

**KLASSIFIZIERUNG PSYCHOTROPER SUBSTANZEN NACH DEREN WIRKUNG
AUF DAS CORTICALE UND HIPPOCAMPALE WACH-EEG DER RATTE**

Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der gesamten Heilkunde

vorgelegt der
Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

von

Niklaus Dürmüller

aus

St. Gallen

Basel 1986
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG

Originaldokument gespeichert auf dem Dokumentenserver der Universität Basel
edoc.unibas.ch

Genehmigt von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel, auf Antrag von Prof. Dr. med. Willy Haefely.

Der Dekan Prof. Dr. med. Raimund Battegay

Tag der Promotion: 24. Februar 1987

INHALTSVERZEICHNIS

ABKUERZUNGEN UND SYMBOLE	IV	
I	EINLEITUNG	1
1.	WOZU DIESE ARBEIT	1
2.	DAS EEG	3
2.1.	<u>Das EEG als Ausdruck von elektrischer Gehirnaktivität</u>	4
2.1.1.	Der Mikrobereich	4
2.1.2.	Der Makrobereich	6
2.2.	<u>Die Aktivitäten des Cortex</u>	8
2.2.1.	Der α -Rhythmus	8
2.2.2.	Die β -Aktivität	10
2.2.3.	Andere Aktivitäten	11
2.3.	<u>Die Aktivitäten des Hippocampus</u>	11
2.3.1.	Der θ -Rhythmus	11
2.3.2.	Andere Aktivitäten	17
3.	DAS QUANTIFIZIERTE EEG	18
4.	EEG UND PSYCHOPHARMAKOLOGIE	20
II	MATERIAL UND METHODE	22
5.	VERWENDETE SUBSTANZEN	22
5.1.	<u>Anxiolytica – Sedativa</u>	23
5.1.1.	Meprobamat	23
5.1.2.	Diazepam	26
5.1.3.	Phenobarbital	28
5.2.	<u>Antidepressiva</u>	32
5.2.1.	Maprotilin	33
5.2.2.	Zimelidin	34
5.3.	<u>Neuroleptica</u>	35
5.3.1.	Chlorpromazin	35
5.3.2.	Haloperidol	39
5.3.3.	Sulpirid	41
5.4.	<u>Psychostimulantien</u>	43
5.4.1.	Amphetamin	43
5.5.	Scopolamin	45
6.	APPARATUR	47
6.1.	<u>Versuchsanlage</u>	47
6.2.	<u>Signalverarbeitung</u>	48
6.2.1.	Signalverstärkung und Registrierung	48
6.2.2.	Speicherung	49
6.2.3.	Signalanalyse	49

7.	PRAEPARATION DER VERSUCHSTIERE	53
8.	VERSUCHSABLAUF UND HALTUNG DER VERSUCHSTIERE	55
9.	HISTOLOGIE	56
10.	STATISTISCHES PROCEDERE	57
III	RESULTATE	58
11.	VORVERSUCHE (V)	58
11.1.	<u>V/1: Der Einfluss des Laufbandes auf die Vigilanz, respective auf das EEG</u>	58
11.2.	<u>V/2: Konstanz des EEGs über die Versuchsdauer</u>	60
11.3.	<u>V/3: Die Wirkung der Substanzlösungsmittel auf das EEG</u>	64
12.	WIRKUNG VON REFERENZPSYCHOPHARMAKA AUF DAS EEG	66
IV	DISKUSSION	81
13.1.	<u>Allgemeines</u>	81
13.2.	Substanzwirkungen	82
13.2.1.	Meprobamat	83
13.2.2.	Diazepam	84
13.2.3.	Phenobarbital	86
13.2.4.	Maprotilin	88
13.2.5.	Zimelidin	89
13.2.6.	Chlorpromazin	90
13.2.7.	Haloperidol	92
13.2.8.	Sulpirid	94
13.2.9.	Amphetamin	95
13.2.10.	Scopolamin	96
13.3.	<u>Klassenzugehörigkeit der Substanzen und Differenzierung innerhalb von Klassen</u>	98
13.4.	<u>Methode</u>	99
V	ZUSAMMENFASSUNG	102
VI	LITERATURVERZEICHNIS	104
VII	EIN PAAR WORTE DES DANKES	122

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN

Abb. 1:	EEG im aktiven Wachzustand	15
Abb. 2:	EEG im Ruhezustand	15
Abb. 3:	EEG im REM-Schlaf	16
Abb. 4:	EEG im orthodoxen Schlaf	16
Abb. 5:	Kenndaten des verwendeten Verstärkersystems	48
Abb. 6:	Minutenspektren	52
Abb. 7:	Prinzip des Aufbaus eines Implantates für Langzeit-EEG- Ableitungen.	53
Abb. 8:	Darstellung der Hälfte eines Frontalschnittes	56
Abb. 9:	Vergleich der EEG-Energiegehalte des Wachzustandes mit dem Ruhe-/Schlafzustand im Cortex und im Hippocampus	59
Abb. 10:	Prozentuale Veränderung der Energiegehalte des corticalen und hippocampalen EEG mit Glycerolformal und NaCl 0.9%.....	65
Abb. 11:	Signifikanzschwellen der individuellen Frequenzbänder	70
Abb. 12:	Meprobamat :	71
Abb. 13:	Diazepam :	72
Abb. 14:	Phenobarbital :	73
Abb. 15:	Maprotilin :	74
Abb. 16:	Zimelidin :	75
Abb. 17:	Chlorpromazin :	76
Abb. 18:	Haloperidol :	77
Abb. 19:	Sulpirid :	78
Abb. 20:	Amphetamin :	79
Abb. 21:	Scopolamine.....	80
Abb. 22:	Der Einfluss von Frequenzverschiebungen auf den Energiegehalt der beteiligten Frequenzbändern.....	87
Tab. I :	10 min Energiewerte von unbehandelten Kontrollen	62
Tab. III :	10 min Energiewerte nach NaCl 0.9% i.p.	63

ABKUERZUNGEN UND SYMBOLE

Ach	Acetylcholin
CEEG	Computerisiertes Elektroencephalogramm
CPZ	Chlorpromazin
DA	Dopamin
EEG	Elektroencephalogramm
EPSP	Excitatorisches postsynaptisches Potential
FB und F	Frequenzband
FR	Formatio reticularis
GABA	Gamma-amino-buttersäure
5-HT	Serotonin
i.p.	intraperitoneal
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potential
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
NA	Noradrenalin
p.o.	per os
RM	Rückenmark
s.c.	subcutan
SW	Stoffwechsel
ZNS	Zentralnervensystem
↑	Zunahme
↓	Abnahme

I EINLEITUNG

1. WOZU DIESE ARBEIT

Wirft man einen Blick in die Vergangenheit und betrachtet die Bedeutung, die der Mensch seinem Gehirn im Laufe der Zeit beigemessen hat, so sieht man, dass es nicht schon immer als zentrales Steuerorgan und Ursprungsort von Gedanken und Gefühlen gegolten hat. Wann es sich als solches etablierte, ist schwierig zu bestimmen. Ein Grund dafür liegt sicher darin, dass man gar keine Erklärungen suchte, da man die Psyche für etwas Göttliches, Uebernatürliches hielt und sie somit ein Tabu für das menschliche Streben nach Erkenntnis darstellte. Ein weiterer Grund könnte darin liegen, dass man keine naturwissenschaftlichen Methoden kannte, mit denen man in die Funktion des Gehirns hätte vordringen können. Die Entdeckung von elektrischen Strömen im Tierkörper durch Galvani im 18. Jahrhundert und die von ihm daraus entwickelte Theorie, dass das Gehirn Strom bilde, der von den Nerven in die Peripherie geleitet werde, stellt sicher einen Meilenstein in der Gehirnforschung dar. Denn bis dahin war man noch nicht sehr viel weiter als zur Zeit der Griechen. Diese waren sich noch nicht darüber einig, wozu das Gehirn dient, ob als Kühlvorrichtung für das Blutssystem, wie auch Aristoteles glaubte, oder als Sammelbehälter für Schleim aus den verschiedensten Körperregionen oder gar als Produktionsstätte von Sperma, welches dann via Rückenmark zu den Hoden gelangte (Haeser, 1875). Lange Zeit lief das Herz dem Gehirn den Rang ab und sogar die Bauchorgane wurden höher bewertet. Wenn man das menschliche Leben heute beobachtet, könnte man allerdings oft meinen, die Zeit sei diesbezüglich, trotz fortgeschrittenen Wissensstandes, stehen geblieben. Vielleicht hat auch jener moderne, unbekannte "Philosoph", der eine Betonwand mit folgendem Text versah: "Helm auf schützt Hirn, Helm ab braucht Hirn", auszudrücken versucht, dass es scheinbar auch heute noch nicht klar ist, wo nun der Verstand sitzt.

Psychologie und Philosophie versuchen die eine Seite des Gehirns, die immaterielle, zu erfassen. Biologie und Medizin hingegen beschäftigen sich mit der anderen, der funktionellen, wobei die Grenzen oft fließend sind. Beiden Seiten gemeinsam ist jedoch, dass sie noch weit vom Ziel entfernt sind, die vielfältigen Vorgänge, die sich im Gehirn abspielen, zu verstehen.

Die vorliegende Arbeit möchte in diesem Sinne einen kleinen Beitrag hinzufügen. Es wurde versucht, bei der Ratte mit Hilfe des Computers das EEG quantitativ zu analysieren und die Wirksamkeit einiger typischer psychotroper Pharmaka anhand von Veränderungen im EEG darzustellen.

2. DAS EEG

Der Ausdruck "EEG" wurde von Berger eingeführt als Kürzel für Elektrenkephalogramm (Berger, 1929). Nebst dem Begriff lieferte Berger gleich noch eine Art "Gebrauchsanweisung" mit. Er zeigte, wo das EEG überall eingesetzt werden kann, z.B. als Methode zur Narkoseüberwachung, in der Schlafforschung (man trennte damals allerdings nur Schlaf- von Wachphase; Schlafstrukturen waren noch unbekannt), als Hilfsmittel zur Tumorlokalisierung für die Neurochirurgie, in der Epilepsiediagnostik und -verlaufsbeobachtung und in der Psychopharmakologie. Berger erkannte auch das Problem, dass psychische Erkrankungen mit dem EEG nicht zuverlässig erfasst werden können (Berger, 1931).

Der Fortschritt der Elektroencephalographie gestaltete sich oft recht schwierig, nicht zuletzt wegen der unklaren und uneinheitlichen Terminologie. Immerhin einigte man sich einmal über die Einteilung des EEG in Frequenzbereiche (FB) und teilte die Frequenzen wie folgt auf (Van Leeuwen et al., 1966)

α	8	-	13	Hz
β		>	13	Hz
δ		<	4	Hz
θ	4	-	8	Hz

Diese Einteilung ist zwar speziell auf das menschliche EEG zugeschnitten. ist aber im allgemeinen auch für tierexperimentelle Belange brauchbar.

2.1. Das EEG als Ausdruck von elektrischer Gehirnaktivität

2.1.1. Der Mikrobereich

Die relativ langsamen elektrischen Potentialschwankungen, die im Gehirn auftreten und in Form des EEG aufgezeichnet werden können, sind Ausdruck der Aktivität grosser Neuronenpopulationen. Wie sich Vorgänge an Einzelneuronen und in Neuronenpopulationen im EEG ausdrücken, konnte jedoch bis anhin nicht eindeutig bewiesen werden, und es erstaunt somit nicht, dass Interpretationsversuche auf ganz verschiedenen Ebenen auftauchten. Die meisten vermochten sich nicht durchzusetzen. Den sich dafür interessierenden Leser möchte ich auf einen Uebersichtsartikel von Brumlik et al. (Brumlik et al., 1967) verweisen. In diesem wird aufgezeigt, dass drei Hauptrichtungen unterschieden werden können, nämlich eine neuronale, eine "mechanische" und eine aus den beiden kombinierte. Unter den neuronalen findet man auch jene von Adrian, die heute in abgeänderter und erweiterter Form als wahrscheinlichste gilt. Doch bevor ich auf diese näher eingehe, möchte ich noch kurz auf eine andere Interpretationsmöglichkeit hinweisen, die zwar zu jener Zeit schon diskutiert wurde, aber in der Zusammenstellung von Brumlik nicht zu finden ist.

Obwohl das Mengenverhältnis Glia- zu Nervenzellen ungefähr 10:1 ausmacht, galt das Interesse seit jeher vorwiegend den Neuronen. Die Idee, dass auch die Glia für EEG-Potentiale verantwortlich sein könnte, tauchte erst relativ spät auf (Galambos, 1961), nachdem nachgewiesen wurde, dass Astrozyten sowohl in Zellkulturen wie in vivo auf elektrische Reize hin mit Potentialsprüngen reagieren (Tasaki und Chang, 1958). Dasselbe wurde in Oligodendrozytenkulturen nach Applikation von GABA gefunden (Gilbert et al., 1984).

An Astrozytenkulturen konnte man auch α - und β -adrenerge Rezeptoren bestimmen, die bei Aktivierung eine Depolarisation oder eine Hyperpolarisation der Zellmembran verursachen (Hösli, 1983).

Weitere Forschungen in dieser Richtung deuten an, dass sowohl in funktioneller wie in struktureller Hinsicht ein enges Zusammenspiel zwischen Glia und Neuronen besteht. Beispielsweise können Gliazellen wie Neuronen GABA freisetzen oder aufnehmen (Varon und Somjen, 1979). In der Retina von Amphibien regulieren die Müller'schen Gliazellen den extrazellulären K^+ -Gehalt, was für die neuronale Erregbarkeit von entscheidender Bedeutung ist (Newman et al., 1984). Untereinander können Gliazellen elektrisch leitende "gap junctions" bilden (Schwartz und Shkolnik, 1981). Last but not least fand man in Meeresschnecken (*Aplysia*) Neuronen, die echte Synapsen auf Gliazellen bilden (Orkand, 1977).

All diesen Ergebnissen fehlt jedoch die Integration in eine Theorie und sie müssten sich gleich noch gegen fundierte Zweifel durchsetzen (Elul, 1972). Hätte Adrian, als er die langsamen Potentialschwankungen im primitiven Nervensystem des Gelbrandkäfers (*Dytiscus marginalis*) und im isolierten Hirnstamm des Goldfisches untersuchte (Adrian und Buytendijk, 1931; Adrian, 1931) davon Kenntnis gehabt, wäre er aber nicht darum herumgekommen, sie in seiner Theorie zu berücksichtigen. In den beiden Präparaten waren langsame Schwankungen mit aufgesetzter schneller Aktivität zu sehen, wobei die langsame immer vor der schnellen Komponente auftauchte. Wenn nur von den Axonen abgeleitet wurde, zeigte sich nur die schnelle Aktivität. Proportional zur Stärke der langsamen Potentialänderung änderte sich auch die Zellentladungsfrequenz. Beim Goldfischpräparat sah man eine Koinzidenz zwischen der Atemfrequenz der Goldfische und der Frequenz der langsamen Potentialschwankungen des Hirnstamms, in dem das Atemzentrum zu lokalisieren ist. Die Resultate dieser und weiterer Basisexperimente führten ihn zu seiner Theorie, dass die Summation von Aktionspotentialen für die langsamen Potentialschwankungen

verantwortlich seien (Adrian und Matthews, 1934). Dieses Funktionsprinzip wurde auch dem ZNS höher entwickelter Tiere zugrunde gelegt. Heute werden nicht mehr die Aktionspotentiale, sondern die synaptischen Potentiale, d.h., IPSP und EPSP, an den Dendriten und Zellkörpern als deren Hintergrund angesehen. Gegen die neuronalen Aktionspotentiale sprechen vor allem zwei Argumente: einmal, dass bei Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr zum Gehirn zuerst die Aktionspotentiale und erst später die langsamen Aktivitäten verschwinden und zweitens, dass zwar in einigen Fällen eine Korrelation zwischen EEG-Amplituden und Zellentladungsfrequenz gefunden wurde, in vielen anderen Fällen jedoch nicht (Elul, 1972; Ajmone-Marsan, 1965). Das liesse sich aus der moderneren Theorie erklären, dass nicht jedes EPSP ein Aktionspotential auslöst, aber den meisten Aktionspotentialen EPSP vorangehen.

Zudem vermag das EEG nicht zu unterscheiden, ob sich an einer Stelle EPSP aufbauen oder IPSP schwinden und umgekehrt, weil ein absoluter Bezugspunkt fehlt.

Wie dem auch sei, es bleiben noch viele Fragen über die Entstehung von EEG-Potentialen offen. Wie Adrian Resultate aus früheren Experimenten infolge technischer Fortschritte neu interpretieren musste (Adrian und Matthews, 1934), so ist beim Heranziehen alter Theorien zur Unterstützung neuer Resultate an dieses Problem zu denken.

2.1.2. Der Makrobereich

Die ganz triviale Beobachtung, dass sich an ein und derselben Stelle abgeleitet das EEG beim Wechsel von einer Verhaltensweise zur andern, wie z.B. während des Schlaf-Wach-Zyklus ändert, zeigt, dass das EEG nicht bloss eine Summation von zufällig schwankender Zellaktivität sein kann. Ziel dieses Kapitels ist es, ein paar Schwerpunkte aus dem komplexen Hintergrund des EEG hervorzuheben.

Bei der Diskussion über Entstehung und Propagation von Makropotentialen sind ohne jeden Zweifel anatomische Gesichtspunkte zu berücksichtigen (Rappelsberger et al., 1982; Bishop und Davis, 1960). Charakteristische Potentialformen, wie der θ -Rhythmus des Hippocampus oder PGO-Spikes im Corpus geniculatum laterale sowie die unterschiedlichen Spannungsamplituden in verschiedenen Strukturen (Buchwald und Grover, 1970) sind Hinweise dafür. Der Cortex ist eine häufig untersuchte Struktur, beim Menschen, abgesehen von Sonderfällen, die einzig zugängliche. Eine grundlegende Studie darüber stammt von Burns (1950; 1951). Er zeigte, dass an einem isolierten, jedoch noch durchbluteten Parietallappen des Katzenhirns keinerlei EEG-Spontanaktivität mehr registriert werden kann, dass es aber möglich ist, durch elektrische Reizung eine Aktivität zu induzieren. Die dabei entstehende Positivität bewegt sich vom Reizort weg in alle Richtungen, ohne in der Form oder der Amplitude verändert zu werden. Wenn aber beim Präparieren eine Faserbrücke zum intakten Cortex bestehen bleibt, kann Spontanaktivität gemessen werden. Von anderer Seite wurde jedoch in einem ähnlichen Isolationsversuch Spontanaktivität nachgewiesen. Diese "corticale Grundaktivität" ist mehr oder weniger regelmässig und mit 2.5 - 3.5 Hz ziemlich langsam. Das verwendete Präparat war in diesem Falle grösser und umfasste somit mehr Faserverbindungen innerhalb des Präparates (Ingvar, 1955). Da beide Experimente reproduzierbar waren, dürften auch beide Anspruch auf Richtigkeit erheben. Das bedeutet, dass eine Erklärung für den Widerspruch gefunden werden muss. Es wäre möglich, dass beim dünneren Präparat geschlossene intracorticale Neuronen-Ketten unterbrochen wurden und somit die Spontanaktivität sistierte. Nach der Theorie der "reverberating circuits" sind solche Ketten Voraussetzung für die elektrische Gehirnaktivität (Brumlik et al., 1967). Nicht unterbrochen wurden hingegen tangentielle Fasern, die u.a. von Interneuronen ausgehen, in den oberflächlichen corticalen Schichten I und II verlaufen und mehrere Pyramidalzellen miteinander verknüpfen. Deshalb war es möglich, durch deren Reizung eine fortgeleitete Aktivität zu erhalten.

Auch die Ausbreitung von mit Penicillin induzierten Spikes scheint diesen Bahnen zu folgen (Pockberger et al., 1984). Ob dies auch für spontane Aktivität gilt, ist hingegen ungewiss, jedoch wahrscheinlich. Nebst diesem oberflächlichen tangentialen Faserverlauf ist auch die vertikale Strukturierung des Cortex von Bedeutung. Bipolare Ableitungen in verschiedenen Tiefen, sogenannte laminare Ableitungen, zeigten, dass gewisse an der Oberfläche gemessenen Erscheinungen vertikale Potentialfelder anzeigen, die sich über den ganzen Cortex hindurch erstrecken, mit einem Umkehrpunkt in der dritten Schicht (Rappelsberger et al., 1982; Sikes und DeFrance, 1985). Es gibt aber auch Potentialfelder, die sich am intakten Cortex nur in den obersten Schichten aufbauen, aber ebenfalls an der Oberfläche registriert werden können (Calvet et al., 1964). Schliesslich treten auch Potentialfelder in der Tiefe in Erscheinung, die nicht an die Oberfläche treten und somit keinen direkten Einfluss auf das corticale Oberflächen-EEG ausüben (Sikes und DeFrance, 1985). Das EEG kann also ganz allgemein als Darstellung eines Gemisches von verschiedenen Potentialfeldern angesehen werden. Damit liesse sich z.B. die EEG-Weckreaktion erklären. Durch Excitation der apikalen Dendriten der Pyramidalzellen könnte die Felderstruktur verändert werden (Purpura, 1956).

2.2. Die Aktivitäten des Cortex

2.2.1. Der α -Rhythmus (8-12 Hz)

Nicht nur die Naturwissenschaften haben sich für das menschliche EEG interessiert. Wohl auf der Theorie basierend. Der α -Rhythmus stehe in einem Zusammenhang mit Kreativität, künstlerischer Seele, Abgeklärtheit oder ähnlichem, haben Musiker ihren eigenen Rhythmus beispielsweise als

Rhythmusgeber eingesetzt oder Maler spielten mit Lichtgeneratoren, die von α -Rhythmen getrieben wurden. Als "Bio-Musik" oder "cortical art" gingen diese Kuriositäten in die Kunstgeschichte ein. Andere "Anwendungen" des EEG haben den Zweck, das Hervorrufen des α -Rhythmus zu erlernen, um einen damit verbundenen psychischen Zustand zu erreichen. So untersuchte eine Studie, ob man bei Soldaten durch sogenanntes α -Training die Furcht vor Kampfeinsätzen vermindern könnte (Gastaut, 1974). Das α -Training beruht auf der Beobachtung, dass im entspannten Zustand das EEG von α -Frequenzen dominiert wird. Man versuchte nun, sich mit Hilfe des EEG in einen anhaltenden " α -Zustand" zu versetzen. Tiefergehende Untersuchungen zielten darauf ab, bestimmte Verhaltensweisen mit dem α -Rhythmus zu korrelieren. So wollte man einerseits eine Verbindung zwischen Rhythmus und Frequenz von Bewegungs-automatismen, wie z.B. Klopfen erkannt haben (Pögelt und Roth, 1982), was andererseits in Abrede gestellt wurde. Auch das Fehlen des α -Rhythmus wurde schon untersucht und in Zusammenhang mit Informationsverarbeitung gesetzt.

