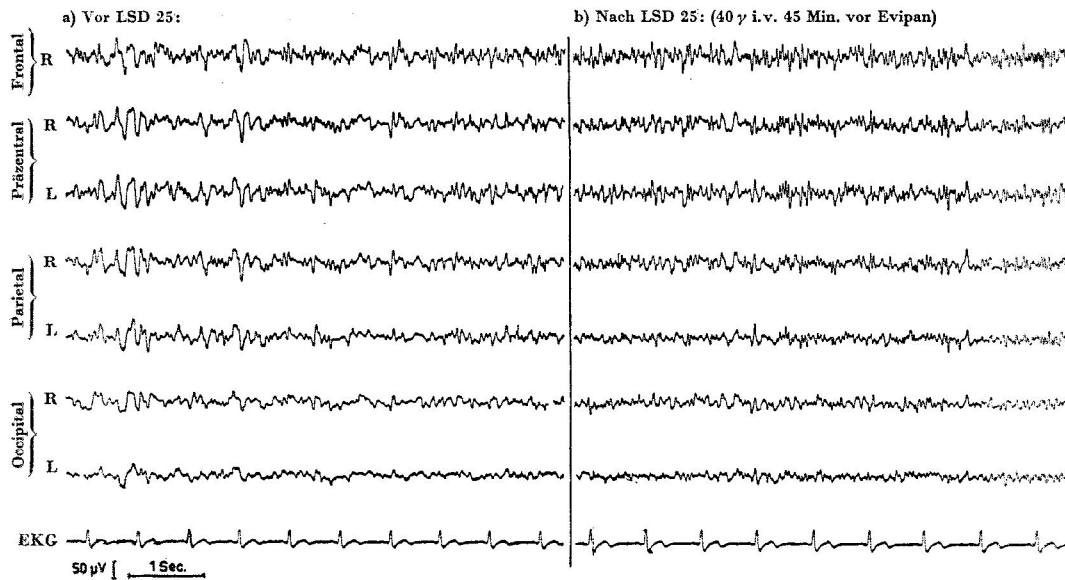


Abb. 1. Veränderung der Evipanreaktion nach LSD 25; jeweils 4 Min. 15 Sek. nach 4,25 cm³ Evipan (5 %).

doch jeweils fast zum gleichen Zeitpunkt erreicht und kann nach LSD 25 im elektroencephalographischen Stadium einer verlangsamten und aktivierten Spindeltätigkeit erfolgen (Abb. 1). Es kommt demnach nach LSD 25 zu einer bemerkenswerten Dissoziation der Spindel- und Verlangsamungskomponente, wobei erstere offensichtlich mehr mit der narkotischen Eigenwirkung dieser Substanzen in Zusammenhang steht, während die verlangsamende Tendenz mehr Beziehungen zu funktionellen Besonderheiten der Schlafschaltung aufweist. Wir neigen damit zu einer ähnlichen Auffassung wie Shimazono [29, 30], der das Zustandekommen der unter Schlaf- und Narkosemitteln auftretenden EEG-Veränderungen aus der Wechselwirkung zweier verschiedener Prozesse erklärt. Den einen Vorgang definiert er als «the brain process which occurs due the drug», den anderen als «sleep process or process of similar type» (N- und S-Prozeß). Diese Annahme wird auch dadurch gestützt, daß wir nach LSD 25 fast immer eine Verringerung der Dauer und Ausprägung des besonders für Pentothal charakteristischen Nachschlafes beobachtet haben. Gleichzeitig ist auch eine Verminderung der langsamen Komponenten nach Sinnesreiz zu verzeichnen. Unsere Ergebnisse stehen damit auch in guter Übereinstimmung mit den

