

# Psychotropic Drugs

Edited by  
S. GARATTINI AND V. GHETTI



E L S E V I E R

# PSYCHOTROPIC DRUGS

*Edited by*

S. GARATTINI AND V. GHETTI

MILAN (ITALY)



ELSEVIER PUBLISHING COMPANY  
AMSTERDAM - LONDON - NEW YORK - PRINCETON

1957

Proceedings of the International Symposium on Psychotropic Drugs,  
Milan, May 9-11, 1957

Chairman:

PROF. E. TRABUCCHI

Institute of Pharmacology, University of Milan (Italy)



azacyclonol. The above data suggest the hypothesis that synaptic inhibition is one of the mechanisms responsible for some forms of mental disturbance. A perversion of metabolism resulting either in an excess of endogenous inhibitory substance or an excess susceptibility of the neurons upon which it acts, would result in abnormal patterns of activity whose variety would be determined by varying thresholds and, in particular, by abnormal inhibition interrupting normal control, and thereby releasing more primitive and less adaptive—perhaps subcortical—patterns of activity.

Such conceptions emphasize the role of naturally occurring inhibitory indoles in mammalian brain. Of these, serotonin is highly active, dimethyl-serotonin or bufotenine is twice as active as serotonin, while adrenaline and adrenolutin are relatively weak inhibitors. Psychotic manifestations have been clearly described for all but serotonin, whose powerful peripheral disturbing actions seriously obscure the picture when it is introduced by the usual routes. For this reason we are testing the effects of intracarotid serotonin injections in man.

The importance of serotonin has caused us to extend our original observations of its cerebral synaptic inhibitory action with experiments designed to record the action of "in situ serotonin". This is accomplished by the use of iproniazid, the inhibitor of monoamine oxidase (MAO), the enzyme responsible for the destruction of serotonin. With intracarotid injections of iproniazid we can reproduce the cortical action of serotonin and show that, at the height of the synaptic inhibition, the MAO titer on the inhibited side is, in fact, lower than on the control side; as would be expected if iproniazid is exercising its action by inhibiting MAO and, consequently, accumulating natural serotonin at the synapses.

Following the reasoning already outlined, we again assessed the pertinence of the data to possible clinical significance by testing the action of tranquilizers against serotonin. We find that the tranquilizers exercise a prophylactic or preventive action against the inhibitory effects of serotonin in the same way that they antagonize psychomimetic drugs.

A comparison of the cerebral synaptic action of psychomimetic drugs with that of naturally occurring cerebral synaptic inhibitors and their modification by tranquilizers produces data consistent with the hypothesis that a disturbance of synaptic equilibrium—in this case, by a preponderance of inhibitory effectiveness—is a potential mechanism for some kinds of mental disturbance, and that therapeutic results could be anticipated by various means of preventing or annulling this effect. The opposite kind of disturbance or a preponderance of excitatory effectiveness seems also plausible. The prevention or annulling of this deviation in synaptic equilibrium would require different measures. The effectiveness of different tranquilizers and varying therapeutic measures might be expected to become diagnostic criteria.

Veterans Administration Research Laboratories in Neuropsychiatry,  
V. A. Hospital, Pittsburgh, Pa. U.S.A.

AMEDEO S. MARRAZZI

<sup>1</sup> A. S. MARRAZZI, *Science*, 118 (1953) 367.

<sup>2</sup> A. S. MARRAZZI, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 66 (1957) 496.

<sup>3</sup> A. S. MARRAZZI AND E. R. HART, *Science*, 121 (1955) 365.

<sup>4</sup> A. S. MARRAZZI AND E. R. HART, *J. Nervous Mental Diseases*, 122 (1955) 354.