Auch wenn die Bedeutung des α -Rhythmus noch nicht geklärt ist, dessen Ursprung scheint gesichert. Unregelmässig eintreffende Impulse aus der *Formatio reticularis* und der Peripherie werden im Thalamus in rhythmische Impulsfolgen umgesetzt. Diese wiederum erregen corticale Strukturen und können dort als α -Wellen registriert werden. Diese Theorie wurde erweitert und allgemeiner formuliert. Danach sind EEG-Wellen von verschiedenen Zentren ausgehende Oszillationen, die durch Filter, wie z.B. den lateralen Hypothalamus geleitet werden (Wright und Ihaka, 1981).

Der α -Rhythmus tritt nicht bei allen Menschen in Erscheinung, ohne dass man dafür eine Erklärung hätte. Sieht man ihn, typischerweise bei Erwachsenen im entspannten Zustand bei geschlossenen Augen, abgeleitet in der Occipitalregion,

so kann er durch das Öffnen der Augen oder durch geistige Konzentration unterbrochen werden, was allgemein mit α -Blockade oder Bergereffekt bezeichnet wird. Für die vorliegende Arbeit ist wichtig, dass der α -Rhythmus als solcher nicht bei allen Species vorkommt. so auch bei der Ratte nicht, sondern nur bei höheren Säugern (Elul, 1972; Basar, 1980). Das heisst aber nicht, dass das EEG der Ratte keine Frequenzen im α -Bereich aufweist. Man spricht aber hier, um den Unterschied hervorzuheben, von α -Aktivität.

2.2.2. Die β -Aktivität

Verglichen mit langsameren Frequenzen ist die physiologischerweise auftretende β -Aktivität (> 13 Hz) gekennzeichnet durch eine niedrigere Spannungsamplitude. Nebst des aktiven Wachzustandes ist sie auch die dominierende Aktivität des REM-Schlafes (paradoxe Schlaf). Oft wird anstelle von β -Aktivität auch vom desynchronisierten EEG gesprochen. Dieser Begriff wird aber nicht einheitlich verwendet und sollte deshalb womöglich vermieden werden. So nennt man beispielsweise den Übergang vom α -Rhythmus zur β -Aktivität Desynchronisation. Als synchronisiert wird auch das EEG des orthodoxen Schlafes bezeichnet. nachdem bewiesen wurde, dass es Zellverbände gibt, die sich während dieser Zeit synchron entladen (Creutzfeldt und Jung, 1961; Li, 1959). Das EEG des Wachzustandes bildet das Gegenstück, das "desynchronisierte" EEG.

Wie sich die β -Aktivität aufbaut, ist noch nicht geklärt. Sicher steht sie in Verbindung mit der Aktivität der FR, ähnlich also wie die Aktivitäten des Hippocampus. Die Bahnen von der FR zum Cortex führen über den Thalamus. Während der α -Rhythmus jedoch in den spezifischen Thalamuskernen generiert wird (Haase, 1984), entsteht die β -Aktivität in den unspezifischen Kernen (Steriade et al., 1984).

2.2.3. Andere Aktivitäten

Der langsame Frequenzbereich des EEG wird in eine δ - (1 - 3.5 Hz) und θ - (4 - 7 Hz) Aktivität unterteilt. Es gibt verschiedene Hinweise dafür, dass der corticale δ -Rhythmus lokalen Ursprungs sein könnte. So produzierte ein isoliertes Hirnrindenstück der Katze eine Spontanaktivität von 2.5 - 3.5 Hz (Ingvar, 1955). Beobachtungen aus der Klinik zeigen, dass bei Prozessen, die die Verbindungen zwischen Cortex und tieferen Strukturen unterbrechen, eine δ -Aktivität dominiert (Stein, 1959; Henry und Scoville, 1952). Auch während des orthodoxen Schlafes ist es die vorherrschende Frequenz. In diesem Falle nimmt man an, dass es sich um den Ausdruck erhöhter Tätigkeit von Interneuronen handelt (Beritoff, 1943), umsomehr, als GABA bei langsamer corticaler Aktivität vermehrt freigesetzt wird (Jasper et al., 1965). Schliesslich findet sich auch beim Säugling eine δ -Aktivität, die in der Kindheit von einer θ -Aktivität verdrängt wird. Schnellere Komponenten treten noch später auf. Das heisst, dass die Reifung des Gehirnes mit einer Beschleunigung der EEG-Aktivität einhergeht. Es kann nicht gesagt werden, ob die δ -Aktivitäten in den verschiedenen Situationen denselben Ursprung haben und ob die θ -Aktivität nicht einfach eine schnellere δ -Variante darstellt.

2.3. Die Aktivitäten des Hippocampus

2.3.1. Der θ -Rhythmus

Bei der Tiefenableitung des EEG des Hippocampus beim wachen Tier findet man verschiedene Aktivitäten (Abb. 1 - 4): LIA (Large Amplitude Irregular Activity), SIA (Small Amplitude Irregular Activity) und RSA (Regular Slow Activity), bekannter

unter der Bezeichnung Theta-Rhythmus. Unzählige Studien wurden schon über letzteren angestellt, trotzdem gibt es noch immer sehr viele ungelöste Fragen. Ein Problem besteht z.B. darin, dass bei den verschiedenen Spezies bezüglich Frequenz keine Einheit vorherrscht. Bei der Ratte beträgt sie nach Angaben von Depoortere et al. (Depoortere et al., 1983) 4 - 9 Hz, nach Messungen von Kramis et al. (Kramis et al., 1975) 4 - 12 Hz. Bei der Katze wurde eine Frequenz von 4 - 5 Hz, bei Hunden 4 - 7 Hz (Arnolds et al., 1979) gemessen. Ebenso bestehen Unklarheiten bei der Zuteilung des Rhythmus zu bestimmtem Verhalten. Er tritt sowohl im REM-Schlaf auf (Rimbaud et al., 1955; Lerma und Garcia-Austt, 1985), wie bei rhythmischer Aktivität im Wachzustand wie z.B. Gehen oder Schwimmen (Vanderwolf, 1969), kann unabhängig von Bewegungen experimentell durch sensorische Stimulation oder durch Reizung der Formatio reticularis (Green und Arduini, 1954; Polc und Monnier, 1970) ausgelöst werden, kommt aber auch in Lernsituationen vor (Elazar und Adey, 1967), wobei es keine Rolle spielt, ob sich das Tier dabei bewegt oder nicht. Durch Elektrostimulation des dorsomedialen Hypothalamus konnte ein 8 - 12 Hz θ -Rhythmus induziert werden (Destrade und Ott, 1982). Diese Unstimmigkeiten sind auch wieder zum Teil auf Speziesdifferenzen zurückzuführen. Ein anderer wesentlicher Punkt ist technischer Natur. Es wurde nachgewiesen, dass unterschiedliche Elektrodenpositionen im Hippocampus, verschiedene Ableitmethoden und verschiedene Elektrodentypen zum Wirrwarr beitragen (Robinson, 1980).

Noch komplizierter wird das Bild durch die Feststellung, dass man den θ -Rhythmus selbst noch unterteilen kann. Bei der Katze nimmt die θ -Frequenz in folgender Reihenfolge ab: Gehen > Sitzen > Fressen (Arnolds et al., 1984). Bei der Ratte gibt es den langsameren, atropinempfindlichen bzw. schnellen atropinunempfindlichen Rhythmus, mit der Grenze bei ca. 7 Hz (Stumpf, 1965; Petsche et al., 1962). Auf Aether reagieren die beiden Rhythmen gerade umgekehrt. Der schnellere tritt auf beim wachen, motorisch aktiven Tier, was allerdings schon in Zweifel gezogen wurde, da er auch unter

Wirkung von Curare beobachtet wurde (Depoortere *et al.*, 1983), der langsamere vor allem beim wachen, ruhigen Tier.

Elektrophysiologisch findet man für den θ -Rhythmus zwei Generatoren im Hippocampus der freibeweglichen Ratte, einen im Stratum oriens der CA1-Region und den anderen im Stratum moleculare des Gyrus dentatus. Sie sind, wenn man sie gleichzeitig erfasst, um 180° phasenverschoben. Diese Generatoren werden über zwei verschiedene Wege angetrieben. Der eine geht von der Formatio reticularis (FR) aus über den Nucleus septi medialis und das Diagonale Band von Broca (Petsche *et al.*, 1962). Rhythmisch entladende cholinerge Zellen im Septum (Petsche *et al.*, 1962) aktivieren dabei inhibitorische Interneurone, die ihrerseits IPSPs an den Pyramidenzellen in der CA1-Region bzw. an den Körnerzellen des Gyrus dentatus hervorrufen, was man dann als den langsamen bzw. atropinempfindlichen θ -Rhythmus registriert. Der andere Weg geht vom Cortex entorhinalis aus über den Tractus perforans und es werden die distalen apikalen Dendritenbäume der beiden oben erwähnten Zellschichten exzitatorisch versorgt. Die resultierenden EPSPs bilden den schnellen θ -Rhythmus (Buzsaki *et al.*, 1985). Wie im Nucleus septi medialis fand man auch im Cortex entorhinalis RSA-synchrone Zellaktivität (Mitchell und Ranck, Jr., 1980).

Einen weiteren Baustein zur Lösung des Rätsels hippocampale EEG-Aktivität lieferte eine Gruppe mit folgendem Experiment: Man reizte eine hippocampale Afferenz und registrierte dabei einen "phase reset" des θ -Rhythmus, gleichgültig, in welcher Phase er sich davor befand (Lerma und Garcia-Austt, 1985). Das weist darauf hin, dass der θ -Rhythmus dem Hippocampus sozusagen aufgezwungen wird.

Es wurde auch versucht, den Ursprung der andern Rhythmen zu klären und sie in Zusammenhang mit der Entladungsfrequenz (Impuls density) der FR zu

stellen. Man stellte die Hypothese auf, dass mit steigender Aktivität der FR die SIA in RSA übergeht und bei weiterer Aktivitätszunahme die RSA-Frequenz bei gleichzeitiger Abnahme der Amplitude zunimmt und schliesslich, bei noch höherer FR-Aktivität, die Synchronität im Hippocampus zusammenbricht. Somit wäre die Reihenfolge LIA → RSA → SIA als Funktion der FR-Aktivität definiert (Arnolds et al., 1984). Man darf aber nicht übersehen, dass der Hippocampus von praktisch allen Hirnstrukturen aus versorgt wird und die FR in sich auch nicht homogen aufgebaut ist.

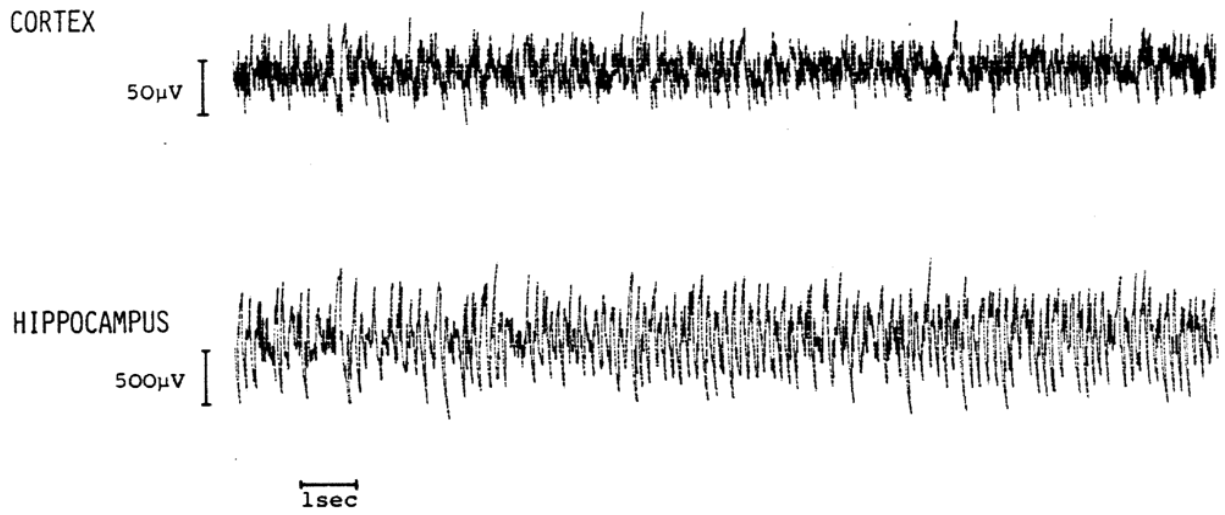


Abb. 1: EEG im aktiven Wachzustand

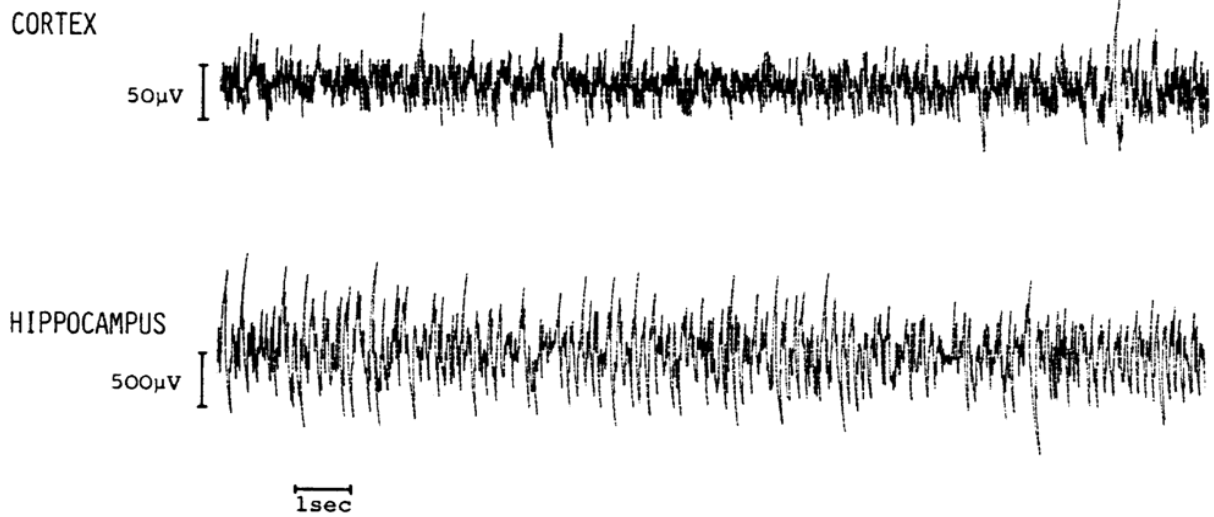


Abb. 2: EEG im Ruhezustand

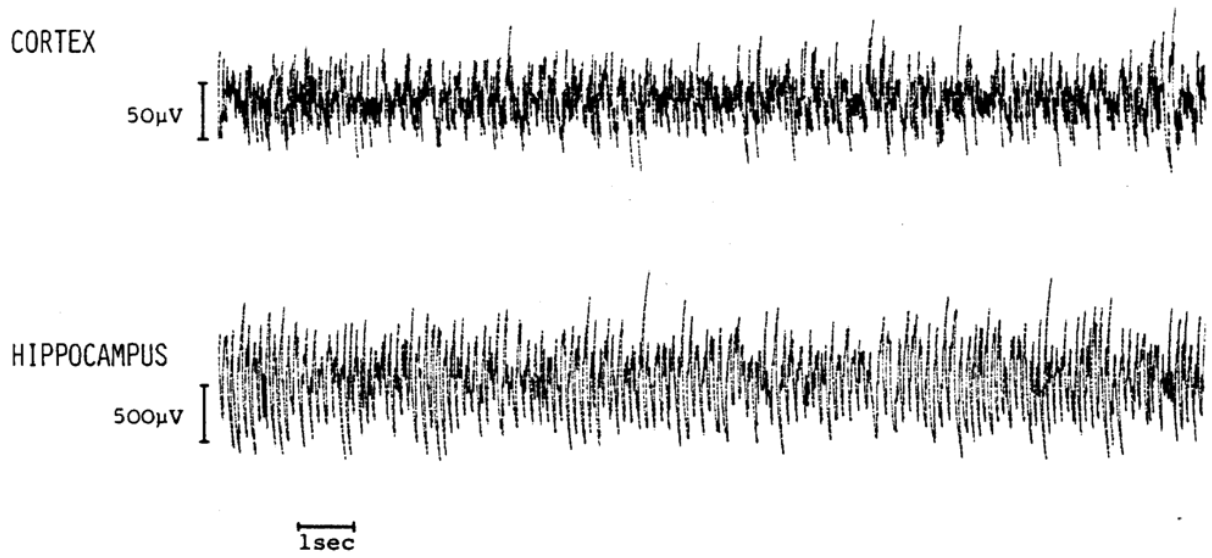


Abb. 3: EEG im REM-Schlaf

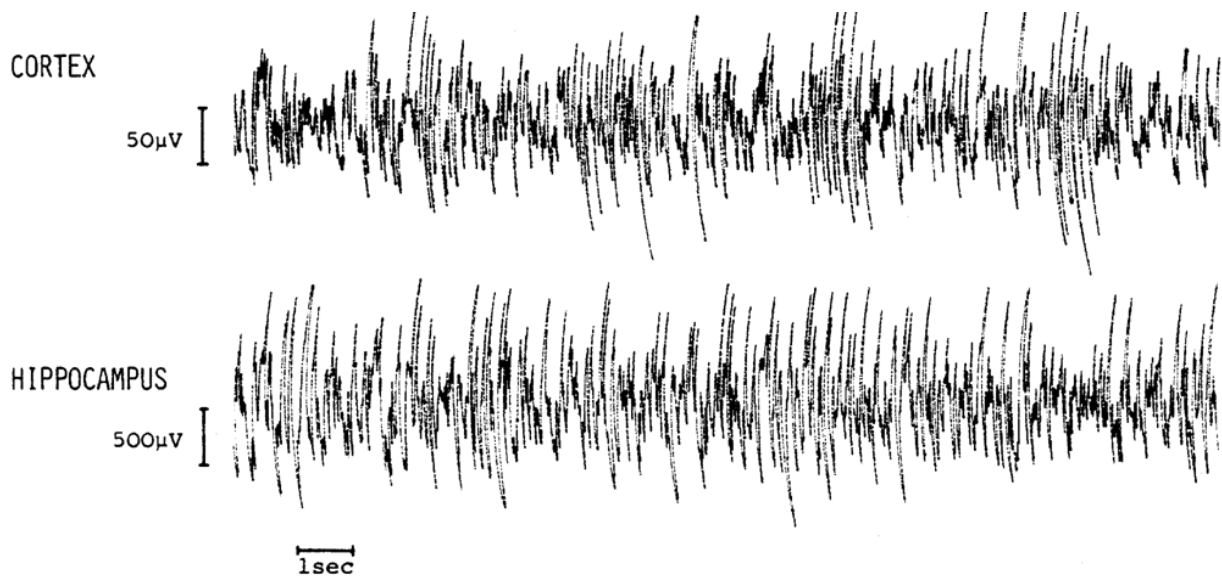


Abb. 4: EEG im orthodoxen Schlaf

2.3.2. Andere Aktivitäten

Wie schon im vorigen Kapitel erwähnt, kann man im Hippocampus des wachen Tieres nebst dem regelmässigen, sinusartigen θ -Rhythmus die beiden unregelmässigen Aktivitäten SIA und LIA ableiten. Diesen wurde bisher nicht die gleiche Beachtung geschenkt wie dem θ -Rhythmus. Nachdem es gelang, durch Reizung von hypothalamischen Strukturen den θ -Rhythmus zu unterdrücken (Yokota und Fujimori, 1964), wurden mit den Nuclei raphe medialis und pontis oralis zwei Stellen gefunden, die bei Stimulation das hippocampale EEG "desynchronisieren" (Macadar et al., 1974). LIA bzw. SIA bedeuten also nicht bloss Abwesenheit von θ -Rhythmus, sondern sie werden aktiv induziert. Bei Reizung des medialen Raphekerns und des pontinen Zentrums werden über den Fasciculus medialis prosencephali (=Medial Forebrain Bundle) Zellen im Septum inaktiviert und der θ -Rhythmus zum Verschwinden gebracht (Vertes, 1982). Aber auch diese Beobachtung fand nicht nur Anhänger. Vor allem die Gruppe um Da Silva (Paiva et al., 1976, vergl. auch Arnolds et al., 1984, Kap. 2.3.1.) sieht die hippocampale Rhythmik unter einem dynamischen Gesichtspunkt. Die verschiedenen Rhythmen sind Ausdruck eines unterschiedlichen Reizzuflusses zum Hippocampus bzw. zu seinen vorgeschalteten Strukturen, wie z.B. dem medialen Septum.

Das komplexe Bild der hippocampalen Rhythmen wird noch dadurch abgerundet, dass im orthodoxen Schlaf, gleich wie im corticalen EEG, die Amplitude zunimmt und ein sogenanntes "synchrones" EEG-Muster vorherrscht (vergl. Abb. 4 und 9, S. 16 bzw. S. 59).

3. DAS QUANTIFIZIERTE EEG

Die Auswertung des EEG kann grundsätzlich auf zwei Wegen erfolgen, einmal visuell qualitativ - besser wäre die Bezeichnung deskriptiv - dann aber auch "manuell" oder "apparativ" quantitativ. Beide Möglichkeiten ergänzen einander, schliessen einander nicht aus. Die Vorteile der quantitativen Analyse liegen in der kurzen Auswertungszeit, wodurch Langzeitstudien möglich werden, in der Datenreduktion, in der Möglichkeit, Daten direkt statistisch weiterzuverarbeiten und vor allem darin, dass feine EEG-Schwankungen erfasst sowie topographische Korrelationsanalysen ausgeführt werden können. Von Auge auf der anderen Seite erkennt man typische Muster, wie z.B. "spike and waves", nur kurz auftretende Phänomene sowie Artefakte ohne grösseren Aufwand, ohne Hilfe des Computers.

Bei Betrachtung der Vielfalt der heutigen quantitativen EEG Analysemethoden* muss man sich zwei Punkte vor Augen halten. Einmal beruht jedes EEG letztlich auf zwei Variablen, nämlich einer Potentialschwankung zwischen zwei Ableitpunkten und der zeitlichen Folge dieser Schwankungen, also der Amplitude und der Frequenz. Zum zweiten bauen alle Analysemethoden auf mathematischen Grundprinzipien auf. Bei der Spektralanalyse mittels der Fouriertransformation geht man z.B. davon aus, dass das EEG aus einer Summe von Sinusschwingungen zusammengesetzt ist oder Hjorth leitet seine "descriptors" aus der Autokorrelationsfunktion der EEG-Kurve her und legt dem

* Eine Zusammenstellung der wichtigsten Methoden mit Beschreibung findet man in:

Rémond A. (ed.): Handbook of EEG and Clinical Neurophysiology Vol. 5, 1972/73, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, The Netherlands.