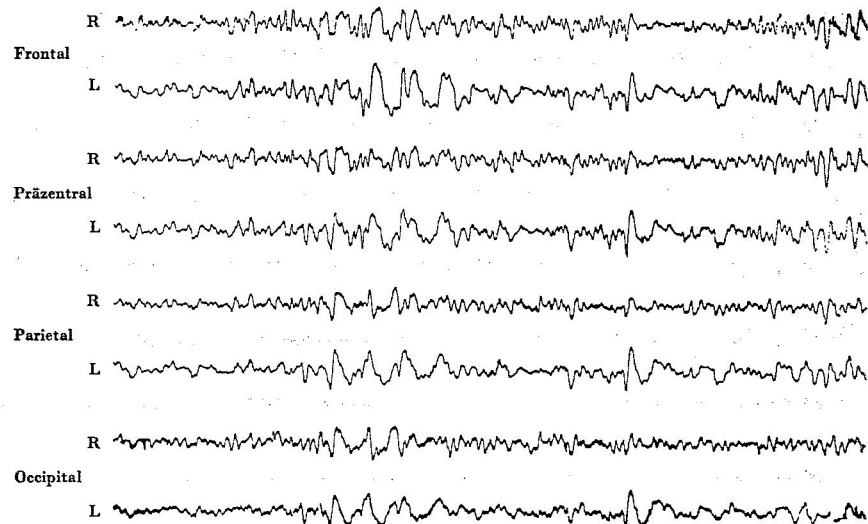


Abb. 2a. Megaphenreaktion ohne LSD 25; 11 Min. nach 50 mg Megaphen i.v.

tierexperimentellen Befunden von *Elkes* und Mitarbeitern [11], die in der leichten Barbituratnarkose nach LSD 25 eine Aufhebung der hirnelektrischen Schlafaktivität fanden, ohne daß der narkotische Zustand als solcher verändert wurde.

2. Veränderungen der hirnelektrischen Chlorpromazinreaktion

Analog der Versuchsanordnung bei den Barbituraten wurde bei jeweils gleichen Versuchspersonen der elektroencephalographische Ablauf nach 50 mg Megaphen intravenös (Lösung in 20 cm³ physiologischer Kochsalzlösung, Injektionsrate 2 cm³ pro Minute) ohne und nach intravenöser Vorbehandlung mit LSD 25 in Dosen von 40 bis 80 γ verglichen. Auch hier findet sich nach LSD 25 eine dissoziative Verschiebung innerhalb des hirnelektrischen Chlorpromazinsyndroms, das im Gegensatz zum spontanen Ermüdungsvorgang durch ein initiales Aktivierungsstadium charakterisiert ist, in dem sich bereits eine Tendenz zum Auftreten relativ hochgespannter, rhythmisiert verlangsamer Potentialgruppen abzeichnet [4]. Diese Tendenz zur Aktivierung rhythmisiert verlangsamer Potentialgruppen tritt dann auch in den dem Einschlafvorgang entsprechenden Depressionsphasen in spezifischer Weise hervor und verleiht den auf endogene und exogene Reize erfolgenden Veränderun-

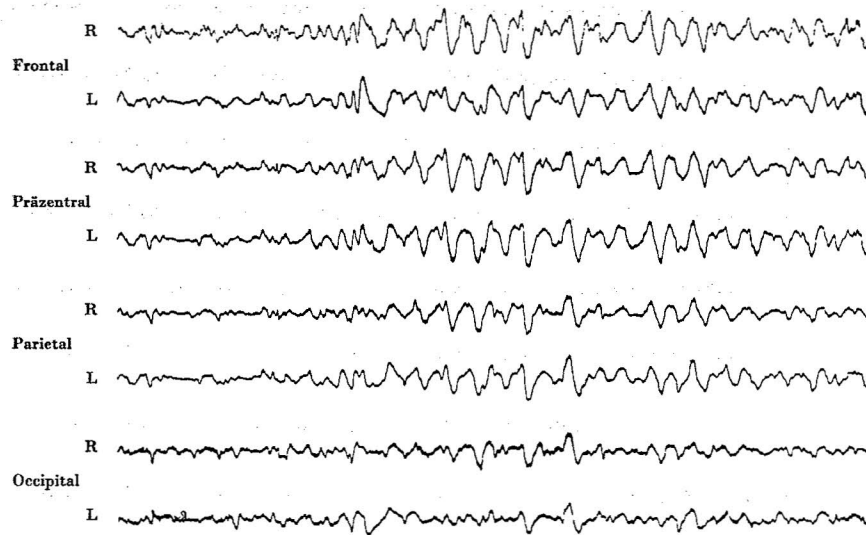


Abb. 2b. Megaphenreaktion ohne LSD 25; 28 Min. nach 50 mg Megaphen i.v.