## Vergleichende klinisch-elektroencephalographische Untersuchungen mit Pervitin und LSD-25

Elektroencephalographische Untersuchungen haben gezeigt, dass im Zuge der neuroleptischen Medikation ähnlich wie unter der Krampf- und Comabehandlung eine Verlangsamung der hirnelektrischen Spontanrhythmen auftritt. Hierdurch wurde die Annahme nahegelegt, dass die diesen Verfahren gemeinsame verlangsamen Komponente von Bedeutung für die therapeutische Beeinflussung psychotischer Zustände sein könnte. Unter einem derartigen Gesichtspunkt wurde von uns die Wirkung von LSD-25 auf verschiedenartige, durch eine Verlangsamung charakterisierte Vorgänge geprüft. Im einzelnen haben wir so die LSD-Wirkung auf die im Verlauf der Chlorpromazin-, Reserpin- und der kombinierten Chlorpromazin-Reserpinbehandlung sowie der Krampftherapie auftretenden EEG-Veränderungen untersucht. Weiter wurde der LSD-Effekt auf den hirnelektrischen Ablauf der Barbiturat- und Chlorpromazinanflutung geprüft. Schliesslich haben wir auch durch starke Verlangsamung gekennzeichnete epileptische Syndrome in die Untersuchungen mit einbezogen.

Wie wir bereits auf der letztjährigen Tagung der Deutschen EEG-Gesellschaft berichtet haben, führt LSD-25 zu einer ausgeprägten, oft stundenlang anhaltenden Beschleunigung verlangsamter Abläufe, weitgehend unabhängig von der Art ihrer Entstehung. Ebenso werden die durch intravenöse Barbiturat- oder Chlorpromazinanflutung induzierten verlangsamenden Vorgänge stark gehemmt. Es fand sich also, dass LSD-25 eine in die Steuerung der Elektrogenese nachhaltige

eingreifende Substanz darstellt. Gleichzeitig lassen unsere unter LSD-25 gewonnenen Ergebnisse weitgehende Analogien zu den von DENBER UND MERLIS unter ähnlichen Versuchsbedingungen erhobenen Befunden mit Mescaline erkennen.

Wir haben nun weiter die Frage geprüft, ob es sich hier evtl. um einen zentral-stimulierenden Substanzen gemeinsamen Effekt handelt, bzw. inwieweit sich die LSD-Wirkung hiervon differenzieren lässt. Es wurden daher vergleichende Untersuchungen mit Pervitin durchgeführt. Der Vergleich von LSD-25 und Pervitin wurde jeweils am selben Patienten vorgenommen, wobei intravenöse Dosen von 15–30 mg Pervitin und 20–60  $\gamma$  LSD-25 verabreicht worden sind.

Sucht man die wesentlichen Ergebnisse darzustellen, so lässt sich sagen, dass dem Pervitin in den verfolgten Dosen ebenfalls eine beschleunigende bzw. inhibierende Wirkung auf verlangsamte Abläufe zukommt. Jedoch lässt sich für beide Stoffe ein nach Verlauf, Ausprägung und Strukturierung der Teilkomponenten differentes Wirkungsbild abgrenzen.

Was den Verlauf angeht, so tritt bei verlangsamer Ausgangslage – wie nach neuroleptischer Medikation, Krampfbehandlung oder bei Epilepsie – der beschleunigende Pervitineffekt sofort auf, erreicht sein Maximum in 5–10 Minuten, um nach 30–40 Minuten abzuklingen. Demgegenüber setzt unter LSD-25 die Beschleunigung verzögert ein, erreicht ihren Höhepunkt zwischen 30–50 Minuten und ist oft noch über Stunden zu beobachten. Die durch intravenöse Barbiturat- oder Chlorpromazingaben induzierten verlangsamenden Vorgänge werden jedoch durch beide Substanzen in gleichem Masse prompt gehemmt, wobei auch für Pervitin eine langanhaltende Wirkung nachweisbar ist.