EEG eine Funktion zweiter Ordnung zugrunde, in der jede Schwingung abhängig von der Phase der vorhergehenden ist (Hjorth, 1970; Hjorth, 1973). Doch immer geht es darum, zufallsverteilte Potentialschwankungen, wenigstens im Falle des spontanen EEG, auf irgendwelche Art quantitativ zu erfassen. So erstaunt es nicht, dass z.B. in einer Arbeit, bei der die Anwendbarkeit der gängigsten quantitativen Analysen für die Diagnose bzw. die Verlaufsbeobachtung bei cerebrovasculärem Insult, verglichen mit einer "cerebral blood flow" Methode, getestet wurde, praktisch keine Unterschiede in der Aussagekraft unter den verschiedenen Methoden gefunden wurden (Tolonen und Sulg, 1981). Das heisst für mich, dass jede Analyseverfahren, die auf EEG-Veränderungen anspricht, ihre Berechtigung hat. Damit stehe ich einer Meinung aus alter Zeit entgegen: ".....müssen wir auch die von Dietsch für die Analyse des Bergerschen Elektroencephalogramm angewandte Fouriersche Methode als für unsere Zwecke nicht brauchbar bezeichnen durch sie gewonnenen Grundwellen Fiktionen darstellen, denen keine wirklich existierende entsprechen müssen" (Drohocki, 1938). Wesentlich ist also nicht die Art der Analyse, sondern die Interpretation der Daten.

4. EEG UND PSYCHOPHARMAKOLOGIE

Schon früh in der Geschichte des EEG versuchte man, die Wirksamkeit von Psychopharmaka mit EEG-Veränderungen in Verbindung zu setzen. Das war der logische Schluss aus den beiden Grundideen, dass Psychopharmaka die Gehirnaktivität beeinflussen und das EEG Ausdruck dieser Aktivität ist. Berger selbst, der als Erfinder des menschlichen EEG gilt, experimentierte mit Substanzen wie Scopolamin, Kokain u.a. (Berger, 1931). Viele Studien wurden im Laufe der Zeit sowohl beim Menschen wie an Tieren gemacht, wobei oft widersprüchliche Ergebnisse herauschauten. Vor allem in den ersten Jahren war es fast unmöglich, feine EEG-Veränderungen überhaupt zu erkennen, Dazu eine bemerkenswerte Feststellung aus dieser Zeit, die ich im Original wiedergeben möchte (Gibbs et al., 1937): "Only those drugs which were given in sufficiently large doses to cause impairment of consciousness or involuntary muscular movements produced marked alterations in the electroencephalogram. Drugs which cause a sleep like state altered the electroencephalogram in the same general way as natural sleep.

Drugs which cause a profound abolition of consciousness produced records similar to those seen in stupor from whatever cause.

Drugs which cause convulsions resulted in alterations of electrical activity similar to those which occur in the convulsions of epilepsy.

The more nearly alike the clinical action of two drugs, the more nearly alike are the changes which they produce in electroencephalograms."

Bis auf die erste und teilweise die letzte haben diese Feststellungen noch heute ihre Gültigkeit, und man kann sagen, dass diese grundlegenden Gedanken wieder in einer Arbeit von Fink, der 30 Jahre später eine Klassifizierung der Psychopharmaka nach ihren Wirkungen auf das EEG vornahm, zu finden sind;

die EEG-Analysen beruhen dabei auf visueller Basis (Fink, 1968). Die oben erwähnte Einschränkung des letzten Punktes ist darin zu sehen, dass die Einteilung der Psychopharmaka nach klinischen Gesichtspunkten nicht identisch ist mit der EEG-Klassifizierung.

Die Einführung des Computers als Hilfsmittel für die Analyse des Pharmako-EEGs bedeutete nicht etwas grundlegend Neues, wie aus dem Vergleich des folgenden Zitates mit dem obigen hervorgeht: "Drugs with equivalent psychotropic effects (for example, all anxiolytics) produce very similar CEEG profiles." (Itil et al., 1984).

Kritisch betrachtet könnte man sogar sagen: Zusätzlich zu den Problemen mit der Interpretation des EEG überhaupt, insbesondere des Pharmako-EEG, kommen noch Interpretationsschwierigkeiten seitens der automatischen Auswertung hinzu. Ich bin jedoch der Meinung, dass man sich auf dem richtigen Weg befindet, was auch die Resultate zeigen. Das Eindrücklichste ist wohl die Voraussage der antidepressiven Wirkung von Mianserin mit Hilfe des EEG. bevor dies klinisch verifiziert wurde (Itil et al., 1972)

II MATERIAL UND METHODE

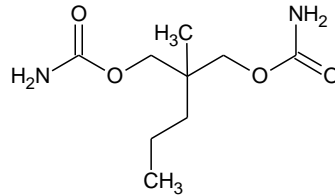
5. VERWENDETE SUBSTANZEN

Bevor nun in den folgenden Kapiteln auf einige Charakteristika der in dieser Arbeit verwendeten Psychopharmaka eingegangen wird, muss hier kurz der Begriff "Psychopharmaka" erörtert werden.

Ein Pharmakon oder Arzneimittel ist eine Substanz, die gezielt gegen eine körperliche oder psychische Störung eingesetzt wird. Das vorangestellte "Psycho" bedeutet, dass die Substanz direkt auf die den psychischen Funktionen zugrunde liegenden zentralen Vorgänge einwirkt. Damit fallen z.B. peripher wirksame Analgetica, die zwar durch Schmerzerleichterung das Wohlbefinden verbessern oder Halluzinogene, welche Hirnfunktionen, ohne allgemein anerkannten therapeutischen Nutzen beeinflussen, aus der Definition heraus. In Anlehnung an Spiegel und Aebi (Spiegel und Aebi, 1981) werden die Psychopharmaka wie folgt eingeteilt: Neuroleptica, Antidepressiva, Tranquillantia Sedativa - Hypnotica, Psychostimulantien.

5.1. Anxiolytica – Sedativa

5.1.1. Meprobamat



Allgemeines:

Bevor Chlordiazepoxid und Diazepam das Rennen machten, beherrschte Meprobamat den Tranquillantien-Markt. Wie gering die Bedeutung von Meprobamat heute ist, wird vielleicht am ehesten durch die geringe Menge an Publikationen der letzten Jahre verdeutlicht. Im "Cumulated Index Medicus" wurden 1983 sieben, 1984 neun und 1985 noch sechs Arbeiten über Meprobamat zitiert.

Obwohl Meprobamat als der erste Tranquillizer ohne Barbituratstruktur betrachtet werden kann, ist praktisch nichts über dessen Wirkungsmechanismus bekannt. Neuere Resultate weisen darauf hin, dass die neuronal hemmende Wirkung von Adenosin potenziert werden könnte (Phillis und DeLong, 1984). Eine herkömmliche Ansicht, dass Meprobamat die hemmenden Interneurone des Thalamus und des limbischen Systems aktiviert (Spiegel und Aebi, 1981; Bowman und Rand, 1980), ist unbewiesen. Das cholinerge System scheint auch beteiligt zu sein, jedoch nicht das gesamte, da nur im Hippocampus und Hypothalamus der Ach-Gehalt nach Gabe von Meprobamat ansteigt. Insgesamt scheint es, dass die durch experimentell ausgelösten Stress ins Ungleichgewicht geratenen Transmittersysteme wieder normalisiert werden (Haefely, 1980). Sicher greift Meprobamat jedoch nicht am GABA-Rezeptor an, wie etwa Diazepam oder Phenobarbital. In elektrophysiologischen Studien wurde festgestellt, dass Meprobamat, nicht wie Diazepam die Amplitude des "dorsal root reflex potentials" erhöht, sondern erniedrigt (Murayama et al., 1972) und dass die polysynaptischen Reflexe, nicht aber die monosynaptischen,

abgeschwächt werden (Berger, 1954). Man erblickte darin einen Zusammenhang mit der muskelrelaxierenden Wirkung von Meprobamat. Weiter vermag es die mit Pentetrazol oder Strychnin ausgelösten Konvulsionen zu antagonisieren (Berger, 1954) und die Krampfschwelle für elektrische Reize heraufzusetzen (Randall et al., 1960).

Bei der Ratte konnten Barbituratentzugssymptome mit Meprobamat unterdrückt werden (Norton, 1970), umgekehrt, Meprobamatentzugssymptome mit Phenobarbital (Nakamura und Shimizu, 1983). Durch Hexobarbital induzierter Schlaf bei Mäusen wird durch Meprobamat verlängert (Berger, 1954). Auf welche Weise diese Interaktionen zwischen Barbituraten und Meprobamat zustande kommen, ist nicht bekannt. Ähnlichkeiten in der Wirksamkeit der Barbiturate und Meprobamat sind auch in der Klinik bekannt und ebenso belegt in EEG-Studien (Domino, 1962).

EEG:

Etliche EEG-Studien am Menschen wurden schon mit Meprobamat gemacht. Bei Patienten mit unterschiedlichster Psychopathologie wurde fakultativ eine Reduktion der α -, Zunahme der θ -Aktivität und ein konstantes Auftreten von schnellen Wellen, vor allem in Spindelform, gefunden. In dieser Untersuchung wurde Meprobamat zwischen einer und fünf Wochen in Dosen von 10 g/d p.o. verabreicht (Shagass et al., 1959). Gleichfalls an psychiatrischen Patienten wurde der α -Rhythmus eingehender geprüft. Unter Meprobamat erfolgte eine Amplitudenzunahme, Steigerung der Aktivität, ein Mass für die Anzahl Wellen pro Zeiteinheit, sowie Verlangsamung des Rhythmus. Daneben wurde eine Abnahme der δ - und θ -Aktivität registriert (Leder und Pasniczek-Gogolowa, 1959). 800 mg p.o. verursachten im EEG gesunder Probanden eine Verminderung der mittleren Amplitude und gleichzeitig eine Zunahme deren Variabilität. Nach 6 Stunden kehrte das EEG auf Normalwerte zurück (Goldstein und Beck, 1965). Bei einer Dosierung von 1200 mg p.o. wurde von anderer Seite über "anxiolytische EEG-Veränderungen" berichtet, nämlich Zunahme der δ -, θ - und β -Aktivität, Abnahme der α -Aktivität, und Normalisierung des EEG nach 3 Stunden. Diese Studie wurde mit einer computerisierten Nulldurchgangsmethode durchgeführt (Itil, 1970).

Beim Kaninchen verdoppelte sich im corticalen EEG die mittlere Amplitude, gemessen 20 Minuten nach Applikation der sehr kleinen Dosis von 1 mg/kg KG. Parallel dazu vergrößerte sich die Amplitudenvariabilität (Drohocki und Goldstein, 1958).

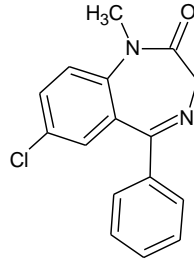
Nach Gehrman und Killam (1976) nahm die totale Energie im EEG des Totenkopffaffen nach Meprobamat zu, gleich wie die Energie in den Frequenzbereichen 8 - 25 Hz und 25 - 63 Hz. Keine Veränderung trat zwischen 0 - 8 Hz auf.

Klinik:

Das Wirkspektrum von Meprobamat deckt sich zwar praktisch mit dem von Diazepam, hat hingegen eine viel geringere Potenz und damit eine kleinere therapeutische Breite (z.B. Knochenmarksschädigung, Edwards, 1977) und wird deshalb nur noch selten verschrieben. Ausserdem sind auch Fälle von Porphyria cutanea tarda sowie des Stevens-Johnson Syndroms vorgekommen. Die Substanz kommt noch in Kombinationspräparaten vor zur Anwendung bei Erkrankungen psychosomatischer Genese wie z.B. Ulcus ventriculi.

Nach Meprobamatabusus können nach plötzlichem Absetzen Entzugssymptome auftreten, ähnlich wie nach Benzodiazepinabusus.

5.1.2. Diazepam



Allgemeines:

Diazepam ist wohl das am weitesten verbreitete Anxiolyticum und daher eines der meist "missbrauchten" Medikamente. Denn Benzodiazepine gehören zu den häufigst verschriebenen Medikamenten (Laux, 1983; Carranza, 1980) und zwischen Verschreibungshäufigkeit und Missbrauchsmeldungen wurde eine lineare Beziehung ermittelt (Ladewig, 1982).

Bezüglich des Wirkungsmechanismus gehören die Benzodiazepine zu den am intensivsten untersuchten und am besten aufgeklärten Psychopharmaka (Haefely, 1980; Haefely, 1986; Haefely, 1983; Haefely, 1985). Sie verstärken die Wirkung von GABA an sog. GABA_A-Rezeptoren, indem sie an spezifische, hoch-affine Rezeptoren binden, die integraler Bestandteil des GABA_A-Rezeptor/Chloridkanals sind und allosterisch die Affinität des GABA_A-Rezeptors für GABA und vielleicht auch die Transducerfunktion dieses Rezeptors modulieren. Beim ubiquitären Vorkommen von GABAergen Neuronen im ZNS ist es nicht überraschend, dass verschiedenste Neuronensysteme (z.B. monoaminerge, cholinerge) sekundär in ihrer Affinität verändert werden.

EEG:

In einem klinischen Versuch über 3 Wochen mit 3x5 mg/d p.o. wurde die Leistung für verschiedene Frequenzbereiche berechnet. Es ergab sich eine über die Behandlungszeit konstante Verschiebung mit Abnahme in allen langsamen Frequenzbereichen und eine Zunahme im β -Bereich (Schwarz et al., 1982). Eine andere EEG-Studie mit 10 mg Diazepam p.o. ergab auch eine Zunahme der β -Aktivität, dagegen eine Abnahme nur im α -Bereich; es wurde dabei mit der "primary wave period analysis" gearbeitet (Fink, 1976). Eine andere Variante, mit 5 mg p.o.,

auch auf "primary wave period analysis" basierend, zeigte nebst Zunahme im β -Bereich und Abnahme im α -Bereich eine Zunahme auch im δ / θ -Bereich (Itil et al., 1984).

1 mg/kg i.p. verursachte bei der Katze folgende Veränderungen: Im Hippocampus Reduktion der Amplitude zwischen 2.5 und 30 Hz. Zunahme zwischen 30 und 40 Hz. Im sensorimotorischen Cortex eine Amplitudenverminderung zwischen 2.5 und 10 Hz ohne Änderung im höheren Frequenzbereich (Fairchild et al., 1981).

Überdosen von Diazepam, 20 und 40 mg/kg i.p., führten beim Kaninchen zu einem generalisierten 4 - 6 Hz Rhythmus mit wechselnder Amplitude, unterbrochen von Spikes und Spindeln (Poschel et al., 1974).

Diazepam reduzierte im corticalen EEG der Ratte die Aktivität im α -Bereich (hier 7.5 - 13 Hz). Eine durch Stress induzierte Erhöhung der Aktivität in diesem Bereich wurde durch Diazepam, 5 und 10 mg/kg p.o., normalisiert, dasselbe erfolgte im dorsalen Hippocampus (Mikuni et al., 1982). Eine Dominanz der schnellen Frequenzen mit verschiedenen Benzodiazepinen ergab sich in einer älteren Studie (Soulairac et al., 1965).

Untersuchungen am Totenkopffaffen zeigten in der Spektralanalyse eine Erhöhung der Energie im Bereich unter 8 Hz und über 20 Hz und eine Abnahme im Zwischenbereich (Schallek und Johnson, 1976). Mit der gleichen Methode wurde beim Rhesusaffen eine Steigerung der gesamten Energie und der Energie in allen untersuchten Frequenzbändern festgestellt; zusätzlich sah man eine Induktion von 15 Hz-Aktivität vor allem im frontalen Cortex (Gehrmann und Killam, Jr., 1976).

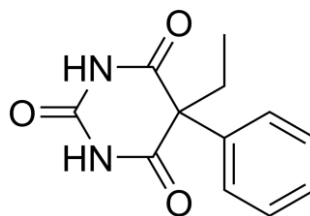
Es wurde postuliert, dass die Wirkung von Diazepam auf das EEG auf Beeinflussung der mesencephalen FR zurückzuführen sei (Mariotti und Ongini, 1983).

Klinik:

Diazepam wird eingesetzt: Hochdosiert bei Tetanus, im Status epilepticus, bei Erregungs-, Angst- und Spannungszuständen, zur Vorbeugung des Delirium Tremens bei Alkoholentzug, als Prämedicativum in der Anästhesie oder als starkes Tranquillans für kleinere chirurgische Eingriffe.

Diazepam ist ein ideales Heilmittel, da es praktisch keine unerwünschten Wirkungen aufweist, bei einer sehr weiten therapeutischen Breite. Allerdings gibt es zum Teil schwerwiegende Entzugssymptome nach abruptem Absetzen bei Abusus. Schmerzhaft verspannte Muskulatur, Tremor, Licht- und Lärmempfindlichkeit, Abdominalschmerzen, Schwitzen, Hypertonie, ja sogar Psychosen und epileptische Anfälle können auftreten. Mit β -Blockern können diese Symptome z.T. unterdrückt werden (Tyrer et al., 1981).

5.1.3. Phenobarbital



Allgemeines:

Um die Jahrhundertwende wurde die Barbitursäure synthetisiert. Ein Derivat davon, Phenobarbital, war schon bald ein Standardpräparat in der Medizin. Aehnlich wie Benzodiazepine wirken Barbiturate sedativ, antikonvulsiv und muskelrelaxierend, je nach Derivat in unterschiedlicher Stärke und Dauer. Die Nachteile gegenüber Benzodiazepinen zeigen sich aber in einer ungleich stärkeren Suchtgefahr (Griffiths et al., 1979) und einer viel geringeren

therapeutischen Breite. Wegen der depressorischen Wirkung auf das Atemzentrum bei höherer Dosierung sind die Barbiturate, je nach Standpunkt, beliebte oder gefürchtete Suizidmittel. Die Enzyminduktion in der Leber muss berücksichtigt werden, z.B. bei gleichzeitiger Verabreichung mehrerer Substanzen in Kombination mit Barbituraten.

Die Wirkung von Phenobarbital im ZNS ist das Resultat verschiedener Mechanismen. Im unteren Dosenbereich verstärken Barbiturate die GABA-Wirkung durch direkten Angriff am Chloridkanalbereich des GABA_A-Rezeptor/Chloridkanal-Komplexes. Im Gegensatz zu Benzodiazepinen erhöhen die Barbiturate nicht die Wahrscheinlichkeit der Kanalöffnung in Anwesenheit von GABA, sondern verlängern die Öffnungszeit des Kanals. Daraus resultiert eine Hyperpolarisation der Membran und somit eine Erhöhung der Reizschwelle. Barbiturate erhöhen auch die Affinität von GABA zu den GABA_A-Rezeptoren (Kruk und Pycock, 1983). In höheren Dosen aktivieren Barbiturate den Chloridkanal direkt und blockieren Natrium- und Kalziumkanäle.

Versuche am Rückenmark der Katze wiesen schon vor längerer Zeit auf den Zusammenhang der Barbiturate mit der synaptischen Hemmung hin (Eccles et al., 1963). Es ist heute bekannt, dass die präsynaptische Hemmung im RM GABAerg ist. Pentobarbital verlängerte und Picrotoxin verminderte im Experiment die präsynaptische Hemmung. Barbiturate verstärken wie Benzodiazepine auch die durch GABA vermittelte postsynaptische Hemmung (Polc und Haefely, 1976; Wolf und Haas, 1977; Haefely und Polc, 1986).

Die antikonvulsive Wirkung von Barbituraten kann durch Potenzierung der GABAergen Transmission und durch Hemmung der elektrischen Erregbarkeit von Neuronen erklärt werden. Dass aber eventuell noch andere Mechanismen in

Frage kommen könnten, bei denen GABA keine Rolle spielt, zeigen folgende Resultate: In den neuromuskulären Endplatten des Froschmuskels werden nach Barbituratapplikation die langsamen excitatorischen postsynaptischen Potentiale (EPSP) reduziert (Proctor und Weakly, 1976) und dasselbe in sympathischen Froschganglien (Nicoll, 1978). Ungeklärt bleibt vorderhand auch die Tatsache, dass verschiedene Hirnstrukturen unterschiedliche Sensitivität auf Phenobarbital zeigen (Domino, 1962). Man könnte noch weitere Beispiele anfügen, doch es sollte nur gezeigt werden, dass auch im Falle von Phenobarbital, einem Mittel, das seit über 70 Jahren therapeutisch genutzt wird, noch viele Unklarheiten über die Wirkungsweise bestehen. Betont wird dies auch in einer Arbeit neueren Datums, in der beschrieben wird, dass die beiden Anaesthetika Pentobarbital und Secobarbital, nicht aber die Antikonvulsiva Phenobarbital und Diphenylbarbital, am GABA-Benzodiazepin-Rezeptorkomplex die Affinität für Benzodiazepine erhöhen und in derselben Arbeit wurde geschrieben, dass die "recurrent inhibition" durch Phenobarbital nicht beeinflusst wird (Iadarola et al., 1985).

EEG:

Mit 400 mg Phenobarbital p.o. wurde im menschlichen EEG folgende Änderung der Verteilung der relativen Energie im Autospektrum ermittelt: $\delta \uparrow$ $\theta \uparrow$ $\alpha \downarrow$ $\beta \uparrow$, wobei die Zunahme der β -Aktivität geringer ausfiel als bei den Anxiolytica (Itil, 1970), die ansonsten etwa das gleiche Profil aufwiesen. Eine Zunahme nur im β -Bereich wurde ebenfalls gefunden (Sannita et al., 1980; Saletu, 1976). Andere Resultate zeigt die Zusammenstellung von Fink (1968), der im $\alpha + \delta$ -Bereich keine Veränderung, jedoch eine Zunahmen der $\theta + \beta$ -Frequenzen sowie eine β -Amplitudenzunahme fand, wobei zu betonen ist, dass diese Ergebnisse auf visueller Analyse beruhten. Ebenfalls vor der Computerära wurde die Beobachtung gemacht, dass Phenobarbital erst ab einer Dosis, die Müdigkeit oder Schlaf induziert, erkennbare EEG-Veränderungen verursacht, nämlich

zunächst allgemeine Abflachung, dann grosse, langsame Wellen und 14/s-Spindeln (Gibbs et al., 1937). Mit der Amplitudenintegrations-Methode nach Drohocki zeigten Goldstein und Beck einen zweiphasigen Verlauf über 6 h bei einer Einzeldosis von 20 mg bzw. 40 mg p.o. Nach der ersten sowie in der vierten bis sechsten Stunde war die mittlere Amplitude erniedrigt, dazwischen ging sie auf den Kontrollwert zurück (Goldstein und Beck, 1965). Damit stehen sie im Widerspruch mit Itil, der keine spezifische Amplitudenveränderung festgestellt hat (Itil, 1970).

Eine Studie, bei der Phenobarbital über drei Wochen verabreicht wurde (3x30 mg/d p.o.), zeigte über die drei Wochen konstant eine Zunahme der Energie im δ - und θ -Bereich, keine Veränderung im α -Band und einen starken Anstieg im β -Bereich. Die Stabilität dabei erstaunte, da man gleichzeitig den Blutspiegel der Substanz verfolgte und dieser die ganze Versuchsperiode über anstieg (Schwarz et al., 1982).

Bei der Ratte wurde ebenfalls eine Zunahme der relativen Energie im schnellen Frequenzbereich festgestellt, zusätzlich bei höheren Dosierungen (50 mg/kg und 100 mg/kg p.o.) eine Reduktion im θ -Band (Sato, 1980).