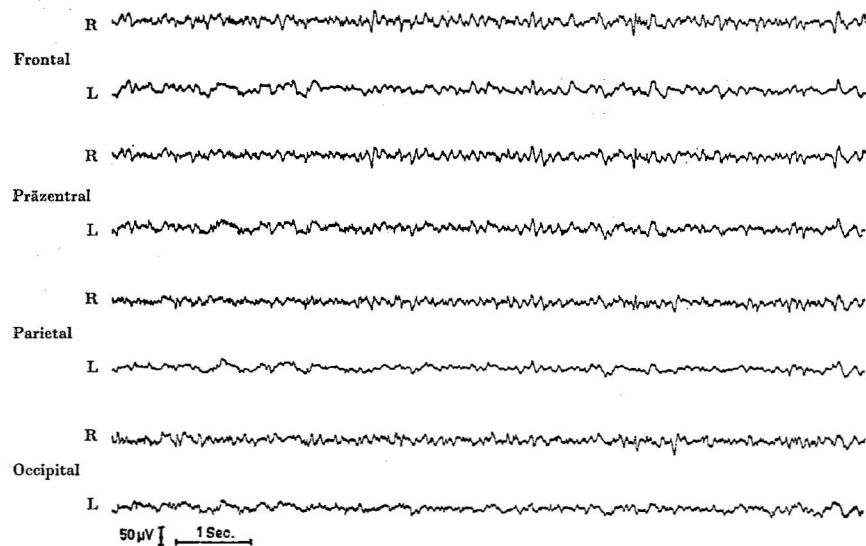


Abb. 2c. Megaphenreaktion nach LSD 25 (40 γ i.v. 45 Min. vor Beginn der Megapheninjektion); 11 Min. nach 50 mg Megaphen i.v.

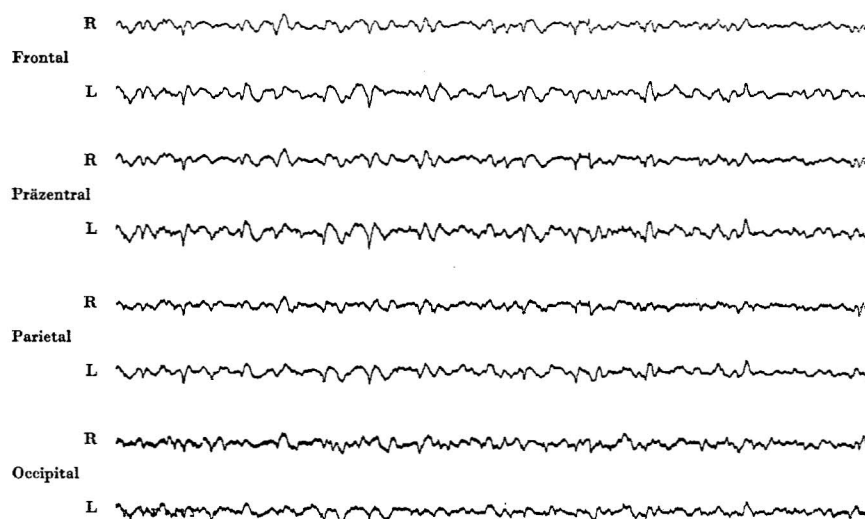


Abb. 2d. Megaphenreaktion nach LSD 25 (40 γ i.v. 45 Min. vor Beginn der Megapheninjektion); 28 Min. nach 50 mg Megaphen i.v.

gen eine besondere Note [3, 6]. Während durch LSD 25 die dem Einschlafvorgang entsprechenden Depressionsphasen in keiner Weise abgeschwächt, manchmal sogar akzentuiert werden, wird die für das Chlorpromazinsyndrom charakteristische rhythmisierte Verlangsamungstendenz im gesamten Verlauf stark gehemmt (Abb. 2). Gleichzeitig damit ist klinisch wie elektroencephalographisch eine gesteigerte Weckbarkeit zu beobachten.

3. LSD-Wirkung auf medikamentös und durch Elektrokrampfbehandlung hervorgerufene Veränderungen des Hirnstrombildes

Sowohl im Verlaufe der Elektrokrampfbehandlung wie bei kombinierter langdauernder Chlorpromazin-Reserpin-Medikation, die zur Erzeugung der akinetisch-abulischen Zustände führt [13, 14], kommt es zu einer mehr oder minder ausgeprägten Verlangsamung des Hirnstrombildes [5, 15]. Nach intravenösen LSD-25-Gaben in Dosen von 20–80 γ ist nach einer durchschnittlichen Latenz von 10–15 Minuten eine zunehmende Beschleunigung der Hirnrhythmen zu beobachten. Dabei wird die langsame Aktivität durch immer länger dauernde Folgen von Frequenzen im Grundrhythmusbereich ersetzt (Abb. 3 und 4). Auf dem Höhepunkt der Wirkung, meist 40–50 Minuten nach der Injektion, kann es dann