Das Ausmass der frequenzmässigen Beschleunigung ist, bezogen auf den Höhepunkt der Wirkung bei verlangsamer Ausgangslage für LSD-25 wesentlich grösser als für Pervitin. Dies gilt für vergleichende Dosen von 15–20 mg Pervitin und 40–60  $\gamma$  LSD-25. Bei den akuten Barbiturat- und Chlorpromazinversuchen haben wir keine derartige Wirkungsdifferenz beobachten können.

Der wesentliche Unterschied zwischen dem Pervitin- und LSD-Effekt scheint uns in der verschiedenartigen Struktur des elektroencephalographischen Syndroms zu liegen, das neben der beschleunigenden Tendenz noch andere wesentliche Wirkungskomponenten enthält. Es ist für die unter LSD-25 einsetzende starke Frequenzbeschleunigung charakteristisch, dass sie mit einer ausgeprägten Rhythmisierung verbunden ist. So können beispielsweise diffuse langsame Dysrhythmien sukzessive in rhythmisch-stabilisierte Alpha-Folgen verwandelt werden. Diese rhythmisierende Komponente fehlt der durch Pervitin bewirkten Frequenzbeschleunigung.

Vor allem ist der LSD-Effekt dadurch ausgezeichnet, dass es gleichzeitig mit der Beschleunigung zu einer ausgeprägten Depression der hirnelektrischen Spontanaktivität kommt. Sie manifestiert sich in zunehmenden Phasen flacher Aktivität, die auf dem Höhepunkt der Wirkung sich stark verlängern und später wieder in intermittierendem Wechsel mit rhythmisierten, beschleunigter Grundaktivität erscheinen. Beim Epileptiker ist dieser Vorgang besonders auffallend und wird klinisch von Schläfrigkeit begleitet. Dagegen führt Pervitin zu einer vermehrten Spannungsproduktion mit Erhöhung der Amplituden, was besonders beim Abklingen des beschleunigenden Effektes in Erscheinung tritt. Bei geringerer Ausprägung der frequenzbeschleunigenden Komponente kann dieser amplitudenerhöhende Effekt weitgehend das Bild der Pervitinwirkung bestimmen. Im Hinblick auf diese Wirkungskomponente zeigt das Pervitin demnach ein fast gegensätzliches Verhalten zum LSD.

Zusammenfassend zeigen die elektroencephalographischen Effekte beider Substanzen eine Verwandtschaft durch die ihnen gemeinsame frequenzbeschleunigende Komponente. Diese ist bei Pervitin mit einer spannungserhöhenden Tendenz gekoppelt, während sie sich bei LSD-25 mit einer ausgeprägten rhythmisierenden und depressiven Komponente verbindet. In dieser eigenartigen Kombination intensiver frequenzbeschleunigender, rhythmisierender und depressiver Vorgänge scheint eine Besonderheit des hirnelektrischen LSD-Syndroms zu liegen, das es gegenüber zentralen Stimulantien abhebt. Nach unseren elektroencephalographischen und klinischen Untersuchungen bei infolge neuroleptischer Behandlung gebesserten Schizophrenen ist wahrscheinlich auch die beschleunigende Komponente nicht von allein entscheidender Bedeutung für die Reaktivierung psychotischer Verhaltensweisen. In diesen Fällen fand sich nämlich eine auffallende Empfindlichkeit gegenüber LSD, während Pervitin mehr unspezifisch emotionale Erregungseffekte bewirkte. Diese Befunde führen zu der Auffassung, dass sich die eindrucksvolle psychotrope Wirkung des LSD nicht auf einen relativ elementaren funktionalen Prozess – beispielsweise eine Erregung reticulärer Substrate oder eine Steigerung der neuronalen Erregbarkeit – zurückführen lässt. Es ist eher wahrscheinlich, dass der eigenartige Effekt dieser Substanz durch eine Interferenz verschiedener, zum Teil kontrastierender neurophysiologischer Vorgänge, zustande kommt.

*Univ.-Nervenklinik, Erlangen (Deutschland)*

D. BENTE  
T. ITIL