Phenobarbital verursacht im hippocampalen EEG des Kaninchens bei 20 - 100 mg/kg eine dreiphasige Veränderung. Zuerst tritt eine leichte Unregelmässigkeit im θ -Bereich auf, dann kommt es zu einer Amplitudenzunahme und es erscheinen spikeähnliche hochfrequente Signale, schliesslich wird die Aktivität stark vermindert (Stumpf, 1965).

Beim Totenkopffaffen wurde mit 20 - 40 mg/kg p.o. eine Zunahme der Aktivität im Frequenzbereich 0 - 8 Hz, eine Abnahme bei 13 - 20 Hz und keine Änderung zwischen 20 - 50 Hz mit der "voltage spectral density analysis" ermittelt (Schallek und Johnson, 1976). Das Powerspektrum des Electrocorticogramms (ECoG) des

Rhesusäffchens zeigt wieder ein anderes Bild, eine Zunahme zwischen 0 - 8 Hz, 8 - 25 Hz, 25 - 32 Hz, sowie der Gesamtenergie (Gehrmann und Killam, Jr., 1976).

Klinik:

Phenobarbital ist immer noch eines der besten Medikamente bei Grand-mal-Epilepsie. Es wird als Prämedikativum in der Anaesthetie eingesetzt und kann bei chronischem Ikterus verschiedener Genese, z.B. bei chronischer intrahepatischer Cholestase oder hämolytischem Ikterus, wegen der Enzyminduktion, v.a. der Glucuronyltransferase, und somit der Steigerung der Entgiftungsfunktion versucht werden.

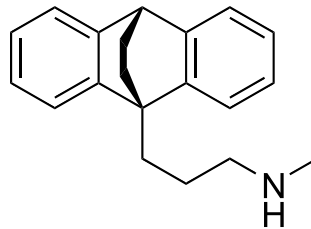
Bei Abusus sind bei abruptem Absetzen mit Entzugssymptomen zu rechnen, wie Unruhe, Schweissausbrüche, Angstgefühle, Halluzinationen u.a. (Spiegel und Aebi, 1981).

5.2. Antidepressiva

Ueber die biochemischen Hintergründe der Depressionen bestehen mehrere Hypothesen. Die eine sieht in einem Ueberwiegen der cholinergen Aktivität über die adrenerge die primäre Ursache, eine andere in der Hypersensitivität von α - und β -Rezeptoren und eine dritte in einem absoluten oder relativen Mangel der Neurotransmitter 5-HT und/oder NA, bzw. einem Ungleichgewicht zwischen den beiden (Tyrrer und Marsden, 1985; Schildkraut, 1965; Constantinidis und Tissot, 1979). Für letztere sprechen eine Vielzahl von experimentellen Befunden. Bestätigt wurde sie vor allem dadurch, dass praktisch alle Antidepressiva in unterschiedlichem Ausmass die NA- und/oder 5-HT-Wiederaufnahme hemmen oder den Abbau von NA verzögern, wobei sekundäre Amine vorwiegend den noradrenergen Reuptake und die tertiären Amine präferentiell den serotonergen Reuptake beeinflussen. Auf diesem Hintergrund basierte die Wahl von Maprotilin und Zimelidin, beides Antidepressiva der "zweiten Generation". Aber trotz all den mehr oder weniger überzeugenden experimentellen Befunden darf nicht übersehen werden, dass den

antidepressiven Substanzen bei der klinischen Anwendung eine relativ hohe Versagerquote zu eigen ist, und dass viele Erfolge zu relativieren sind, da Depressionen eine hohe Rate von Spontanremissionen aufweisen. Kommt noch hinzu, dass ein und dasselbe Antidepressivum von verschiedenen Modellsystemen getestet, nicht immer als solches erkannt wird (Willner, 1984).

5.2.1. Maprotilin



Allgemeines :

Maprotilin ist ein recht selektiver NA-reuptakehemmer mit einer ausgeprägten antihistaminischen Komponente (Baltzer et al., 1973). Schwach vorhanden ist eine DA-reuptakehemmung. Von den klassischen trizyklischen Antidepressiva unterscheidet es sich durch seine tetrazyklische Struktur sowie in der schwach ausgeprägten anticholinergen Wirkung.

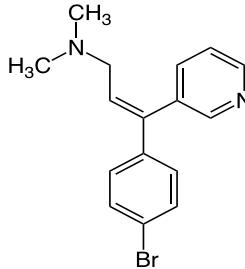
EEG:

Saletu testete Maprotilin in einer Dosis von 50 mg am Menschen und registrierte eine den beiden thymoleptischen Antidepressiva Amitriptylin und Imipramin ähnliche Wirkung, nämlich Induktion von langsamer und schneller Aktivität bei Abnahme der α -Aktivität sowie eine allgemeine Frequenzverlangsamung und Amplitudenverminderung (Saletu et al., 1983).

Klinik:

Maprotilin wird eingesetzt bei verschiedenen Depressionsformen, vorwiegend vom gehemmten Typ. Als Nebenwirkungen wurden Nausea, epileptische Anfälle, orthostatische Beschwerden und Herzrhythmusstörungen beschrieben.

5.2.2. Zimelidin



Allgemeines:

Zimelidin übt seine Wirkung praktisch ausschliesslich über eine Hemmung des 5-HT-reuptake aus; die schwach ausgeprägte anticholinerge Eigenschaft hat wahrscheinlich keine Bedeutung. Wirksam ist nur die cis-Form. Zimelidin hat einen aktiven Metaboliten, Norzimelidin, mit gleichen pharmakologischen Eigenschaften, jedoch längerer Halbwertszeit und man macht diesen verantwortlich für die antidepressive Wirkung (Leonard, 1980).

EEG:

EEG-Analysen am Menschen führten zu widersprüchlichen Resultaten. Während die eine von einer Abnahme der langsamen Aktivität und Zunahme der α -Aktivität berichtet (Schenk et al., 1981), wurde mit der andern eine "thymoleptische" Aenderung, d.h. Zunahme der langsamen und schnellen Aktivität und Abnahme α -Aktivität, registriert (Saito et al., 1981).

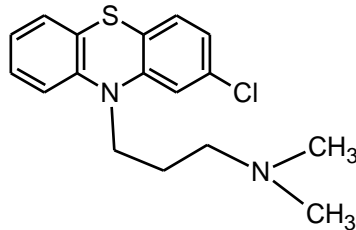
Klinik:

Zimelidin war im allgemeinen als gut verträgliches Antidepressivum bekannt. Von Nebenwirkungen wie motorischer Unruhe, Schwitzen, Tremor oder Kopfschmerzen (Shopsin et al., 1981; Evans et al., 1980) wurde berichtet, aber sie waren, im Vergleich zu älteren Substanzen, viel geringer ausgeprägt. Das Präparat wurde

jedoch vom Markt zurückgezogen, weil Fälle von Lähmungserscheinungen auftraten, die vergleichbar mit dem Guillain-Barré Syndrom waren (Tyrer und Marsden, 1985).

5.3. Neuroleptica

5.3.1. Chlorpromazin



Allgemeines:

CPZ ist ein Phenothiazin, klinisch zählt man es zu den Neuroleptica, biologisch funktionell wird es als postsynaptischer Catecholaminrezeptorenblocker, speziell der Dopamin- (Snyder et al., 1974) und der α -Adrenozeptoren (Niemegeers und Janssen, 1979), angesehen. Gleichsam wirkt es noch antimuskarinisch und blockiert Histaminrezeptoren (H_1), beides Merkmale vieler Neuroleptica. Sekundär wird der Stoffwechsel verschiedener Neurotransmitter beeinflusst. Synthese und Turnover von Serotonin (Rastogi et al., 1981) und Dopamin sind erhöht.

Elektrophysiologisch wurde eine allgemeine Senkung der Schwelle zur Auslösung von Krampfantladungen nachgewiesen (Itil, 1978). Als spezieller Angriffsort von CPZ wurde früher das Aktivierungszentrum der FR vermutet. Tatsächlich sind aber vorwiegend dopaminerg innervierte Hirnregionen, wie Cortex, Striatum, limbische und hypothalamische Strukturen primär durch die Wirkung der Neuroleptica betroffen.

An frei beweglichen Katzen und im encéphale isolé Präparat stellte man eine Verlangsamung des corticalen EEG fest, nicht aber im cerveau isolé (Bradley und Hance, 1957). Nach CPZ konnte bei Reizung der FR keine Weckreaktion im EEG erzeugt werden (Martin et al., 1958).

Es bleibt dabei offen, welche Bedeutung den einzelnen Phänomenen für die klinische Wirksamkeit der Substanz zukommt. Am besten dokumentiert und durchleuchtet ist die Interaktion mit den dopaminergen Rezeptoren. Der iatrogene Parkinsonismus z.B. resultiert aus der dopaminergen Blockade im nigro-striatalen System. Diese Nebenwirkung muss jedoch klar von der antipsychotischen Wirkung abgetrennt werden. Diese wird nämlich mit der Hemmung der dopaminergen Übertragung in den limbischen Strukturen in Zusammenhang gebracht. Getestet wird sie mit dem "amphetamine-antagonism test" bei der Ratte, da die antipsychotische Potenz der Neuroleptica damit am besten korreliert. Es wird dabei untersucht, ob sich durch Amphetamin-induzierte Stereotypen unterdrücken lassen.

Bei der Einnahme von CPZ berichteten gesunde Versuchspersonen über folgende Erscheinungen: Konzentrationsschwierigkeiten, Müdigkeit, Apathie, bei höherer Dosierung über motorische Unruhe (Pfeiffer et al., 1968). Bekannt sind auch Veränderungen in der Emotionalität, Verlust an Initiative und des Interesses an der Umgebung sowie Abnahme der spontanen Motorik. Nebst dem oben erwähnten Parkinsonismus können als wesentlicher Nachteil für die klinische Verwendbarkeit die ausgesprochen starken Schwankungen der Sensitivität auf CPZ angesehen werden (Laurian et al., 1981).

EEG:

In einer ausführlichen Studie liess sich im EEG des Menschen ein dreiphasiger Zeit-Wirkungsverlauf darstellen bei einmaliger Verabreichung von 0.7-0.8 mg/kg KG i.v. (Itil, 1961): Stadium I: Leichte Verlangsamung des Grundrhythmus, Zunahme der

Spannung, Rhythmisierung im α -Bereich. Stadium II: Auflösung des α -Rhythmus, Spannung nimmt ab, eingestreute θ -Wellen. Stadium III: Spannung nimmt wieder zu, Frequenz ab, auftreten von 8-14 Hz Spindeln.

Gleiche Resultate ergaben andere Studien (Fink, 1969; Itil, 1978; Pfeiffer et al., 1968). Abweichende Resultate wurden bei chronischer Verabreichung ermittelt, nämlich eine Zunahme der Amplitude im Bereich zwischen 4.0 und 7.5 Hz, hingegen eine Abnahme in den Frequenzen > 8 Hz und über den gesamten Bereich (4.0 - 26 Hz) (Sakalis et al., 1972).

Beim Rhesusaffen zeigte das Energiespektrum im corticalen EEG eine Zunahme zwischen 0 - 8 Hz und eine starke Reduktion zwischen 25 - 64 Hz ohne Veränderung der Gesamtenergie und der Energie zwischen 8 - 25 Hz (Gehrmann und Killam, 1976). Leider fehlen bei dieser Publikation Angaben über Dosierung und gerade bei Chlorpromazin ist eine dosisabhängige gegenläufige Wirkung bekannt (Domino, 1962).

Bei einer Dosis von 10 mg/kg wirkt CPZ auf das EEG des Cortex und des Hypothalamus der Katze frequenzverlangsamend und spannungserhöhend, mit schon 5 mg/kg gleichermaßen auf den Hippocampus und die Amygdala (Horovitz und Babington, 1967). Ähnliche Ergebnisse ergab eine andere Studie. 15 - 20 mg/kg i.p. erzeugten dort ein langsames (5 - 8 Hz), irreguläres EEG im Cortex (Bradley und Hance, 1957).

Am isoliert perfundierten Rattenhirn wurde von einer Amplitudenzunahme insgesamt bei Zunahme im θ - und δ -Bereich sowie Abnahme im β -Bereich berichtet. Bei hoher Dosierung erschienen in diesem Hirnpräparat Bursts von Spikes und Spikes and Waves, eingestreut in ein flaches EEG (Kriegelstein et al., 1980). An der curarisierten

Ratte wurde sowohl mit 2.5 mg/kg und 5 mg/kg eine über mehrere Stunden anhaltende Zunahme der mittleren Amplitude ermittelt (Babbini et al., 1975).

Zunahme der Spannung sowohl im langsamen wie im schnellen Frequenzbereich wurde auch gefunden (Baxter et al., 1976).

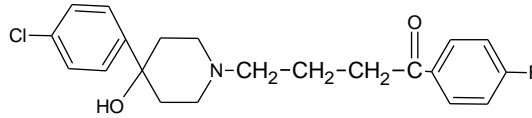
Stress induzierte Aktivitätszunahme im α -Bereich (hier 7.5 - 13 Hz) des Cortex und des dorsalen Hippocampus konnte mit 20 mg/kg CPZ p.o. normalisiert werden, wie auch mit Diazepam und Haloperidol. Keine Veränderung gab es jedoch mit CPZ in diesem Frequenzbereich unter normalen Bedingungen (Mikuni et al., 1982).

Klinik:

CPZ hat ein breites Indikationsspektrum. Zwei Punkte davon möchte ich hervorheben: Wegen seiner dämpfenden Wirkung ist es geeignet gegen Erregungszustände jeglicher Art, sei es in der manischen Phase der bipolaren Depression, im Rahmen einer Schizophrenie oder bei schweren Angstzuständen. Es ist indiziert bei Erbrechen, das mit anderen Methoden nicht unterbunden werden kann. CPZ wirkt dabei direkt an den Dopaminrezeptoren im Brechzentrum. Dieses liegt auf Höhe der Area postrema in der Formatio reticularis dorsolateralis.

Zu beachten sind vor allem folgende Nebenwirkungen: Parkinsonismus, Spätdyskinesien, allergische Reaktionen, Kreislauf- und Leberfunktionsstörungen, Galaktorrhoe.

5.3.2. Haloperidol



Allgemeines:

Das Butyrophenonderivat Haloperidol unterscheidet sich zwar in seiner chemischen Struktur stark von CPZ, aber beide haben ein ähnliches pharmakologisches Wirkprofil. Im Unterschied zu CPZ weist das bezüglich antipsychotischer Potenz etwa 50mal wirksamere Haloperidol jedoch keine anticholinergen Eigenschaften auf.

Nachdem an Katzen gezeigt wurde, dass dopaminerge Neuronen so wohl hemmende wie erregende Wirkungen auf Neuronen haben können (York, 1970), wurde dies auch in primitiveren Organismen nachgewiesen (Struyker Bondier et al., 1974). Dabei hat sich herausgestellt, dass Haloperidol nur die Erregung unterdrückt, die Hemmung hingegen unbeeinflusst lässt. Eine interessante Parallele ergibt sich hier zum CPZ, welches gleicherweise auf die noradrenerge Transmission wirkt (Bradley et al., 1966). Mit den heutigen biochemischen Methoden lassen sich zwei Dopamin-Rezeptoren unterscheiden, die meist mit D₁ und D₂ bezeichnet werden (vergl. 5.3.3.), wobei Haloperidol zum D₂-Rezeptor eine stärkere Affinität besitzt. Da Haloperidol ein hochwirksames Antipsychoticum ist, vermutet man, dass die antipsychotische Wirkung hauptsächlich durch Blockierung von D₂-Rezeptoren zustande kommt. Die elektrophysiologischen Daten und die biochemischen lassen sich aber nicht vollständig in Einklang bringen. Es wird deshalb angenommen, dass noch Subtypen dieser Rezeptoren existieren (Creese, 1985).

Im Tierexperiment lässt sich ein Antagonismus zwischen Haloperidol und Amphetamin nachweisen (Aghajanian und Bunney, 1973), und es existiert ein klinisches Korrelat: Mit Amphetamin ausgelöste psychotische Symptome können mit Haloperidol unterdrückt werden (Angrist et al., 1974). Amphetamin wirkt u.a. fördernd auf die Dopaminfreisetzung. Damit werden gleich zwei Hypothesen gestützt, einmal dass Psychosen durch Störungen im Transmittergleichgewicht hervorgerufen werden können, und dass dabei das dopaminerge System involviert

sein könnte. Wahrscheinlich sind aber im Krankheitsgeschehen der Schizophrenien noch andere Transmitter mitbeteiligt, so z.B. das 5-HT (Rastogi et al., 1981) und das NA (Mason, 1979; Hartmann, 1976). Es wurde auch betont, dass mit Neuroleptica vorwiegend die produktiven Symptome, wie Halluzinationen, unterdrückt werden und umgekehrt mit Amphetamin die produktiven Symptome verstärkt werden (Angrist und van Kammen, 1984).

EEG:

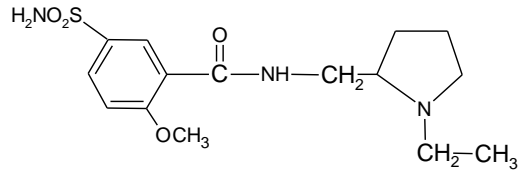
Folgende EEG-Veränderungen wurden mit 0.25 mg i.m. beim Menschen festgestellt: Zunahme der mittleren Amplitude, entsprechend der Gesamtenergie sowie in Abhängigkeit des Basiswertes des Energieanteils im α -Bereich, bei tiefem Ausgangswert eine Zunahme im α -Bereich, bei hohem Ausgangswert eine Zunahme vor allem im δ -Bereich (Pfeiffer et al., 1968). Fink (1969) registrierte eine Zunahme der Energie in den Frequenzbereichen unter 7.5 Hz und über 22 Hz, jedoch keine einheitliche Veränderung im Zwischenbereich. Zunahme der α -Wellen, der β -Aktivität sowie der Gesamtamplitude war das Resultat einer weiteren Studie (Saito, 1974).

Im EEG der Ratte kommt es mit 1.3 mg/kg s.c. zu einer Zunahme der Spannung zwischen 7.5 und 26 Hz (Baxter et al., 1976).

Klinik:

Haloperidol wird vor allem bei akuten und chronischen schizophrenen Prozessen eingesetzt sowie bei psychotischen Angstzuständen. Haloperidol ist nicht so stark sedierend wie Chlorpromazin und hat weniger Einfluss auf den Kreislauf, führt jedoch eher zu hyperkinetischen extrapyramidalen Störungen.

5.3.3. Sulpirid



Allgemeines:

Sulpirid, ein Benzamid, ist ein neueres Neurolepticum, auch als atypisch bezeichnet, weil es in seinem klinischen und pharmakologischen Wirkungsprofil von den klassischen Substanzen in einigen Punkten abweicht. So antagonisiert es Dopamin selektiv an den D₂-Rezeptoren (Trabucchi et al., 1975; Langer et al., 1980), im Gegensatz zu Haloperidol, das eine geringe Selektivität von Subtypen zeigt. Die beiden Rezeptorentypen unterscheiden sich u.a. darin, dass der D₁ zur Aktivierung, der D₂ zur Hemmung der membrangebundenen Adenylcyclase führt. Andere Transmittersysteme werden jedoch durch Sulpirid kaum beeinflusst. Im ZNS sind einzig ein schwacher α_2 -Antagonismus (Gross, 1980) sowie eine Reduktion des Serotoninstoffwechsels (Valzelli und Bernasconi, 1972) bekannt. Andere Quellen sprechen von strenger D₂-Selektivität (Jenner und Marsden, 1982). Im peripheren Nervensystem soll Sulpirid in geringem Ausmass Serotonin und Noradrenalin antagonisieren. Es gibt Hinweise, dass Sulpirid nicht gleichmässig stark auf den Dopaminstoffwechsel verschiedener Hirnstrukturen einwirkt (O'Connor und Brown, 1982). Belegt ist ein Anstieg des DA-Umsatzes im limbischen System. Bekanntlich sind die D₁- und D₂-Rezeptoren im Gehirn ungleichmässig verteilt. Es muss dabei aber auch die chemische Struktur von Sulpirid mitberücksichtigt werden. Von Sulpirid gibt es eine (+)- und (-)-Form. Nur (-)-Sulpirid hat neuroleptische Wirksamkeit (Jenner und Marsden, 1982). Zwar gilt Sulpirid als Neurolepticum, doch wurde es auch schon mit Erfolg als Antidepressivum eingesetzt. (-)-Sulpirid bindet an bis jetzt nicht bekannten Stellen im mesolimbischen System in ähnlicher Weise wie z.B. trizyklische Antidepressiva (Csernansky et al., 1985).

In Verhaltenstests macht Sulpirid keine Katalepsie wie andere Neuroleptica, und es ist im Apomorphin-induzierten Stereotypien-Test nicht oder nur schwach wirksam (Costall und Naylor, 1976; Puech et al., 1978).

EEG:

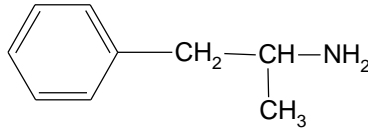
Sulpirid verändert das EEG des Menschen ähnlich wie Amitriptylin (Itil und Soldatos, 1980). Mit 100 mg bzw. 200 mg p.o. wurde eine Zunahme der Energie im schnellen und langsamen Frequenzbereich und eine Abnahme im α -Bereich beschrieben.

Klinik:

Bezüglich Nebenwirkungen verursacht Sulpirid seltener als andere Neuroleptica extrapyramidale Störungen, jedoch bewirkt es wie andere Neuroleptica einen schnellen Anstieg des Prolactins im Blut (Meltzer et al., 1979). Eingesetzt wird Sulpirid gegen Wahnsymptome und psychotische Zustände vor allem bei Schizophrenien, bei schwersten Verhaltensstörungen unterschiedlicher Genese, als Antivertiginosum, in der inneren Medizin zur Langzeittherapie des gastro-duodenalen Ulcus. (Ausschlaggebend für diese Indikation muss die Beobachtung gewesen sein, dass bei elektrischer Stimulation des hinteren Hypothalamus die Salzsäureproduktion des Magens anstieg (Feldman et al., 1961) und Sulpirid hemmend auf dieses Gebiet einwirkt.) Verwendet wird es auch als Stimulator der Prolactinsekretion zur Prüfung der Hypophysenfunktion.

5.4. Psychostimulantien

5.4.1. Amphetamin



Allgemeines:

Amphetamin hat in der Klinik seines engen Indikationsspektrums wegen nie eine grosse Bedeutung erlangt. Umsomehr wurde seine leistungsfördernde Wirkung bei "sportlichen" Wettkämpfen geschätzt. In der Drogenszene tauchte das Amphetamin unter dem treffenden Namen "speed" auf. In niederen Dosen eingenommen wirkt es euphorisierend und vermittelt das Gefühl von erhöhter Aufmerksamkeit und durchdringender Weisheit. Der Schlaf wird unterdrückt. Mit höheren Dosen kann bei gesunden Menschen eine Psychose ausgelöst werden, die klinisch schwer von einer akuten paranoiden Schizophrenie unterschieden werden kann.