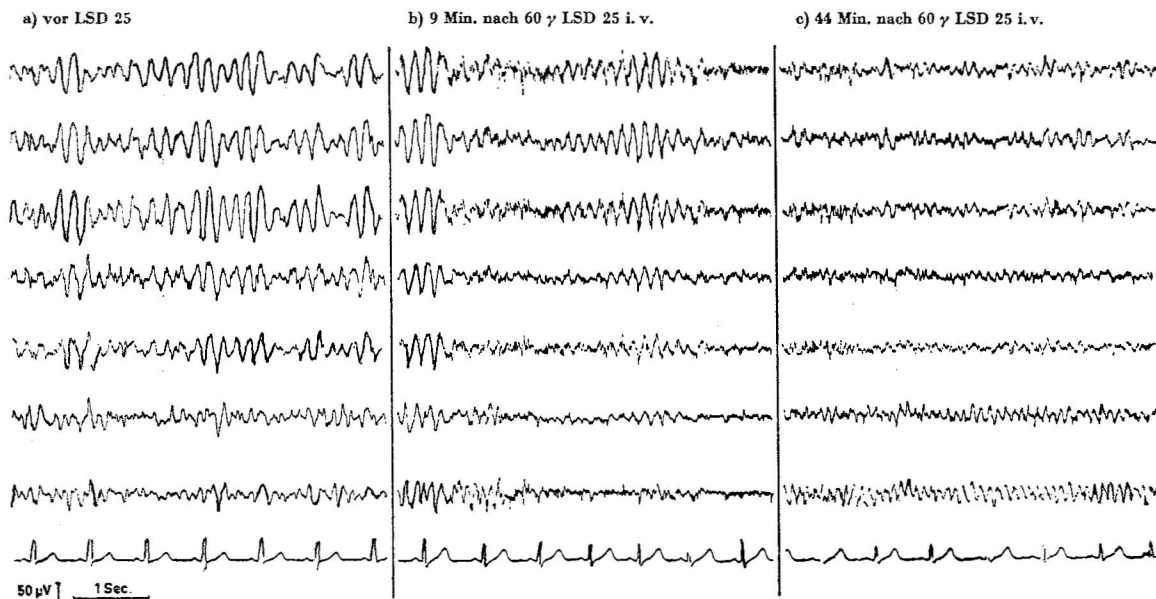


Abb. 3. Verhalten der EEG-Veränderungen bei kombinierter Megaphen-Serpasilbehandlung unter LSD 25.

zum Übergang in flache Phasen desynchronisierter Beta-Aktivität kommen. Klinisch werden die elektroencephalographischen Veränderungen von einem Aktivitätszuwachs im Bereich der psychischen und motorischen Sphäre begleitet. Entsprechend findet sich im EEG auch eine kontinuierlich vermehrte Einstreuung von Muskelpotentialen, die sich bis zu langdauernden Ausbrüchen hoher Potentialserien steigern kann. Bei den akinetisch-abulischen Syndromen, die oft durch eine weitgehende Erschlaffung des Muskeltonus gekennzeichnet sind, ist dieses Phänomen besonders eindrucksvoll.

4. LSD-Wirkung auf verlangsamte Wellenfolgen bei Epilepsie

Entsprechend der eingangs geschilderten Fragestellung wurde auch die Wirkung des LSD 25 auf schwere Allgemeinveränderungen mit kontinuierlichen, hochgespannten Delta-Wellen sowie auf paroxysmale, langsame Wellenkomplexe untersucht. Es wurden dabei Dosen von 20–150 γ , zum Teil in aufsteigenden Mengen gegeben. Bei intravenöser Verabreichung liegt der Wirkungseintritt nach etwa 10–15 Minuten, der Höhepunkt nach 40–50 Minuten. Im all-