Amphetamin ist ein optisch aktives Amin, strukturverwandt mit NA, wobei die d-Form potenter ist. Es beeinflusst verschiedene Transmittersysteme. Die präsynaptische Wiederaufnahme von DA, NA und 5-HT wird gehemmt (Moore et al., 1970; Trulson und Jacobs, 1979). Zusätzlich stimuliert es die Freisetzung dieser Transmitter und erhöht den "turnover" von NA (Javoy et al., 1978). Amphetamin beeinflusst auch das cholinerge System. An Ratten wurde gezeigt, dass die amnestische Wirkung von Scopolamin mit Amphetamin unterdrückt werden kann (Pazzagli und Pepeu, 1965).

Nebst der strukturellen gibt es auch eine funktionelle Verwandtschaft zwischen Amphetamin und NA. Beide wirken jeweils in gleicher Weise stimulierend oder hemmend auf die Aktivität von Neuronen in der FR (Bradley, 1968). Aehnlich wie der

sedierende Effekt von CPZ wurde der primäre Ort der stimulierenden Wirkung des Amphetamins in die FR gelegt. Primäre Zielzellen sind jedoch in den dopaminerg innervierten Strukturen des Vorderhirn zu suchen.

EEG:

Änderungen des EEGs unter Amphetamin beim Menschen sehen wie folgt aus: Bei relativer Betrachtungsweise kommt es zu einer Zunahme der Energie im α -Bereich, Abnahme im δ -, θ - und β -Bereich sowie zu einer Zunahme der durchschnittlichen Amplitude (Herrmann und McDonald, 1978), letzteres bei sonst gleichen Resultaten gerade entgegengesetzt zu einer anderen Studie (Saletu, 1976). Die Intervallanalyse zeigte eine Steigerung der α -Aktivität mit Verminderung der δ -Aktivität (Fink et al., 1971). Reduktion der Amplitude und der Amplitudenvariabilität wurde von anderer Seite festgestellt (Goldstein, 1974).

An Kaninchen konnte die mit Pentobarbital induzierte Zunahme der mittleren Amplitude mit Amphetamin antagonisiert werden (Goldstein und Beck, 1965).

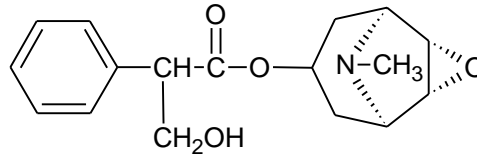
Im Ratten-EEG konnte man mit der Spektralanalyse eine Abnahme der Aktivität in allen gemessenen Frequenzbereichen (0 – 32 Hz) nachweisen bei einer Dosis von 1 mg/kg p.o. (Glatt et al., 1983).

Klinik:

Verwendung findet Amphetamin als Appetitzügler, in der Narkolepsiebehandlung, beim hyperkinetischen Syndrom des Kindes. Daran erstaunt, dass ausgerechnet eine psychomotorisch aktivierende Substanz in einem Zustand gesteigerter Aktivität Verwendung findet.

Als Nebenwirkungen kommen sämtliche Zeichen eines überhöhten Sympathicotonus in Betracht wie Tremor. Tachykardie etc.

5.5. Scopolamin



Allgemeines:

Scopolamin, auch Hyoscin genannt, ist ein in der Natur vorkommendes Alkaloid und wurde früher z.B. aus dem Bilsenkraut (*Hyoscyamus niger*) gewonnen. Es wirkt als Antimuskarinicum sowohl peripher wie zentral, vergleichbar mit Atropin. Beide sind also muskarinische Rezeptorenblocker.

Zentral ist Scopolamin etwa 10 - 15 mal potenter als Atropin. Beim Menschen kann es eine stark sedierende Wirkung ausüben (Wangeman und Hawk, 1942; Orkin et al., 1956) und beeinflusst unabhängig davon die Gedächtnisfunktion im Sinne eines gestörten Ueberganges von Lerninhalten vom Kurz- ins Langzeitgedächtnis (Petersen, 1977; Bartus und Johnson, 1976). Die zentralen Wirkungen der Anticholinergica allgemein wurden zusammengefasst als "central anticholinergic syndrome" bezeichnet (Longo, 1966). Beim Tier kommt man zu keinem einheitlichen zentralen Wirkmuster. Unterschiede von Spezies zu Spezies, von Autor zu Autor bei der gleichen Spezies und bei der gleichen Spezies bei verschiedener Dosierung wurden beschrieben (Barlow, 1932).

EEG:

Bei der qualitativen visuellen Beurteilung des EEG unter Scopolamin wie Atropin fand sich beim Menschen nach einer Zusammenstellung von Longo (1966) eine allgemeine Verlangsamung des EEG mit Amplitudenabnahme im α -Bereich. Aehnliche Resultate stellte man bei verschiedenen Tierarten fest. Das EEG zeigte eine Art Schlafmuster (Orkin et al., 1956), während die Tiere im Gegensatz zum

Menschen verhaltensmässig aktiv waren. Dies wurde von verschiedenen Autoren als Dissoziation zwischen EEG und Verhaltensmuster bezeichnet (Wikler, 1952; Hara et al., 1983; Fairchild et al., 1975; Bradley und Elkes, 1957). Von einer andern Seite aus betrachten weitere Autoren diesen Sachverhalt. Nach ihnen ist ein langsames EEG mit hoher Amplitude nicht gleichbedeutend mit Schlaf und somit gibt es für sie diese Dissoziation als solche gar nicht (Vanderwolf et al., 1978; Fink, 1978). EEG und Verhalten unter Scopolamin wären demnach als zwei verschiedene, unabhängige Ereignisse zu betrachten.

Weiter wurde beim Kaninchen beobachtet, dass die Weckreaktion, d.h. das Erscheinen eines für den normalen Wachzustand typischen EEG auf einen sensorischen Stimulus hin, ausblieb, ebenso die Weckreaktion auf Reizung der Formatio reticularis und des medianen Hypothalamus (Longo, 1956).

Klinik:

Der Angriffspunkt am muskarinischen Rezeptor erklärt das breite Wirkspektrum von Scopolamin. Gebraucht wird es als Zusatz zu Opiaten um vegetative Nebenerscheinungen zu dämpfen, in der Ophthalmologie als Mydriaticum sowie gegen M. Parkinson, Singultus, Motion sickness. In der Psychiatrie diente es (früher) in Kombination mit Morphin als Mittel gegen Erregungszustände. Zur Verminderung der Bronchial- und Speichelsekretion wird es eingesetzt in der Anästhesiologie. Wichtig ist Scopolamin auch für die Behandlung von Intoxikationen mit zentral wirksamen Cholinesterasehemmern.

6. APPARATUR

6.1. Versuchsanlage

Die Versuchsanlage bestand aus einem Laufband, das von einem Motor mit einer konstanten Geschwindigkeit von 0.1 km/h bewegt wurde. Die Ratte konnte sich in dem darübergestellten Plexiglasrahmen (27x11x26 cm) soweit frei bewegen. Mit dem Laufband sollte es ermöglicht werden, das EEG immer während der gleichen lokomotorischen Aktivität zu registrieren. Diese Vorrichtung befand sich in einem Faradaykäfig, der gleichzeitig schalldämpfend wirkte. Der Käfig war mit einer Leuchtröhre von 100 Lux Intensität ausgestattet. Ein Ventilator sorgte für Frischluftzufuhr. Ein an der Käfigdecke montierter und in der Höhe verstellbarer "slipring" gewährte, dass sich die Ratte im Käfig drehen konnte, ohne dass sich dadurch vom Ableitekabel ausgehende Scherkräfte auf das Implantat bildeten. Eine Einwegscheibe gestattete die visuelle Ueberwachung der Ratte.

6.2. Signalverarbeitung

6.2.1. Signalverstärkung und Registrierung

Die EEG-Signale wurden über ein Kabel einem Grass Polygraphen zugeführt, der mit einem Vorverstärker Typ Grass 7P5, kombiniert mit einem Verstärker Typ 7DA ausgerüstet war. Die nachfolgenden Einstellungen wurden so gewählt, dass eine visuelle Qualitätskontrolle des EEG auf dem Papier möglich war und die Ausgangssignale auf die nachfolgenden Geräte für die Weiterverarbeitung abgestimmt waren:

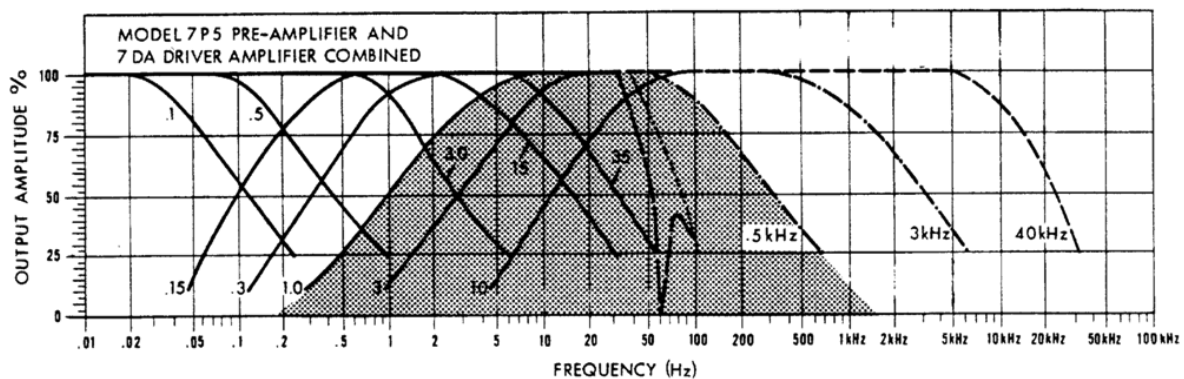
Eingangswiderstand

vorgegeben: 44 M Ω

Frequenzbreite: 1.8 - 200 Hz (-3 dB) (s. Abb. 5. gerasterte Fläche)
1.8 bedeutete gleichzeitig die untere Grenze des ganzen Systems.

Verstärkung: 330 - 1000 x für den Cortex

50 - 250 x für den Hippocampus



RESPONSE FOR SETTINGS OF THE 7P5 1/2 AMP LOW FREQ SWITCH AND
7 DA 1/2 AMP HIGH FREQ SWITCH

Abb. 5: Kenndaten des verwendeten Verstärkersystems (abgeändert nach Grass Instruction Manual, 1974)

6.2.2. Signalspeicherung

Parallel zur polygraphischen Aufzeichnung wurden die EEG-Signale auf ein Analogmagnetband Typ Honeywell M 101 im FM Betrieb zwischengespeichert. Es wurde mit einer Geschwindigkeit von 1.87 ips aufgezeichnet, was mit einer Frequenzbandbreite von 0 - 625 Hz verbunden war. Die Zwischenspeicherung wurde erstens vorgenommen, um die Rohdaten zu sichern und zweitens, um die Rechenanlage für die rechenintensive Fast-Fourier-Transformation (FFT) effizienter zu nutzen. Bei der nachfolgenden Digitalisierung der Signale musste die 8-fach verschnellte Wiedergabe berücksichtigt werden.

6.2.3. Signalanalyse

Die Signalanalyse und Datenverarbeitung erfolgte auf einem TDA-63-System. Dazu gehören:

- die spezielle Programmiersprache TSL (Time Series Language)
- ein PDP 11/60 Rechner mit Diskeinheiten RK 05, dem Betriebssystem RT-11 und einem Terminal (TEK 4014).
- ein Printer/Plotter (Versatec 1100A) für die graphische Darstellung
- ein Digitalmagnetband für die Datenendspeicherung
- ein Analog - Digital - Subsystem (ADS) mit einem Auflösungsvermögen von 10 bit, einer maximalen Abtastrate von 160 kHz und einem vorgeschalteten Filtersystem

Dieses System war eingerichtet für die Spektralanalyse mittels der FFT. In einem ersten Schritt wurden 4-Sekunden Abschnitte (T) des Signals mit einer Abtastrate von 1024 Hz digitalisiert (Epochisierung). Das entsprach wegen der oben erwähnten

erhöhten Wiedergabegeschwindigkeit einer "real time" Abtastrate von 128 Hz. Damit ergab sich eine theoretische obere Grenzfrequenz von 64 Hz. Diese nach Nyquist^{*} berechnete Frequenz gilt aber nur bei idealem Filter. Um dem sogenannten "aliasing" Effekt entgegenzutreten (Flühler, 1967), wurde das Antialiasingfilter des ADS bei 50 Hz angesetzt. Bedingt durch die Steilheit des Filters von 72 dB/Okt konnte der Effekt auf unbedeutende Werte reduziert werden.

Die untere Grenzfrequenz sowie das Frequenz-Auflösungsvermögen waren vorgegeben durch die Epochenlänge, gemäss $f = 1/T$.

Die Amplitudenauflösung betrug ca. 4 mV, bedingt durch den Amplitudenbereich (-2 V bis +2 V) und das Auflösungsvermögen des ADS (10 bit).

Als nächster Schritt folgte die Berechnung der Fourierkoeffizienten A_n und B_n (siehe Formel[†]) für die einzelnen Epochen und daraus die Leistung (Power; $P = U^2/R \hat{=} A_n^2 + B_n^2$). Um Änderungen des EEG direkt mit Änderungen in der Spektraldarstellung vergleichen zu können, wurde mit " \sqrt{P} " gearbeitet, also den Spannungsamplituden der einzelnen Frequenzen. Diese Amplituden wurden über

*
f = $\frac{1}{2} \times \Delta t$ [c/sec]
f = Grenzfrequenz
 Δt = Intervall zwischen zwei Abtastungen
c = cycles

†
$$F(t) = A_0 + \sum_{n=1}^{\infty} (A_n \cos n\omega_0 t + B_n \sin n\omega_0 t)$$
$$A_0 = \frac{1}{T} \int_0^t x(t) dt$$
$$A_n = \frac{2}{T} \int_0^t x(t) \cos n\omega_0 t dt$$
$$B_n = \frac{2}{T} \int_0^t x(t) \sin n\omega_0 t dt$$

eine Minute gemittelt und als sogenannte Minutenspektren dargestellt (Abb. 6. S. 52). Die Aufsummierung (über nachfolgende Frequenzbereiche und Mittelung über 10 Minuten bildeten die Grundlage zur graphischen Darstellung und statistischen Auswertung.

Frequenzbereiche:	corticale Ableitung:	0.5	-	5.75	Hz (FB 1)
		6.0	-	11.75	Hz (FB 2)
		12.0	-	19.75	Hz (FB 3)
		20.0	-	31.75	Hz (FB 4)
		32.0	-	64.0	Hz (FB 5)
		0.5	-	64.0	Hz (FB 6)
	hippocampale Ableitung:	0.5	-	5.25	Hz (FB 1)
		5.5	-	9.25	Hz (FB 2)
		9.5	-	15.75	Hz (FB 3)
		16.0	-	31.75	Hz (FB 4)
		32.0	-	64.0	Hz (FB 5)
		0.5	-	64.0	Hz (FB 6)

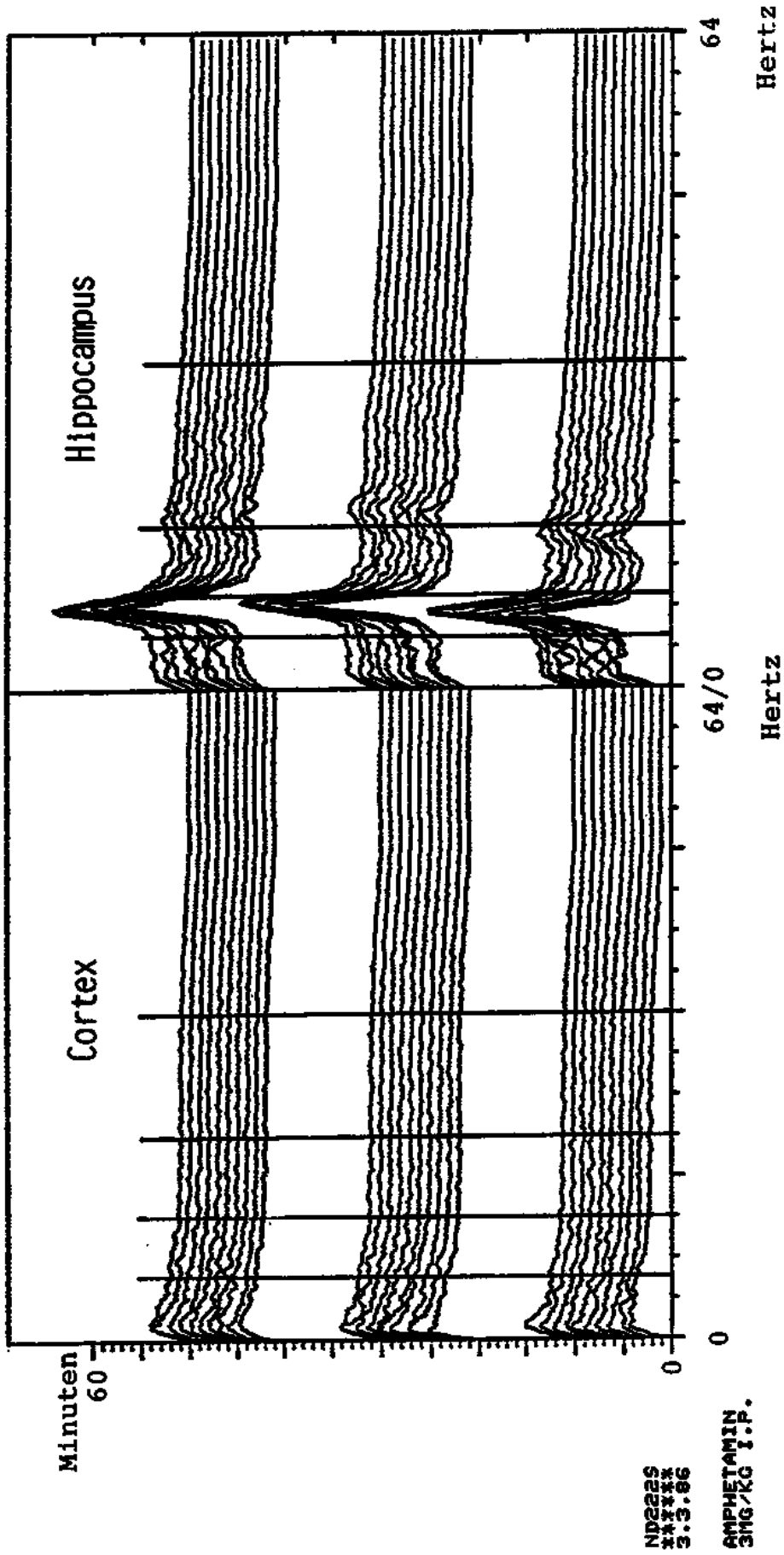


Abb. 6: Minutenspektren

Dargestellt sind die Minutenspektren von drei Laufperioden eines Versuches mit 3mg/kg Amphetamin. Eingezeichnet sind die Frequenzbandgrenzen für den Cortex und den Hippocampus.

7. PRAEPARATION DER VERSUCHSTIERE

Für die Experimente wurden männliche Albinoratten (Typ Wistar, FÜ Albino SPF) verwendet. Bei der Operation wogen sie 300-320g. Die Operation erfolgte unter Pentobarbitalnarkose (Nembutal®) mit einer Initialdosis von 60 mg/kg KG i.p. und, bei Wiederauftreten von Schmerzreflexen, mit Folgedosen von 25mg/kg bzw. 12.5 mg/kg. Nach Narkoseeintritt wurden die Ratten in einem stereotaktischen Rahmen (David Kopf®) fixiert.

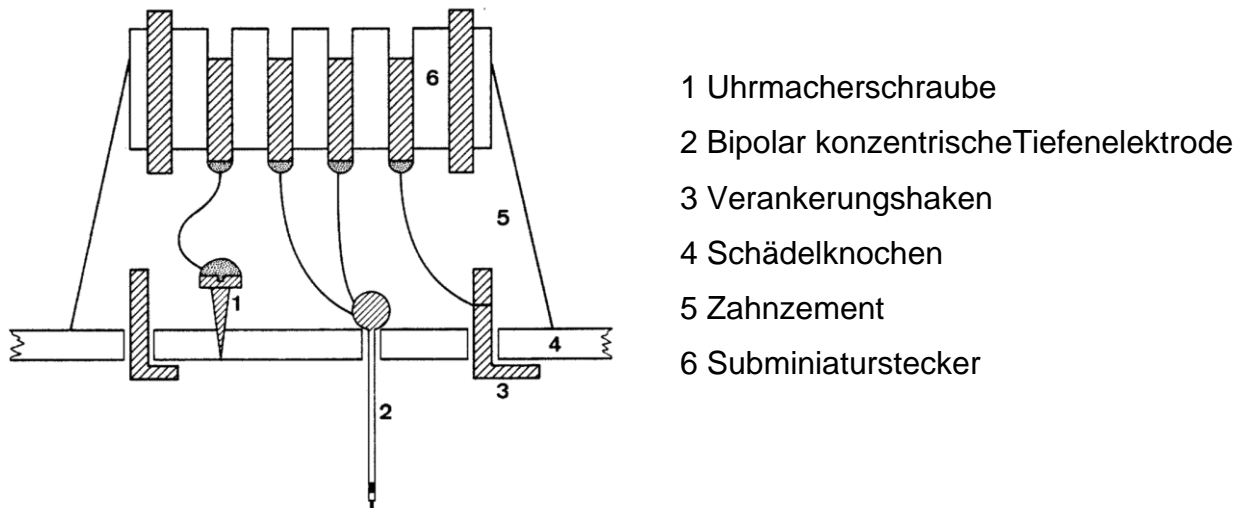


Abb. 7: Prinzip des Aufbaus eines Implantates für Langzeit-EEG-Ableitungen.

Die Schädeldecke wurde freigelegt und mittels eines Raspatoriums vom Periost befreit. Die Kalotte wurde solange mit H₂O₂ behandelt, bis keine Blutaustritte mehr erfolgten. Anschliessend wurde die Implantation der Elektroden vorgenommen. Beidseits der Sutura sagittalis, unmittelbar vor der Sutura coronaria, wurden über dem Cortex frontalis zwei Uhrmacherschrauben aus nicht rostendem Stahl als

Cortexelektroden so in die Kalotte geschraubt, dass die Spitzen auf die Dura mater zu liegen kamen. Dann wurde eine bipolar konzentrische Tiefenelektrode (Fa. Zabona AG, Basel) in den linken Hippocampus dorsalis eingeführt (vergl. Abb. 8, S. 56), mit der Spitze gerade auf der Körnerschicht des Gyrus dentatus. Die Zielkoordinaten waren anterior 4.0 mm, lateral 1.8 mm und ventral 1.7 mm nach dem Atlas von König und Klippel (1963). Durch den Abstand der beiden Pole der Tiefenelektrode von 1 mm wurden die beiden Ableitestellen Stratum oriens der CA1 Region und Stratum moleculare des Gyrus dentatus bestimmt. Zusätzlich wurden zwei L-förmige Verankerungshaken aus Stahl eingesetzt, wobei der eine zugleich als Erdelektrode diente. Die Ableitungen von den Elektroden wurden mit den Anschlüssen eines 7-poligen Subminiatursteckers (SRE7, Fa. Litton) verlötet und das Ganze mit Zahnzement (Sulfix[®]/Paladur[®]) auf der Kalotte befestigt. Abschliessend wurde das Operationsgebiet mit Merkurasept[®] desinfiziert und die Haut vor und hinter dem Aufbau (Abb. 7. S. 53) mit ein paar Nähten gestrafft. Da unter nicht sterilen Bedingungen gearbeitet wurde, erhielten die Ratten zur Infektionsprophylaxe 0.3 ml Penadur[®] i.m. und 0.5 ml Penbritin[®] i.p.

8. VERSUCHSABLAUF UND HALTUNG DER VERSUCHSTIERE

Die operierten Ratten kamen erstmals nach 3 Wochen Erholungszeit in den Versuch. Bis dahin, wie auch zwischen den Versuchen, lebten sie in einem Tierhaltungsraum in Plexiglasboxen in Einzelhaltung. Die Versuche wurden immer zwischen 11.00 und 12.00 gestartet, um eventuellen EEG-Schwankungen, verursacht durch circadiane Rhythmik, vorzubeugen. Ein Versuch dauerte jeweils 3 Stunden. Das Laufband wurde von einem "timer" so reguliert, dass sich 11-minütige Lauf- mit 9-minütigen Erholungsphasen, beginnend mit einer Laufperiode, abwechselten.

Nach einem Kontrollversuch folgte am Tag darauf der Substanzversuch. Die Substanzen wurden jeweils unmittelbar vor Versuchsbeginn i.p. injiziert. Da die Substanzlösungsmittel NaCl 0.9% und Glycerolformal i.p. keine Wirkung auf das EEG zeigten (s. Abb. 10, S. 65), wurde in den Kontrollversuchen auf deren Verabreichung verzichtet, um nicht unnötig Verwachsungen im Bauchraum zu fördern. Nach einem Substanzversuch pausierten die Ratten mindestens zwei, in der Regel drei Wochen, bis zum nächsten. Die Abstände konnten aus technisch-organisatorischen Gründen nicht immer gleich gehalten werden.

9. HISTOLOGIE

Für die Spitze der Tiefenelektrode wurde die in Abb. 8 mit * bezeichnete Stelle gewählt. Dadurch kam der untere Elektrodenpol in das Stratum moleculare des Gyrus dentatus und der obere im Idealfall in das Stratum oriens der CA1 Region zu liegen. Das gewährleistete die optimale Darstellung des θ -Rhythmus (vergl. Kap. 2.3.1.). Die histologische Verifikation und Berechnung der Korrekturfaktoren für die stereotaktische Operation wurde am akut präparierten Tier vorgenommen. Bei den Tieren mit chronischem Implantat wurde der vorhandene θ -Rhythmus als Orientierung gewertet.

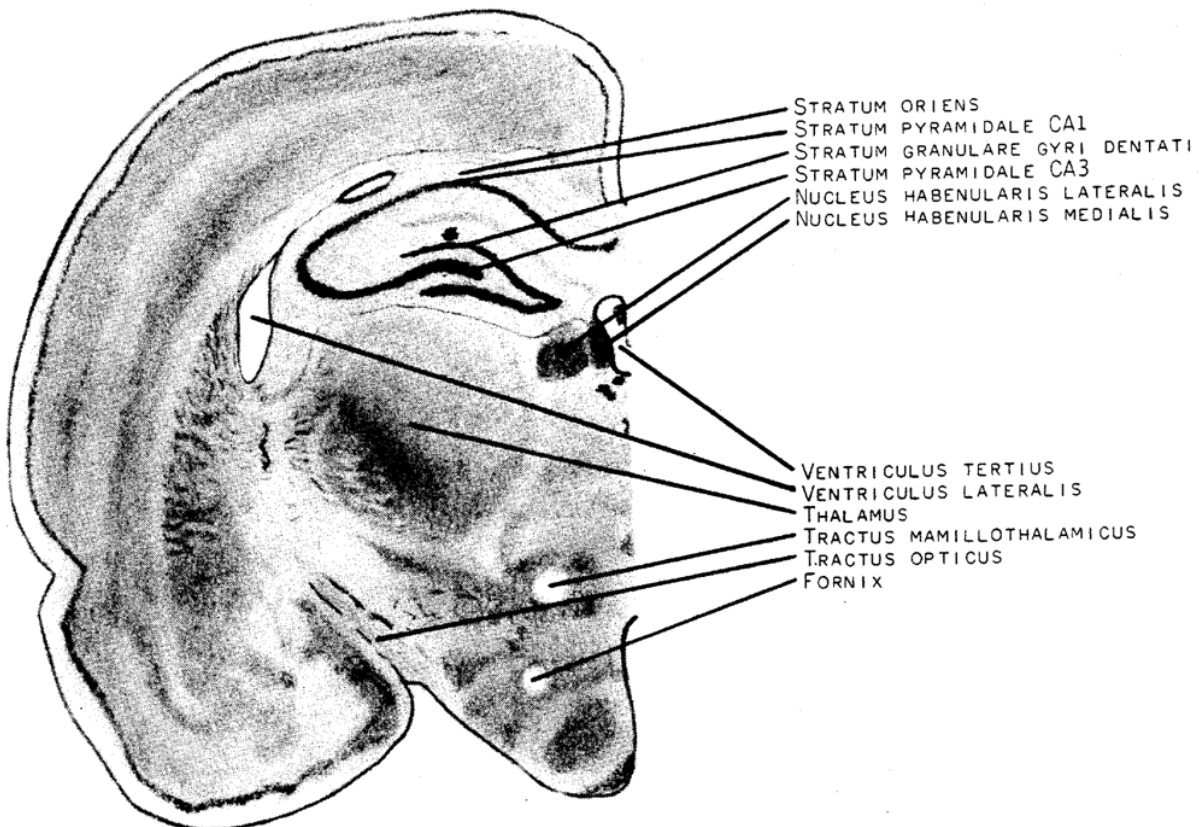


Abb. 8: Darstellung der Hälfte eines Frontalschnittes auf Höhe von anterior 3.99 mm nach König und Klippel (1963). Bezeichnet sind die zur Identifikation von Schnittebene und Elektrodenlage wichtigen Strukturen.

10. STATISTISCHES PROCEDERE

Signifikante Aenderungen des EEG unter Pharmakoneinwirkung wurden mittels des zweiseitigen Einstichproben - t-Testes nachgewiesen. Man errechnete für jedes Frequenzband (F_C) mit dem t-Test die Abweichung vom Kontrollwert, deren Ueberschreiten mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% eine signifikante Aenderung anzeigen. Dazu wurden die Varianzen aus dem "Placeboversuch" V/3 geschätzt. Da in diesem Versuch die Varianzen über die Zeit konstant blieben, wurden in jedem Frequenzband die Varianzen über die Zeit gemittelt.

$$\delta_{F_C} = (1 \pm t_{8; 0.975} \frac{\sqrt{S^2_{F_C}}}{\sqrt{n}}) \cdot 100\%$$

$$S_{F_C} = \sqrt{\frac{1}{2} \sum_{i=1}^2 \frac{1}{9} \sum_{T=1}^9 \frac{1}{4} \sum_{j=1}^5 (X_{F_C j T} - \bar{X}_{F_C T})^2}$$

x = V/K

δ_{F_C} = Signifikanzgrenzen

F_C = Frequenzbänder

n = Anzahl Tiere

j = einzelne Tiere

T = Zeitabschnitte

S_{F_C} = Standardabweichung Frequenzband c

i = Versuchsserie

t_{8;0.975} = 2.306

K = 10 min Kontrollwert

V = 10 min Placebowert

III RESULTATE

11. VORVERSUCHE (V)

11.1. V/1: Der Einfluss des Laufbandes auf die Vigilanz, respective auf das EEG

Die Aufgabe des Laufbandes bestand einmal darin, die Ratten in einen Zustand möglichst konstanter Vigilanz zu versetzen, deren Wichtigkeit für die Untersuchung des Pharmaco-EEG u.a. von Bente (1979) hervorgehoben und deren Auswirkung auf das EEG in einem Vorversuch nachvollzogen wurde. Der Vorversuch (V/1) verlief folgendermassen: Die Ratte absolvierte wie oben beschrieben ihr Laufpensum. Anstelle von 9 Zyklen wurden jedoch nur 5 genommen. Dann wurde das Laufband angehalten. Gleich anschliessend wurden im gleichen Rhythmus aber mit stehendem Band erneut EEG Daten gesammelt. Aus den korrespondierenden Portionen wurden dann die Quotienten gebildet und die Laufwerte 100% gesetzt. Die gewählte Geschwindigkeit des Laufbandes wurde als angemessen betrachtet, die Ratten wach zu halten, ohne sie allzusehr zu ermüden. Für den Hippocampus kam jedoch noch eine andere Funktion hinzu. Wie aus Kap. 2.3.1. zu entnehmen ist, gibt es nicht das Wach-EEG im Hippocampus. Will man hier also über einen längeren Zeitraum ein stabiles EEG ableiten, so muss dem Versuchstier ein gleichförmiges Verhalten aufgezwungen werden. Das Laufen auf einem Band stellt diesbezüglich eine technisch relativ einfach zu verwirklichen de Möglichkeit dar. Wie gezeigt wurde, hat die Geschwindigkeit der Bewegung, damit auch die Bandgeschwindigkeit, auf den mit dem Laufen auftretenden θ -Rhythmus keinen Einfluss, wohl aber Geschwindigkeitsänderungen (Whishaw, 1972). Deshalb wurde in den Experimenten der vorliegenden Arbeit das Laufband jeweils 30 Sekunden vor der Datenerfassung gestartet.

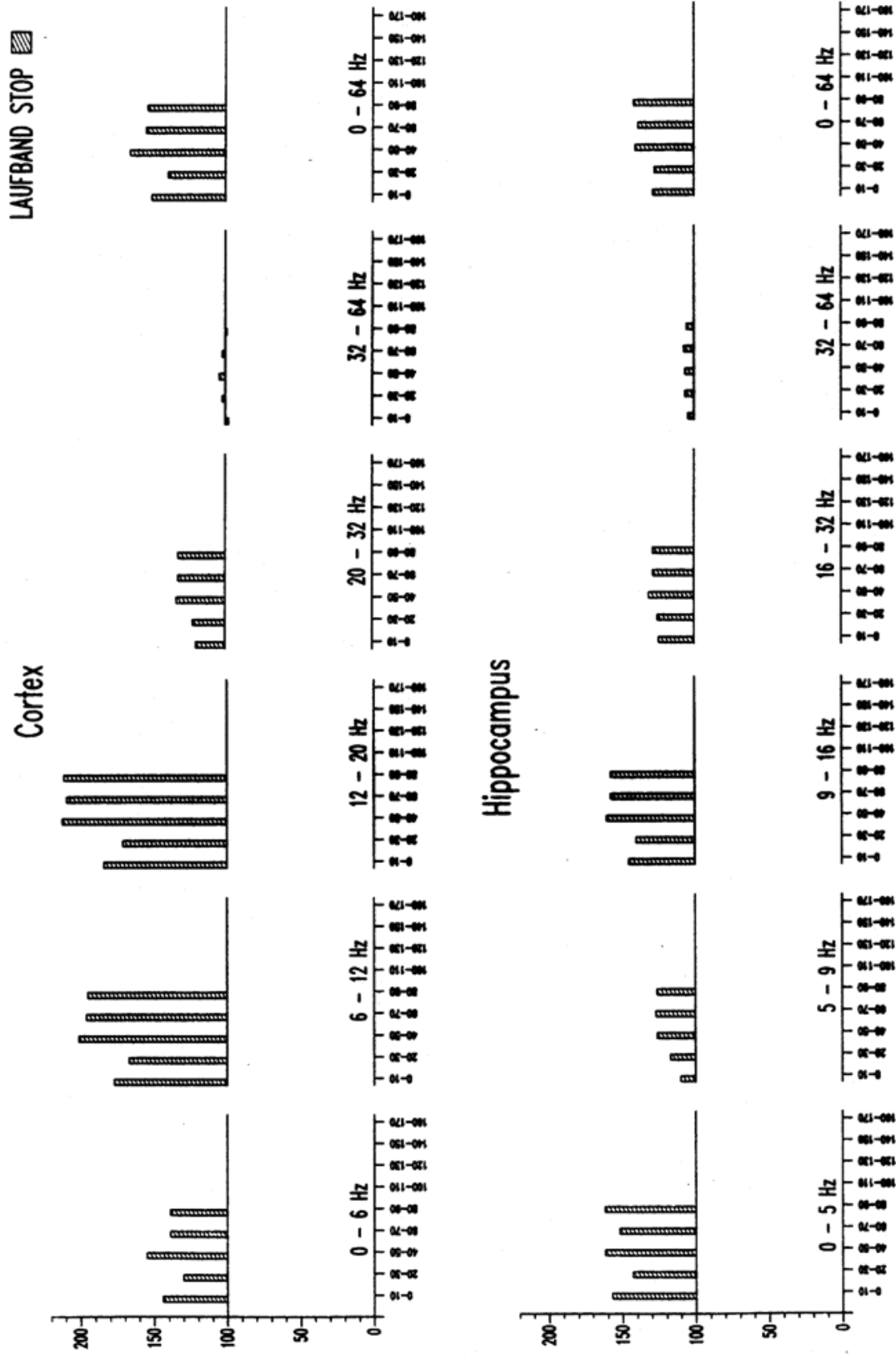


Abb. 9: Vergleich der EEG-Energiegehalte des Wachzustandes mit dem Ruhe-/Schlafzustand im Cortex und im Hippocampus

Bei Betrachtung der Resultate von V/1 (Abb. 9, S. 59) fällt auf, dass sowohl im Hippocampus wie im Cortex der Gesamtenergiegehalt zunimmt. ebenso der Teilenergiegehalt zwischen 0 und 32 Hz. Selbst im Frequenzbereich von 5 - 9 Hz des Hippocampus, wo der θ -Rhythmus zu finden ist und man eigentlich eine Reduktion der Energie erwarten würde, tritt eine Zunahme ein. Die geringere Steigerung, verglichen mit den benachbarten Frequenzbändern und mit dem Verhalten des EEG im Cortex, weist darauf hin, dass sich hier der Wegfall des θ -Rhythmus auf die Energiezunahme auswirkt.

11.2. V/2: Konstanz des EEGs über die Versuchsdauer

Voraussetzung für eine quantitative Beurteilung einer Substanzwirkung sind stabile Basiswerte. Eine solche Stabilität kann aus den Tabellen I und II (S. 62 / 63) herausgelesen werden. Dargestellt sind in den linken Reihen die Absolutwerte (\sqrt{P}) der Laufphasen (T_x) in den einzelnen Frequenzbändern (F_x) des Cortex und des Hippocampus, gemittelt über 5 Tiere und in den rechten Reihen die dazugehörigen Standardfehler der Mittelwerte (SEM).

Aus diesen Tabellen wurde nun immer aus den Werten T_2 - T_4 sowie T_6 - T_8 das arithmetische Mittel gebildet und die prozentuelle Abweichung zwischen den beiden berechnet. Dadurch erhält man Hinweise über eventuelle zeitliche Trends. Solche können, wie folgende Werte zeigen, ausgeschlossen werden:

Unbehandelte Kontrollen F₁ –F₆:

Cortex:	0.0%	2.6%	2.2%	1.3%	1.4%	1.2%
Hippocampus:	-2.4%	-0.4%	-2.5%	1.2%	1.9%	-0.8%

NaCl 0.9% i.p. F₁ –F₆:

Cortex:	-4.2%	-1.2%	2.3%	1.2%	2.3%	-1.5%
Hippocampus:	2.0%	-2.6%	-1.0%	-0.2%	1.2%	-0.9%

Auch die Streuung der Mittelwerte innerhalb der Frequenzbänder liegt in der Norm. Dies kann mit der Berechnung des Vertrauensbereiches für jeden einzelnen Mittelwert gezeigt werden. Dazu ist der jeweilige SEM-Wert mit 2.776 ($t_{0.05; 4}$ Freiheitsgrade) zu multiplizieren. Es wird nun ersichtlich, dass alle Mittelwerte eines Frequenzbandes im Vertrauensbereich aller andern Mittelwerte des betreffenden Frequenzbandes liegen.

Legende zu Tabellen I und II, Seite 62 / 61

Die Tabellen zeigen 10 Minuten Energiewerte des EEG vom Cortex und vom Hippocampus während der Laufphasen unter Kopntrollbedingungen und nach NaCl 0.9% Injektion.

- T : Laufphase
- F : Frequenzband
- 1. Reihe : Mittelwerte aus 5 Versuchen [mV/Hz]
- 2. Reihe : Standardfehler des Mittelwertes (SEM)
- * : Gesamtenergie (Summe aus F₁ bis F₅)

Tabella I Unbehandelte Kontrollen

Cortex		F1	F2	F3	F4	F5	F6*					
T1	62.5	6.1	36.9	2.4	28.0	1.2	31.6	0.9	27.9	0.8	198.5	12.5
2	59.1	5.3	34.6	1.8	27.0	1.3	30.8	1.1	27.0	0.8	189.0	11.0
3	57.2	5.6	34.9	2.6	27.3	1.3	30.7	1.1	26.6	0.6	186.5	12.0
4	57.4	6.4	34.4	2.8	27.3	1.7	31.0	1.0	27.0	0.9	187.0	14.0
5	56.7	6.1	34.2	2.4	27.5	1.7	30.9	0.9	27.2	0.9	186.0	13.0
6	57.8	6.6	35.8	3.3	27.6	1.6	31.1	1.0	27.0	0.9	189.5	14.5
7	58.6	6.5	35.6	2.9	28.1	1.9	31.4	1.0	27.5	0.9	191.5	14.5
8	57.3	6.0	35.0	2.9	27.6	1.8	31.1	0.9	27.3	0.9	188.0	13.5
9	56.5	5.9	35.9	3.3	28.4	1.7	31.5	0.8	27.7	0.9	189.0	13.0

Hippocampus

Hippocampus		F1	F2	F3	F4	F5	F6*					
T1	80.0	7.3	125.5	15.9	62.3	9.2	59.1	11.5	27.0	4.0	392.0	46.0
2	76.4	7.2	111.2	14.7	59.6	7.9	56.1	9.5	26.6	4.1	362.0	38.5
3	74.6	7.5	113.3	16.1	59.5	8.6	56.4	10.2	26.8	4.5	363.0	44.5
4	74.9	8.2	109.6	14.6	59.9	9.7	56.0	10.0	27.4	4.8	359.0	43.5
5	75.2	8.9	112.5	14.9	59.4	7.8	56.2	10.2	26.8	4.5	362.5	43.0
6	73.0	8.4	110.0	14.8	57.7	8.0	56.2	10.2	27.3	4.7	355.5	41.5
7	73.7	9.8	111.6	14.5	58.3	7.7	57.2	10.0	27.5	4.9	360.5	42.0
8	73.7	9.6	111.0	14.1	58.5	7.3	57.3	10.3	27.5	4.7	359.5	41.5
9	79.2	10.7	110.4	14.7	60.7	6.9	58.9	10.1	27.6	4.9	368.5	41.0

Tab. I: 10 min Energiewerte von unbehandelten Kontrollen Legende S. 60

NaCl 0.9% i.p.

Tabelle II

Cortex		F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	F ₅	F _{6*}					
T1	66.6	5.7	37.4	2.9	27.3	1.3	30.6	0.9	27.2	0.7	194.5	12.5
2	58.2	6.7	34.0	2.2	26.3	1.1	30.2	0.9	26.6	0.8	186.5	13.0
3	57.5	6.8	33.5	2.4	26.5	1.4	30.5	0.8	26.5	0.8	185.0	14.0
4	57.3	6.6	33.8	2.5	26.4	1.3	30.3	0.7	26.8	0.8	185.0	13.5
5	57.3	6.9	35.4	3.3	27.1	1.7	30.8	0.8	27.1	0.9	188.0	15.0
6	55.5	6.9	33.8	1.9	27.3	1.0	31.0	0.7	27.6	1.0	184.0	13.0
7	54.4	6.6	32.7	2.1	26.4	0.9	30.6	0.6	26.6	0.8	179.5	12.5
8	56.0	8.0	33.8	3.0	27.3	1.4	31.1	0.8	27.3	1.0	185.0	16.5
9	56.4	7.2	34.3	3.2	27.3	1.9	30.9	0.8	27.3	0.9	185.5	16.0

Hippocampus

Hippocampus		F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	F ₅	F _{6*}					
T1	78.0	6.8	128.1	15.6	62.9	9.9	58.6	11.5	25.8	4.4	394.0	46.5
2	76.5	7.1	113.7	14.5	60.1	7.4	56.0	10.1	25.6	3.9	366.0	39.0
3	73.7	7.2	114.3	14.9	59.2	8.0	56.6	10.7	26.5	4.2	363.5	42.5
4	71.7	7.9	112.9	14.7	58.7	7.6	57.4	10.6	27.5	4.8	360.0	42.0
5	74.8	8.1	116.1	14.5	59.6	7.8	57.7	11.3	27.6	4.9	368.5	43.5
6	77.1	8.1	113.4	15.3	58.9	7.1	56.2	10.1	26.7	4.8	366.5	41.5
7	74.3	7.6	108.9	14.0	58.8	7.2	57.5	10.8	27.5	4.9	356.5	41.0
8	75.2	9.1	109.6	10.8	58.4	6.4	56.1	9.6	26.7	4.4	356.5	36.0
9	74.0	9.9	112.9	11.6	57.7	7.1	56.8	10.6	27.6	4.8	361.0	40.0

Tab. III : 10 min Energiewerte nach NaCl 0.9% i.p.

Legende S. 60

11.3. V/3: Die Wirkung der Substanzlösungsmittel auf das EEG

Die Testsubstanzen wurden jeweils i.p. verabreicht. Für die Injektion wurden als Lösungsmittel je nach Löslichkeit entweder NaCl 0.9% oder Glycerolfomal verwendet. Die zu injizierende Menge wurde dem Körpergewicht angepasst und betrug 1 ml/kg KG. In einem Vorversuch (V/3) wurde der Einfluss der Lösungsmittel auf das EEG geprüft. Dabei wurde gleich vorgegangen wie in Kapitel 8 beschrieben.

Aus der Abb. 10, S. 65 wird ersichtlich, dass es mit den Lösungsmitteln zu keinen nennenswerten Veränderungen kam. Die Injektion im Sinne eines Stressfaktors genügt demnach nicht, eine quantitativ erfassbare EEG-Veränderung auszulösen, wie etwa elektrische Fussreize (Iwata und Mikuni, 1980). Dieser Versuch wurde deshalb als Placeboversuch für die Berechnung der Signifikanzschwellen verwendet.