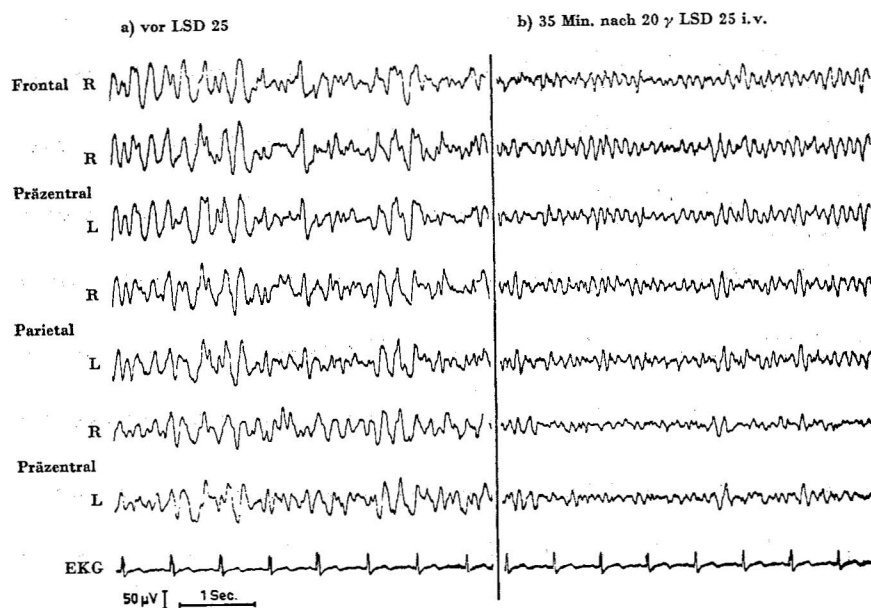


Abb. 4. Verhalten der EEG-Veränderungen nach ES-Behandlung unter LSD 25.

gemeinen pflegen die Veränderungen nach 4–8 Stunden wieder abzuklingen.

Was nun den elektroencephalographischen LSD-Effekt betrifft, so besteht dieser auch hier in einer äußerst eindrucksvollen, sukzessiven Beschleunigung des pathologisch verlangsamten Wellenbildes, wobei in fortschreitendem Maße flache Phasen desynchronisierter Aktivität aufzutreten pflegen. Im Zuge der allgemeinen Beschleunigung, die mit einer starken Reduktion der Amplitudenhöhe gekoppelt ist, ist initial oft eine synchrone Gruppierungstendenz im beschleunigten Bereich zu beobachten, die später immer stärker zurücktritt. In engem zeitlichem Zusammenhang mit den zuletzt genannten Phänomenen macht sich klinisch in diesen Fällen häufig eine passagere Schläfrigkeit bemerkbar. Auf dem Höhepunkt der Wirkung können langdauernde Phasen eines gut ausgeprägten Alpha-Rhythmus im Wechsel mit flacher, desynchronisierter Aktivität das Bild beherrschen, während nur noch vereinzelt beschleunigte dysrhythmische Gruppen auftreten¹ (Abb. 5). Klinisch ent-

¹ Wie einer soeben erschienenen Arbeit von Denber und Merlis [10] zu entnehmen ist, findet sich eine diesem LSD-Effekt analoge Wirkung auch nach Verabreichung von Mescalinsulfat in Dosen von 0,5 g.