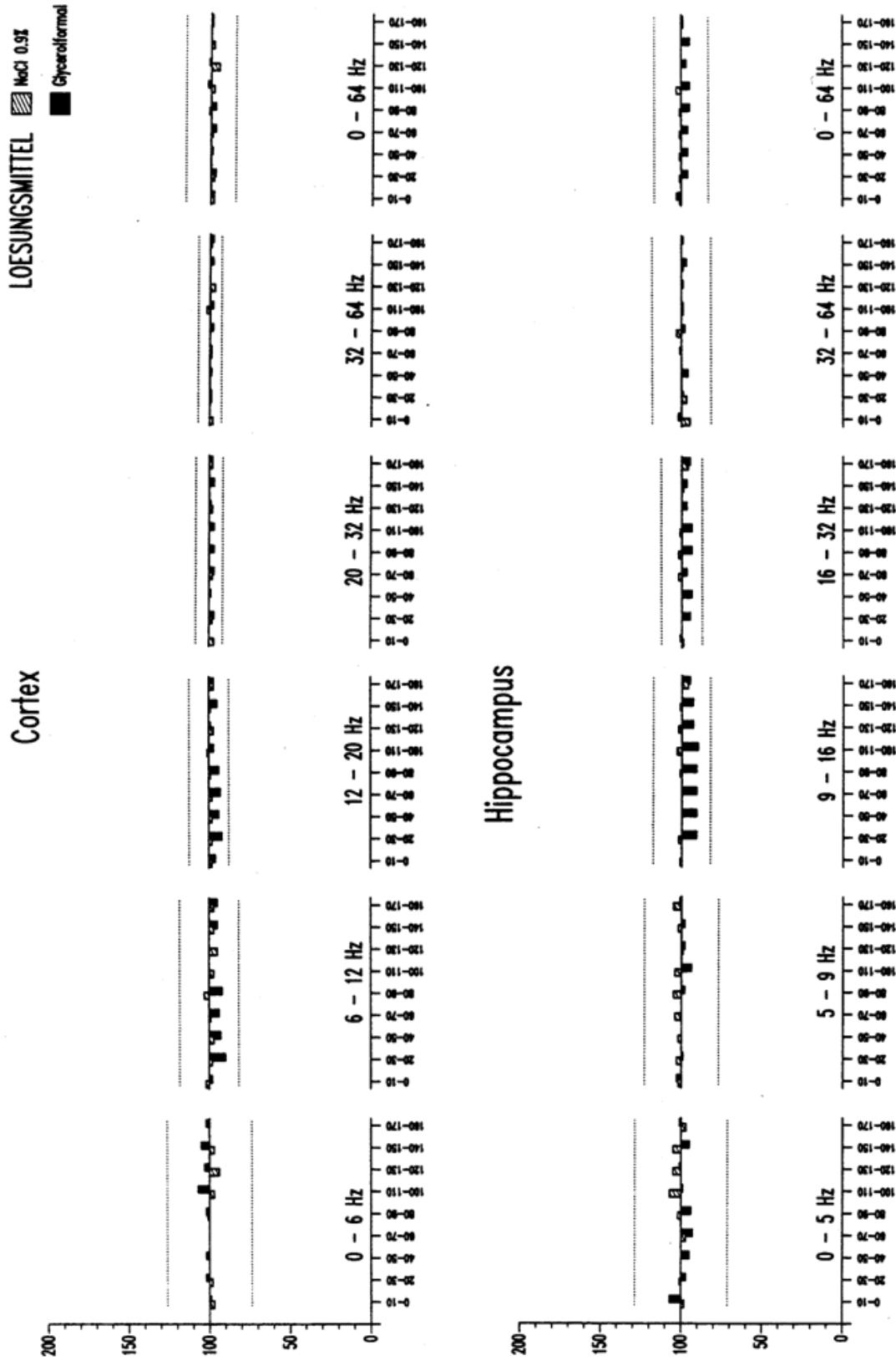


Abb. 10: Prozentuale Veränderung der Energiegehalte des corticalen und hippocampalen EEG mit Glycerolformal und NaCl 0.9%

12. WIRKUNG VON REFERENZPSYCHOPHARMAKA AUF DAS EEG

Da die Resultate durch die Graphiken eindeutig zum Ausdruck kommen, wird auf das ausführliche Kommentieren im einzelnen verzichtet. Die Erläuterungen zu den Graphiken werden bei der Abb. 11 S. 70 gegeben.

Meprobamat (Abb. 12, S.71)

Die untersuchten Dosen waren: 30, 55, 100 mg/kg KG.

Lösungsmittel: NaCl 0.9% : Glycerolformal 50% : 50%.

Mit der höchsten Dosis wurde eine Energiezunahme in den mittleren und höheren Frequenzbereichen des Cortex und in den höheren Frequenzen des Hippocampus beobachtet. Im Hippocampus zeigte sich ausserdem eine Zunahme der Energie im FB 1 nebst einer Abnahme im FB 2. Die mittlere Dosis folgte im Cortex diesen Veränderungen, während im Hippocampus mit dieser Dosis im FB 1 eine Veränderung erzielt wurde, die jedoch der mit der höchsten Dosis erzielten Energiezunahme entsprach. 30 mg/kg erhöhten die Energie nur gerade im FB 5 des Cortex signifikant. In den corticalen FB konnten sowohl eine Dosis-Wirkungsbeziehung als auch eine Zeitabhängigkeit der Wirkung abgelesen werden. Im Hippocampus kam zwar der Zeitverlauf zum Ausdruck, jedoch keine Abstufung nach der Dosis. Das Wirkungsmaximum trat nach ca. 60 min ein.

Diazepam (Abb. 13, S. 72)

Die untersuchten Dosen waren: 1, 3, 5 mg/kg KG.

Lösungsmittel: NaCl 0.9% für die Dosis 1 mg/kg

NaCl 0.9% : Glycerolformal 50% : 50% für die Dosis 3 mg/kg,

Glycerolformal für 5 mg/kg.

In den corticalen FB 4-5 zeigte Diazepam eine signifikante Zunahme der Energie in allen Dosenbereichen, im corticalen FB 3 mit den zwei höheren Dosen. Ebenfalls im Cortex kam es in den FB 1 und 2 zu einer Energieabnahme mit einem initialen

positiven "peak" mit 5 mg/kg in FB 2. Die Energie des Hippocampus nahm im FB 1 mit den zwei höheren Dosen zu, mit der höchsten Dosis im FB 2 ab und in den FB 4 - 5 wieder zu. Die kleinste Dosis veränderte das Energiemuster des Hippocampus nicht, sieht man von einer einzelnen Spitze in FB 1 ab. Die Wirkung erreichte mit Ausnahme vom corticalen FB 1 und vor allem dem hippocampalen FB 2 das Maximum jeweils in der ersten Messperiode und nahm je nach FB unterschiedlich schnell ab. Eine klare Dosis-Wirkungsabhängigkeit war einzig im Cortex zwischen 12 - 32 Hz zu sehen.

Phenobarbital (Abb. 14, S. 73)

Die untersuchten Dosen waren: 3, 30, 60 mg/kg KG.

Lösungsmittel: NaCl 0.9%.

Eine Zunahme der Energie war mit 60 mg/kg in den corticalen FB 2 - 6 zu verzeichnen sowie den hippocampalen FB 1, 4 - 6. Die mittlere Dosis wirkte gleichermaßen etwas schwächer im Cortex, jedoch im Hippocampus nur im FB 1 und angedeutet in den FB 5 - 6. Abgesehen von einer nicht signifikanten Zunahme der Energie im FB 1 des Hippocampus wies 3 mg/kg keine Wirkung auf. Die corticalen FB 3 - 5 sowie das hippocampale FB 1 zeigten Dosis-Wirkungsabhängigkeit. Nicht so das corticale FB 2 und das hippocampale FB 4. Da zeigte nur die höchste Dosis eine Wirkung. Das Wirkungsmaximum trat nicht vor 60 min auf, konnte jedoch wie im corticalen oder hippocampalen FB 5 deutlich später auftreten.

Maprotilin (Abb. 15, S. 74)

Die untersuchten Dosen waren: 5, 15, 45 mg/kg KG.

Lösungsmittel: NaCl 0.9% : Glycerolformal 83% : 17% für 5 und 15 mg/kg.

NaCl 0.9% : Glycerolformal 50% : 50% für 45 mg/kg

Einzig die stärkste Dosis wirkte signifikant im Cortex. Die Energie wurde vermindert im FB 1, erhöht hingegen in den FB 2 - 4 und 6. Das FB 1 des Hippocampus zeigte mit allen Dosen eine Tendenz zur Energiezunahme, das FB 2 hingegen antwortete

nur mit der höchsten Dosis mit einer schwachen Energiezunahme. In den corticalen FB 2 - 3, 6 war die Energie von der zweiten bis zur vierten Messperiode erhöht, in den darauffolgenden in FB 1 erniedrigt, während das FB 2 des Hippocampus andeutungsweise einen zweiphasigen Verlauf anzeigte.

Zimelidin (Abb. 16, S. 75)

Die untersuchten Dosen waren: 10, 30, 55 mg/kg KG.

Lösungsmittel: NaCl 0.9%.

Die corticalen FB 4 - 5 wiesen mit den stärkeren Dosen eine geringe Energiezunahme auf. Der Hippocampus antwortete auf die beiden kleineren Dosen durchwegs mit einer Energieabnahme, umgekehrt mit 55 mg/kg mit einer Zunahme.

Chlorpromazin (Abb. 17, S. 76)

Die untersuchten Dosen waren: 1.5, 3, 6 mg/kg KG.

Lösungsmittel: NaCl 0.9%.

CPZ erhöhte die Energie mit jeder Dosis in allen FB des Cortex mit Ausnahme des FB 5. Im Hippocampus kam es in den gleichen FB mit der grössten Dosis zu einer leichten Energiezunahme. Eine deutliche Dosis-Wirkungsbeziehung kam nur im FB 2 des Cortex zum Ausdruck. Bemerkenswert war, dass praktisch jedes FB auch seinen eigenen Zeitverlauf aufwies.

Haloperidol (Abb. 18, S. 77)

Die untersuchten Dosen waren: 0.1, 1 mg/kg KG.

Lösungsmittel: Glycerolfomal.

Die höhere Dosis führte zu einer teilweisen signifikanten Energiezunahme in FB 1 - 4 und 6 des Cortex und zu einer Energieabnahme in FB 5. Die kleinere Dosis reduzierte die Energie im FB 2 wenig, signifikant hingegen im FB 5. Im Hippocampus zeigte Haloperidol ausser zwei nicht signifikanten Spitzen im FB 1 mit 1 mg/kg keine Wirkung. Auffallend war, dass die Wirkung im FB 5 früher auftrat, als in den übrigen FB und auch kein Maximum nach 2 Stunden zeigte, wie die anderen FB, sondern relativ konstant blieb.

Sulpirid (Abb. 19, S. 78)

Die verwendeten Dosen waren: 30, 60, 100 mg/kg KG.

Lösungsmittel: Glycerolformal.

Keine der drei Dosen entfaltete eine sichtbare Wirkung, weder im Cortex noch im Hippocampus.

Amphetamin (Abb. 20, S. 79)

Die untersuchten Dosen waren: 0.3, 1, 3 mg/kg KG.

Lösungsmittel: NaCl 0.9%.

Im Frequenzbereich von 12 - 64 Hz des Cortex konnte man mit 3 mg/kg eine Energieabnahme feststellen, zwischen 12 - 32 Hz andeutungsweise auch mit 1 mg/kg. Die kleinste Dosis zeigte in beiden untersuchten Strukturen keine Wirkung. Zu einer signifikanten Energiezunahme kam es im Hippocampus mit der stärksten Dosis im FB 2, wo auch die mittlere Dosis eine Zunahme bewirkte. Nur die höchste Dosis zeigte im FB 3 des Hippocampus eine leichte Energiezunahme, die beiden höchsten in der Gesamtenergie und im FB 5 in demselben. Mit der grössten Dosis war eine Zeit-Wirkungsbeziehung im Hippocampus erkennbar, ebenso in FB 4 - 5 des Cortex. Mit Ausnahme des FB 5 des Hippocampus kam in denjenigen Fällen, wo die mittlere Dosis eine Wirkung zeigte, auch eine Dosis-Wirkungsbeziehung zum Ausdruck.

Scopolamin (Abb. 21, S. 80)

Die untersuchten Dosen waren: 0.3,1,3, mg/kg KG.

Lösungsmittel: NaCl 0.9%.

Einzig im corticalen und hippocampalen FB 5 sowie im corticalen FB 4 zeigte Scopolamin keinen Effekt. Sonst erhöhten alle Dosen in allen FB die Energie. Immer war eine Zeit-Wirkungsbeziehung erkennbar mit Wirkungsmaximum in der zweiten (und dritten) Messperiode. Die Dosis-Wirkungsbeziehung war uneinheitlich und variierte von FB zu FB.

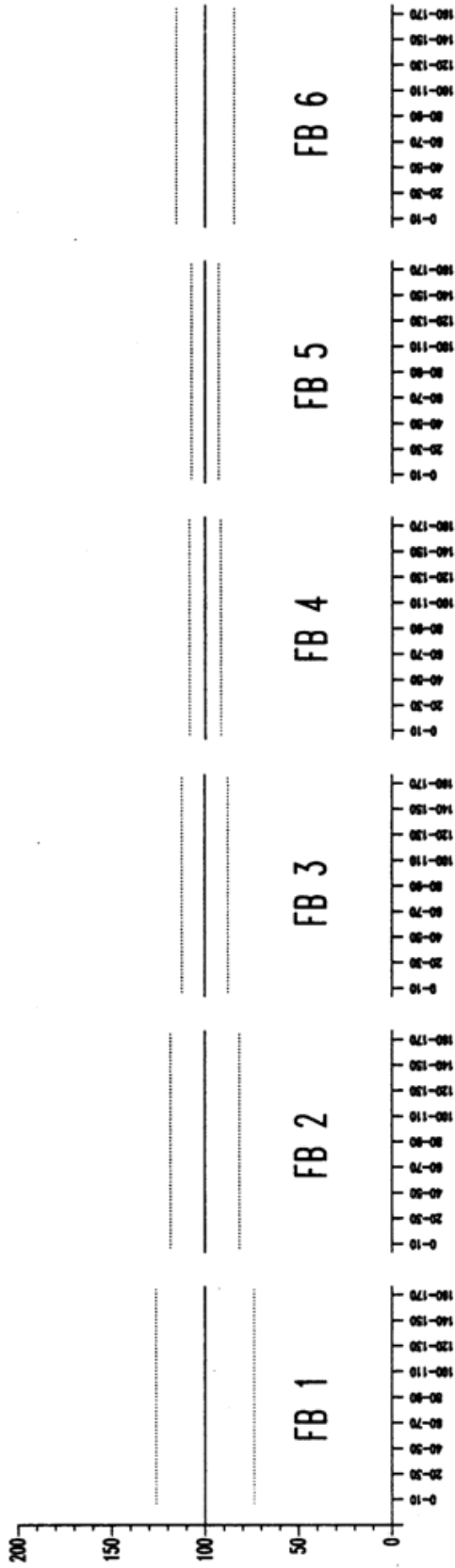


Abb. 11: Signifikanzschwellen der individuellen Frequenzbänder

Obige Darstellung diente als Grundlage für die Graphiken in Abb. 9, 10, 12 – 21

Ordinate: Prozent Wirksamkeit gegenüber Kontrollwert von 100%

Abzisse: Zeitachse (Minuten)

.....: Signifikanzgrenzen (p = 0.05)