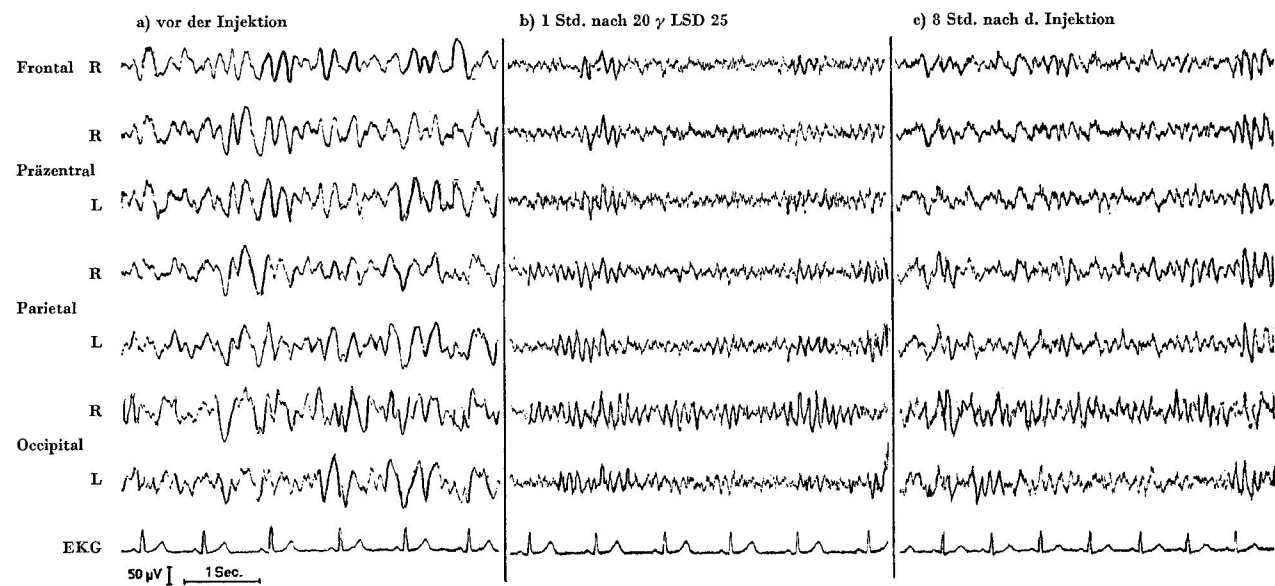


Abb. 5. Wirkung von LSD 25 auf Paroxysmale langsame Aktivität bei Epilepsie.

spricht diesen Veränderungen häufig eine vorübergehende Auflockerung der Affektivität und Psychomotorik bei schweren Wesensveränderungen.

Bei paroxysmalen langsamen Wellenkomplexen, wie Krampfwellen- und Krampfwellenvarianten, ist häufig ebenfalls eine bemerkenswerte Dissoziation innerhalb des Krampfmusters zu beobachten. Während die langsamen Komponenten eine Beschleunigung und teilweise eine Hemmung erfahren, kommt es in manchen Fällen zu einer Vermehrung der Spikes-Komponenten. Sharp-Waves können zu Spitzen umgewandelt werden. Auf diese Weise treten die Grand-Mal-Komponenten des epileptischen Geschehens stärker hervor, was klinisch zu einer Anfallsauslösung führen kann. Dieses Verhalten scheint der von Jung und Tönnies [20] gegebenen Deutung zu entsprechen, wonach den langsamen Abläufen eine gewisse Bremswirkung gegenüber der primären Krampfentladung zuzuschreiben ist.

Zusammenfassung

Auf Grund der geschilderten Ergebnisse kann gesagt werden, daß LSD 25 eine ausgeprägte beschleunigende Wirkung auf die hirnelektrischen Rhythmen bei gleichzeitiger Amplitudenreduktion ausübt, die bis zum Auftreten flacher desynchronisierter Aktivität führen kann. Bei hochgradig verlangsamter und dysrhythmischer Ausgangslage, besonders beim Epileptiker, pflegt sich diese Wirkung oft im Wechsel mit kürzer- oder längerdauernden, durch synchrone beschleunigte Gruppen gekennzeichneten Phasen zu entfalten. In ähnlicher Weise hemmt LSD 25 die durch Verabreichung von Narcotica und Chlorpromazin induzierten verlangsamenden Vorgänge. Es ergibt sich also, daß LSD 25 nicht nur ein in die psychische Sphäre, sondern auch gleichzeitig in die Steuerung der Elektro-genese nachhaltig eingreifendes Agens ist. Auf Grund der im Endeffekt gegensätzlichen Wirkung zu den elektroencephalographischen Veränderungen bei neuroleptischer (*Delay*) Behandlung eröffnet sich eine Reihe interessanter pharmako-psychiatrischer Perspektiven, auf die gemeinsam mit Flügel [16] noch anderorts näher eingegangen wird.

Résumé

Sur la base des résultats décrits, il est permis de dire que le LSD 25 accélère fortement les rythmes cérébraux et diminue leur amplitude, parfois jusqu'à faire apparaître une activité plate et

désynchronisée. Dans des cas avec dysrythmie lente, particulièrement chez des épileptiques, on voit se développer cette action couplée à des phases caractérisées par des groupes synchrones et accélérées de durée plus ou moins longue. Le LSD 25 inhibe de façon semblable l'activité lente provoquée par des narcotiques et la chlorpromazine. Il se trouve donc, que le LSD 25 n'influence pas seulement la sphère affective mais intervient également dans la régulation de l'électrogénèse. De nouvelles perspectives pharmacopsychiatriques intéressantes s'ouvrent sur la base de l'effet contraire des neuroleptiques sur l'électrogénèse, qui seront discutées ailleurs.

Summary

Our findings suggest that LSD 25 effects a marked acceleration in the brain electrical rhythm, when at the same time amplitude has been reduced. It results in the setting up of a weak, asynchronous activity. With severely retarded and dysrhythmic states in epilepsy especially, this asynchronous effect alternates with shorter or longer phases, characterised by a synchronised acceleration in certain group-potentials. Similarly LSD 25 obstructs the retardation induced by the giving of narcotics and chlorpromazin. Thus we have found that LSD 25 is an effective agent not only in the psychic but in the electro-physiological sphere. Since the electroencephalographic effects of LSD 25 work in opposition to those of neuroleptic drugs (*Delay*), a series of pharmacopsychiatric perspectives open up on which we, along with *Flügel*, will be commenting elsewhere.

LITERATUR

1. Barrera, S. E. und Pacella, B. L.: Am. J. Physiol. 133: 206 (1941).
2. Becker, A. M.: Wien. Z. Nervenheilk. 2: 402 (1949).
3. Bente, D.: L'Encéphale 4: 898 (1956).
4. Bente, D. und Itil, T.: Arzneimittelforschg. 7: 418 (1954).
5. Id.: Med. Klin. 50: 1296 (1955).
6. Id.: Arzneimittelforschg. 7: 611 (1957).
7. Bradley, P. B., Elkes, C. und Elkes, J.: J. Physiol. 121: 50 (1953).
8. Condrau, G.: Acta psychiat. neurol. scand. 24: 1 (1949).
9. Cremerius, J. und Jung, R.: Nervenarzt 18: 193 (1947).
10. Denber, H. C. und Merlis, S.: Psychopharmacol. Public. No. 42. Amer. Ass. Advanc. Science 1956, 141.
11. Elkes, J., Elkes, C. und Bradley, P. B.: J. ment. Sci. 100: 125 (1954).
12. Funk, M. und Kahn, R. L.: Electroenceph. clin. Neurophysiol. 8: 158 (1956).
13. Flügel, F.: Med. Klinik 50: 634 (1955).

14. Flügel, F.: L'Encéphale (im Druck).
15. Flügel, F., Bente, D. und Itil, T.: EEG clin. Neurophysiol. 8: 712 (1956).
16. Flügel, F. und Bente, D.: Dtsch. med. Wschr. 81: 2071 (1956).
17. Gastaut, H., Ferrer, S. und Castells, C.: Conf. neurol. 13: 102 (1953).
18. Hoagland, H., Malamud, W., Kaufmann und Pincus, G.: Psychosom. Med. 8: 246 (1946).
19. Hoch, P. H., Cattell, J. P. und Pennes, H. H.: Amer. J. Psychiat. 108: 579 (1952).
20. Jung, R. und Tönnies, J. F.: Arch. Psych. 185: 701 (1950).
21. Levy, N. A., Serota, H. M. und Grinker, R. R.: Arch. Neurol. Psychiat. 47: 1009 (1942).
22. Moriarty, J. D. und Siemens, J. C.: Arch. Neurol. Psychiat. 57: 712 (1947).
23. Mosovich, A. und Katzenelbogen, S.: J. nerv. ment. Dis. 107: 517 (1948).
24. Pacella, B. L., Barrera, S. E. und Kalinowsky, L. B.: Arch. Neurol. Psychiat. 47: 367 (1942).
25. Proctor, L. D. und Goodwin, J. E.: Amer. J. Psychiat. 101: 797 (1945).
26. Rinkel, M., De Shon, J., Hyde, R. W. und Solomon, H. C.: Amer. J. Psychiat. 108: 572 (1952).
27. Roth, M.: Electroenceph. clin. Neurophysiol. 3: 261 (1951).
28. Schwarz, B. E., Bickford, R. G. und Rome, H. P.: Proc. Mayo Clin. 30: 407 (1953).
29. Shimazono, Y., Okuma, T., Fucuda, T., Hirai, T. und Yamamusu, E.: Electroenceph. clin. Neurophysiol. 5: 525 (1953).
30. Shimazono, Y.: Folia psychiat. neur. jap. 57: 374 (1955).
31. Stoll, W. A.: Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 60: 279 (1947).

Adresse der Autoren: Dr. D. Bente und Dr. T. Itil, Univ. Nervenlinik, Erlangen (Deutschland)