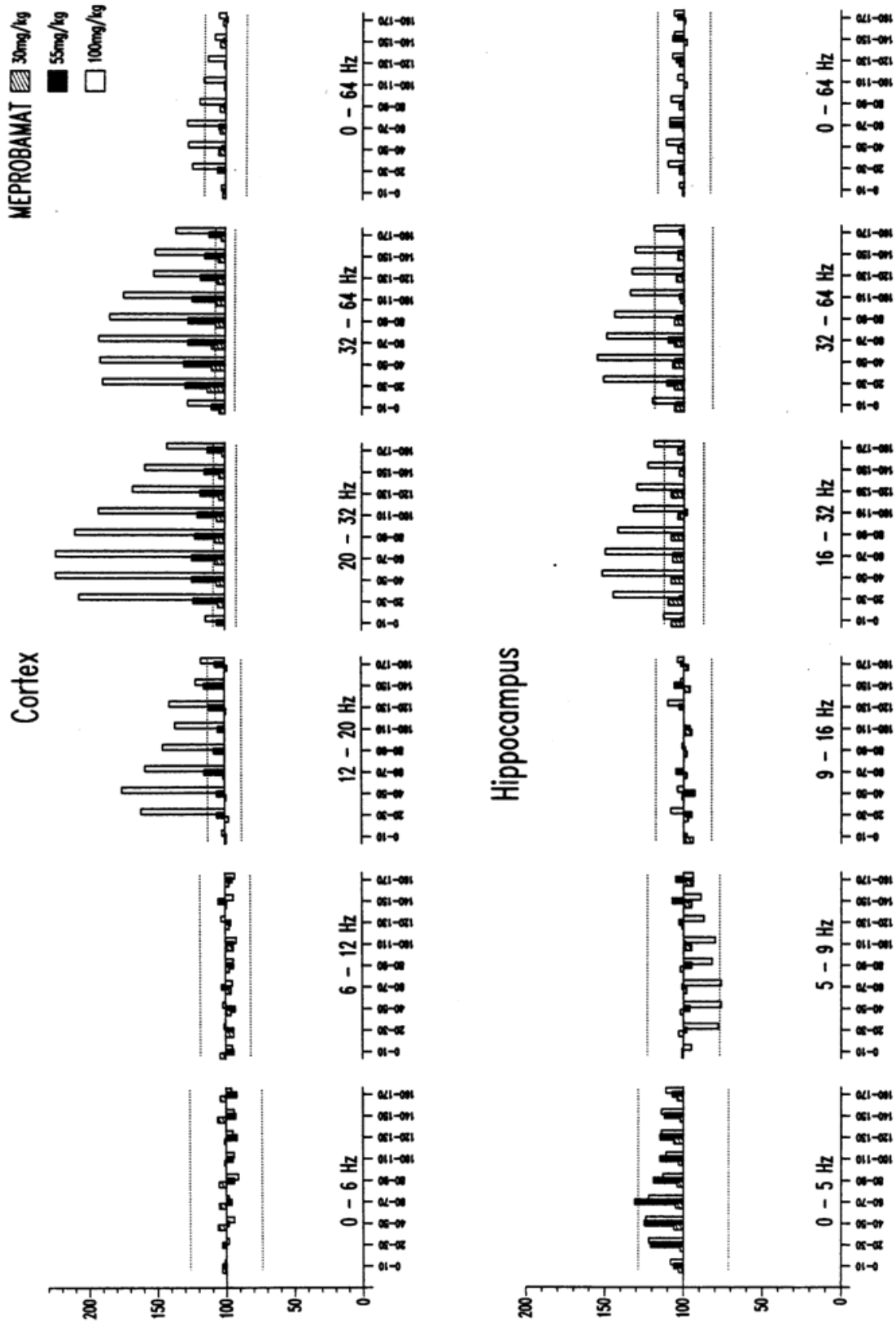


Abb. 12: Meprobamat : Erläuterungen siehe S. 70

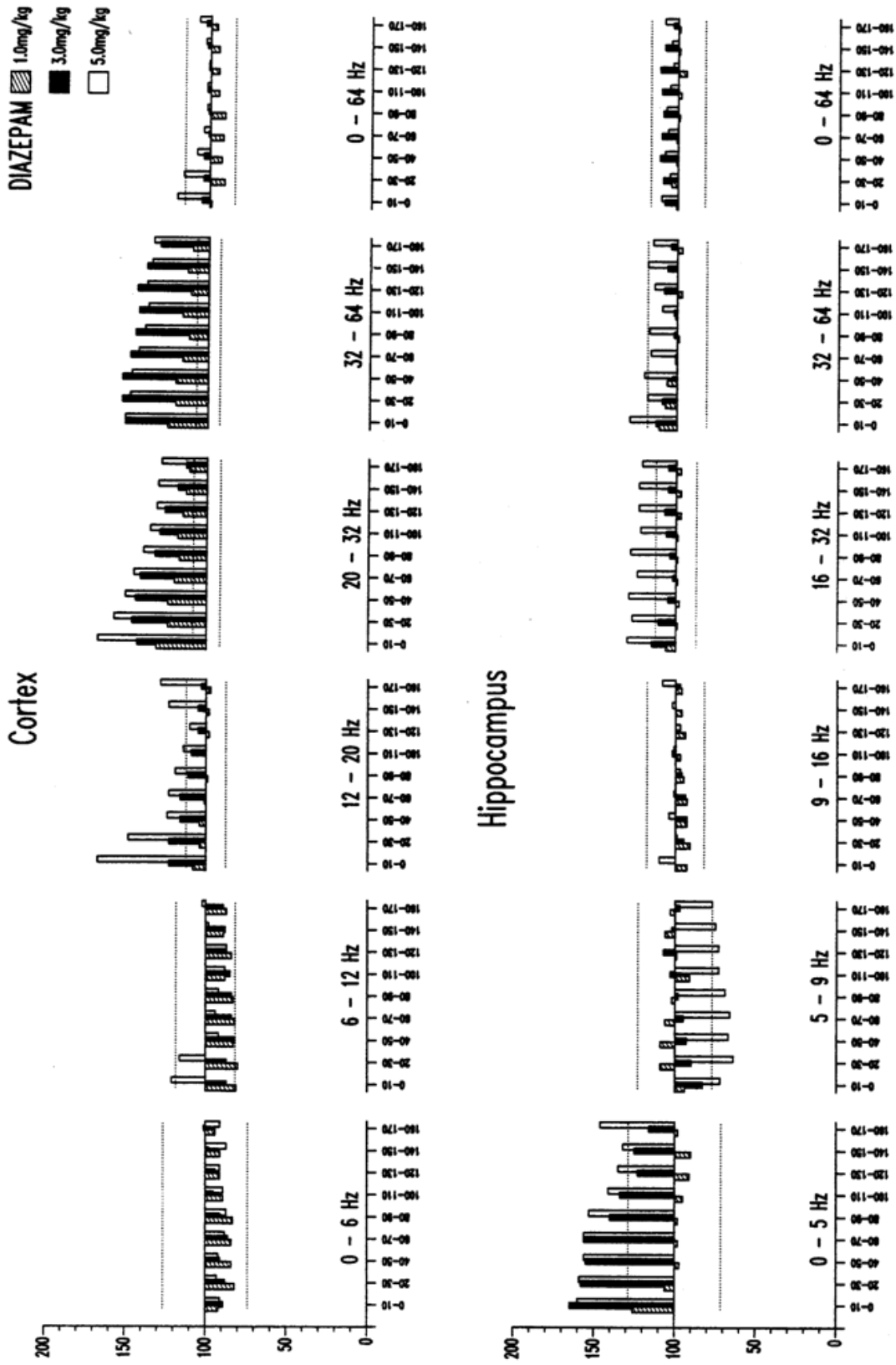


Abb. 13: Diazepam : Erläuterungen siehe S. 70

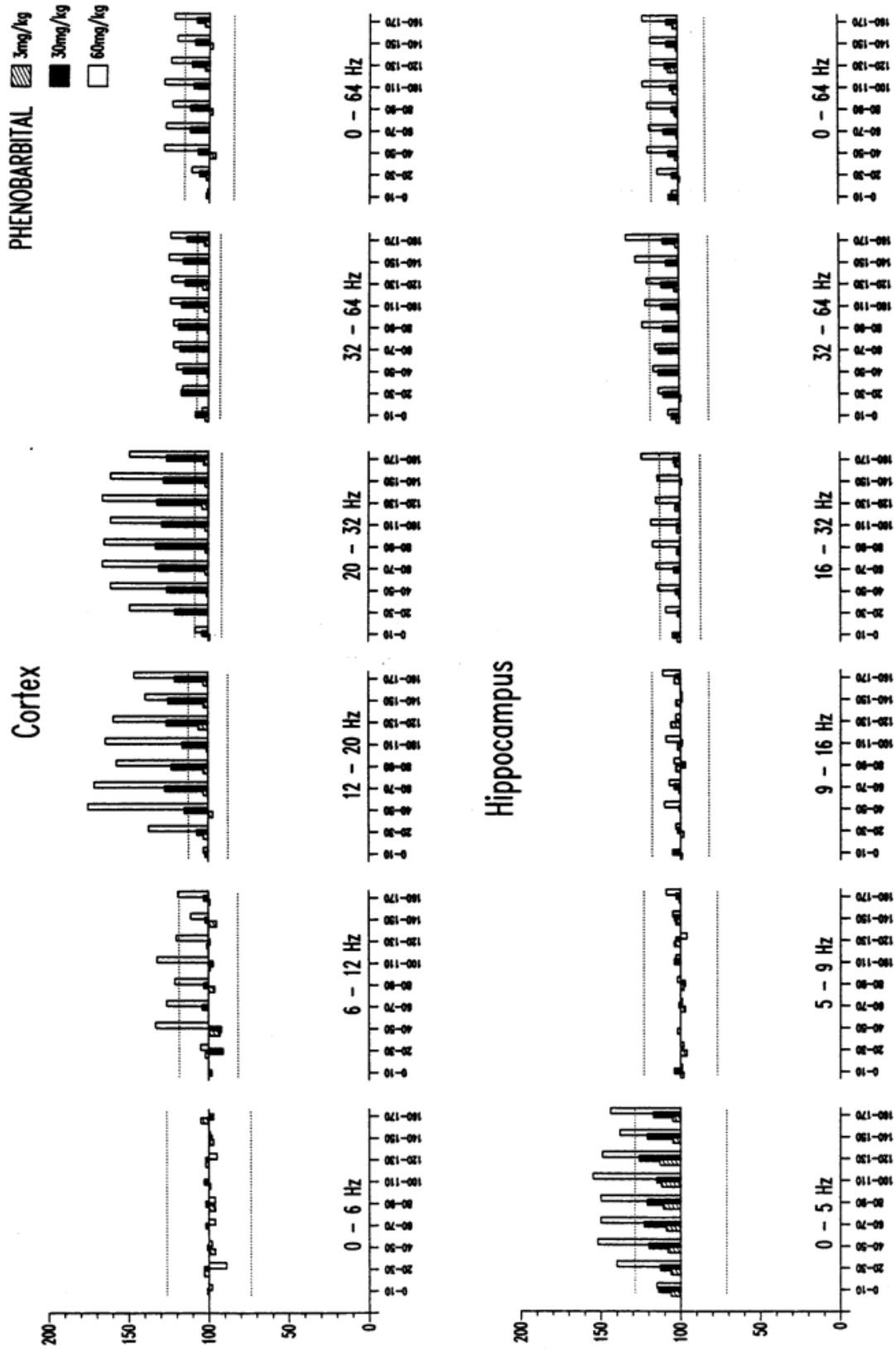


Abb. 14: Phenobarbital : Erläuterungen siehe S. 70

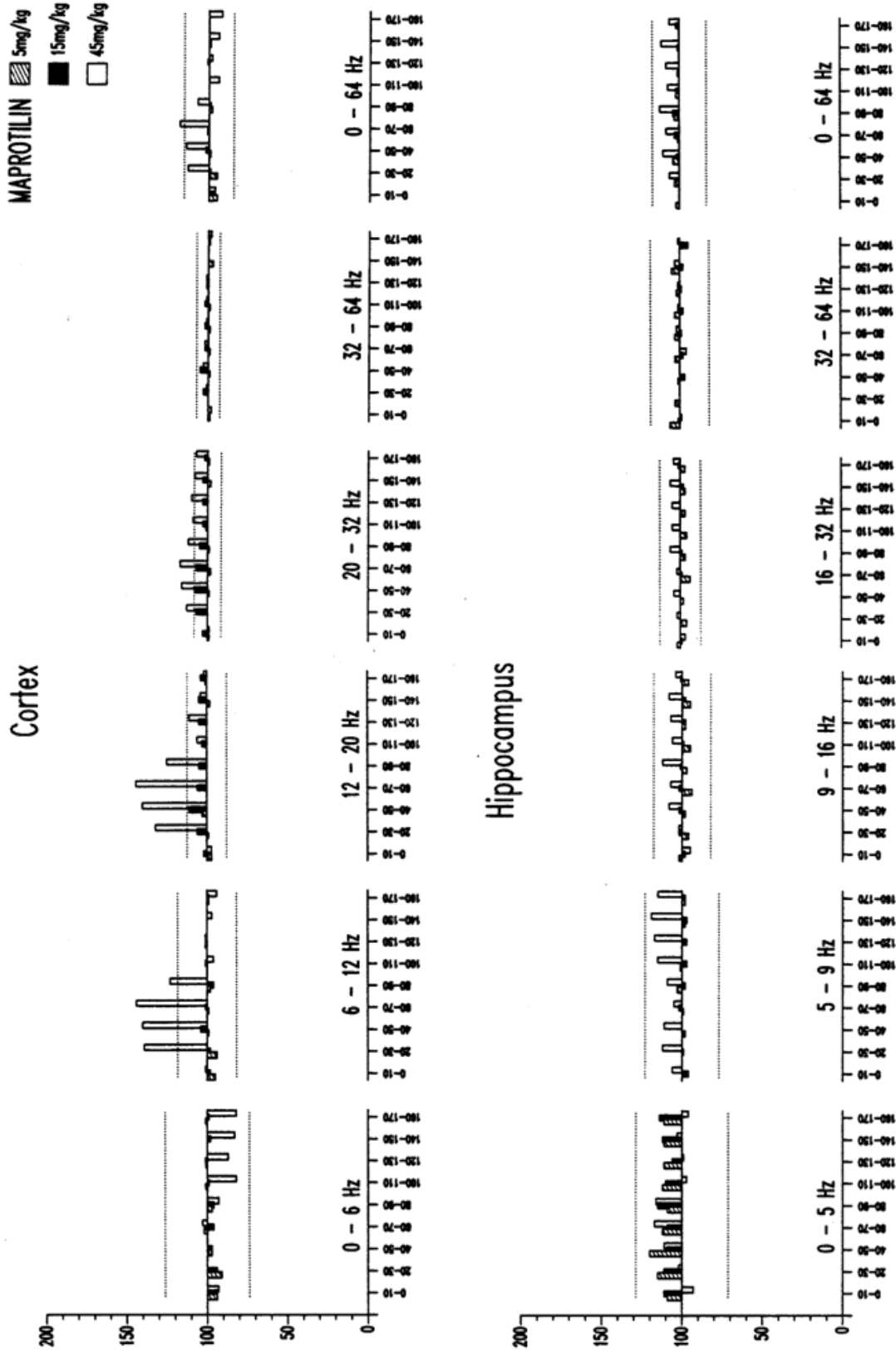


Abb. 15: MAPROTILIN : Erläuterungen siehe S. 70

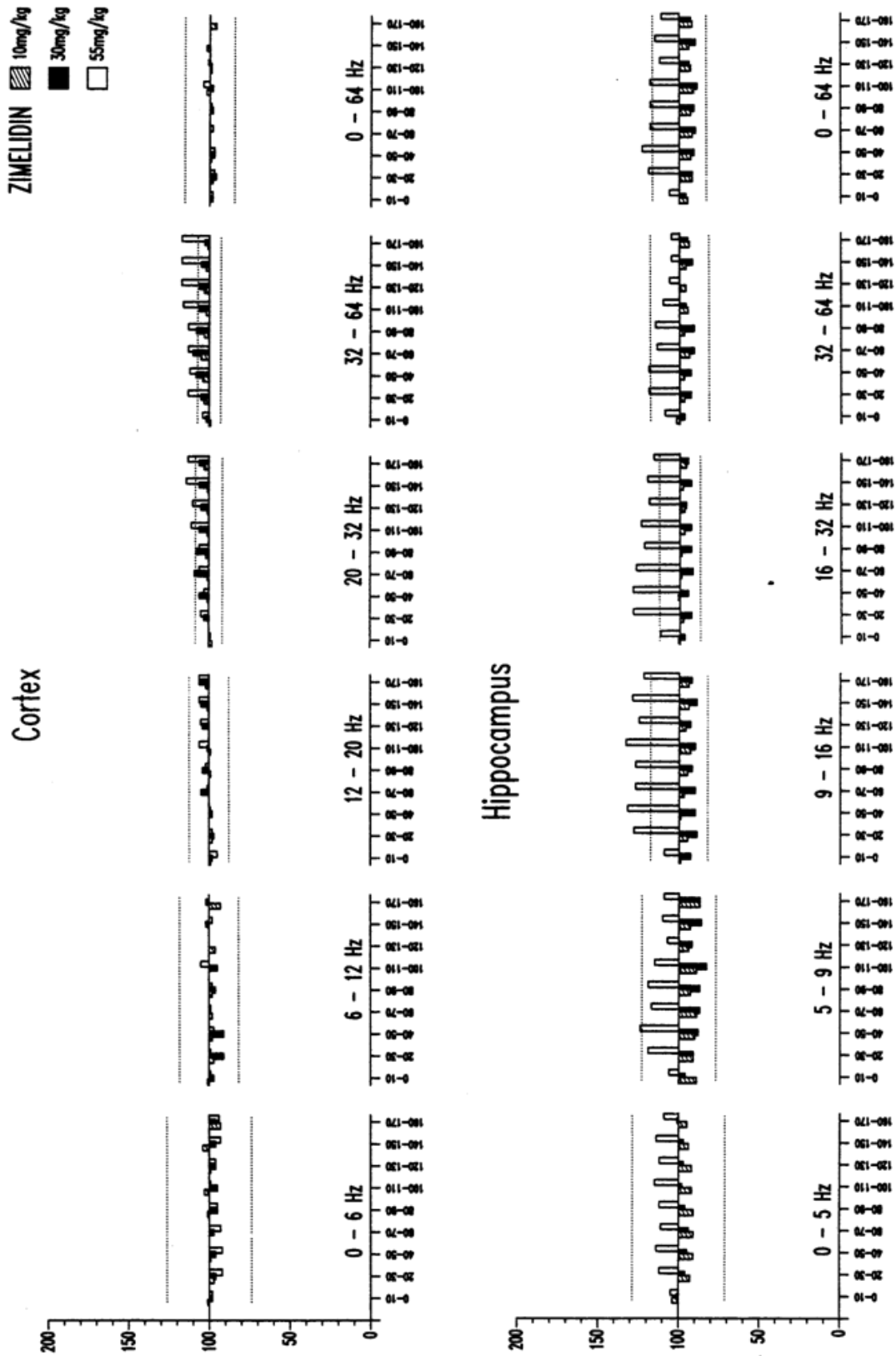


Abb. 16: Zimelidindin : Erläuterungen siehe S. 70

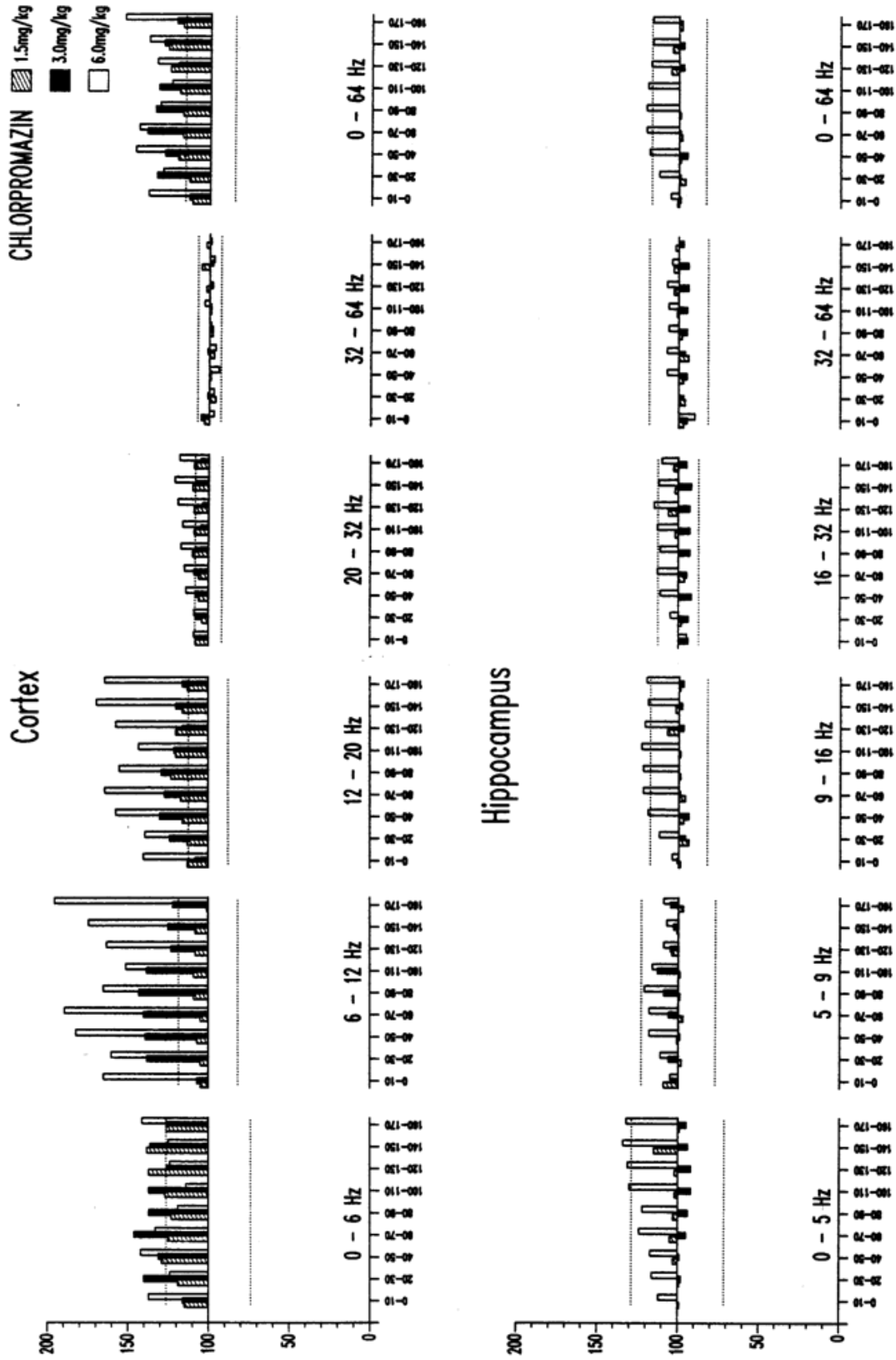


Abb. 17: Chlorpromazin : Erläuterungen siehe S. 70

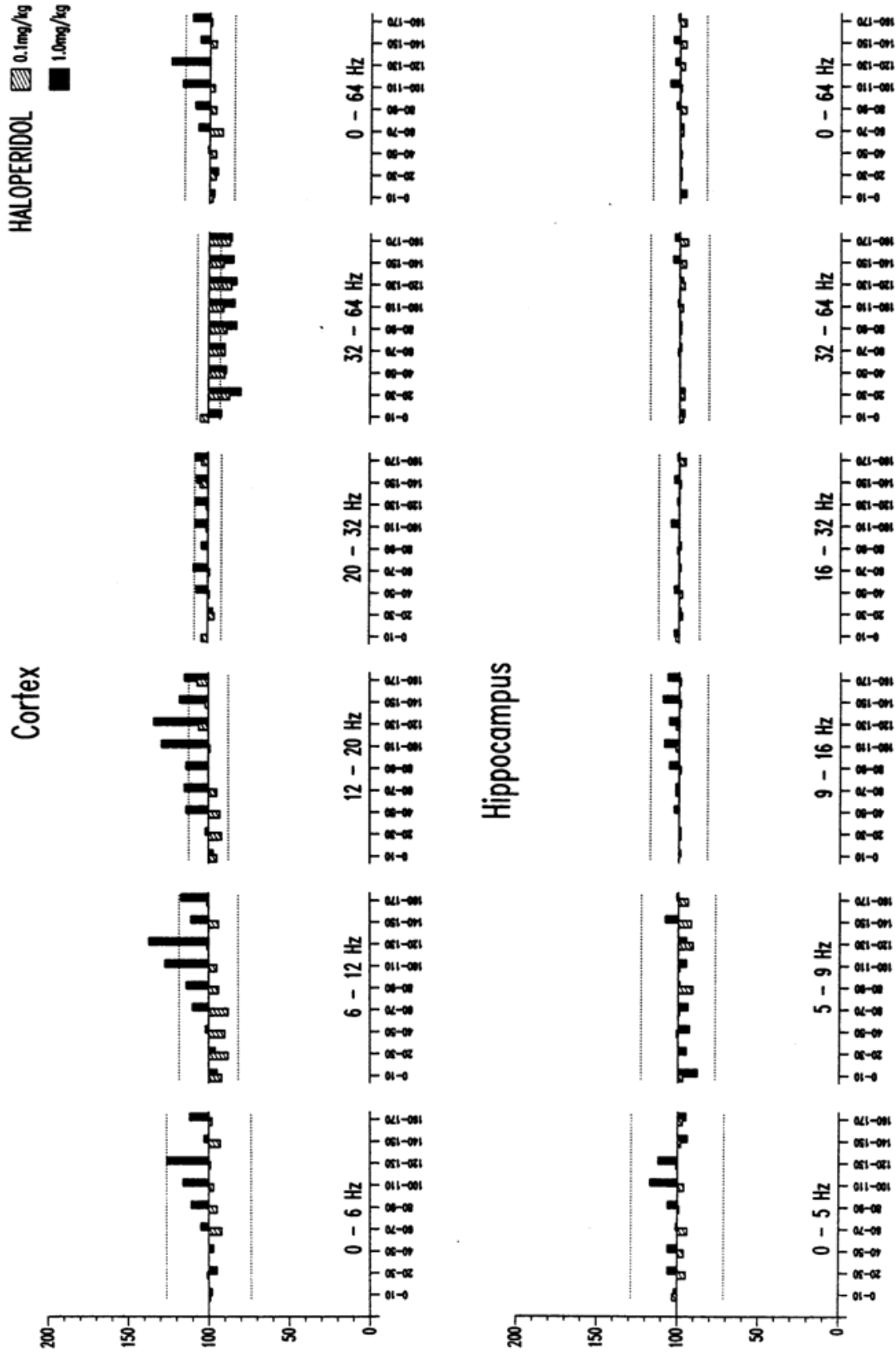


Abb. 18: Haloperidol : : Erläuterungen siehe S. 70

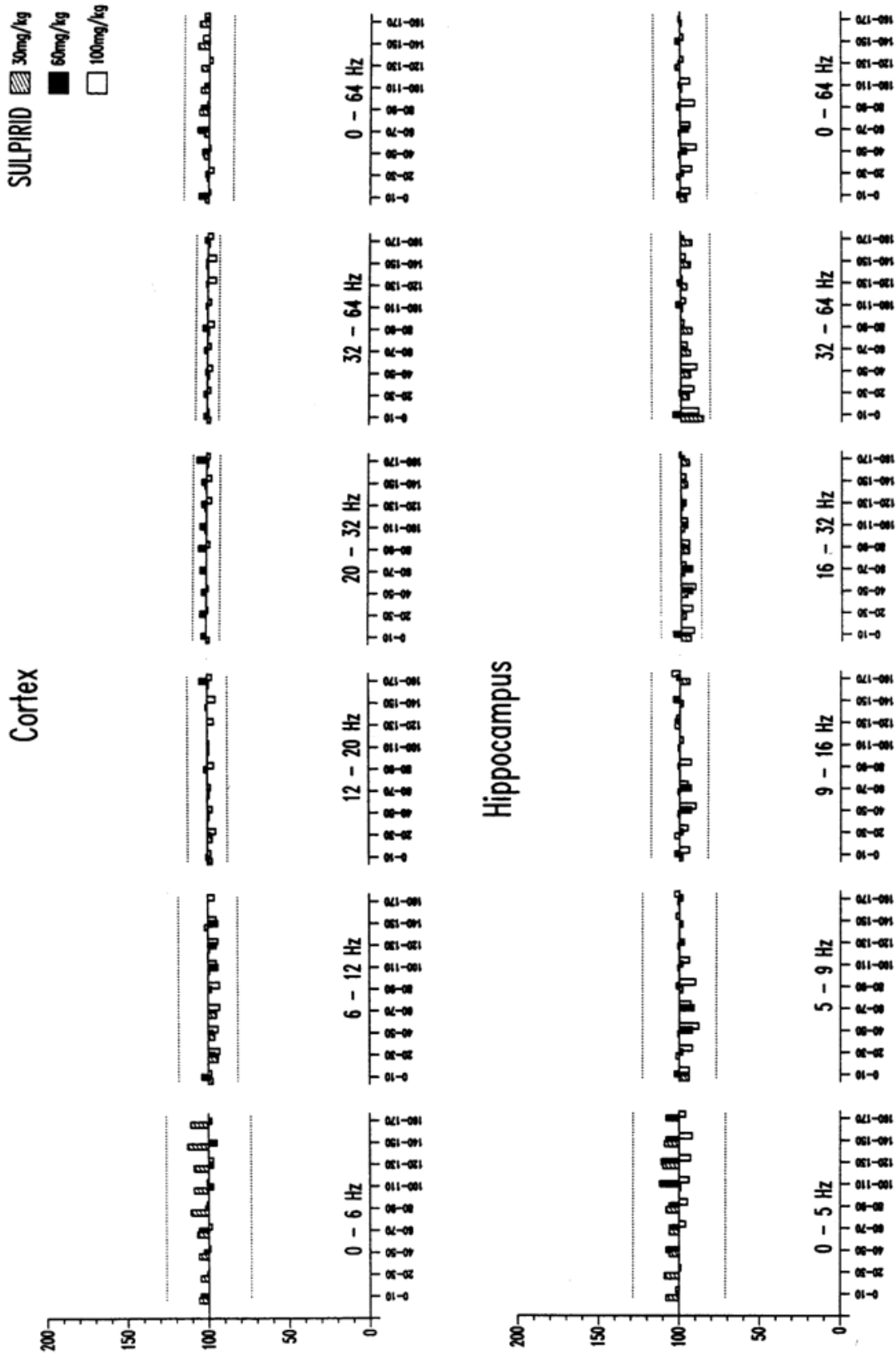


Abb. 19: Sulpirid : Erläuterungen siehe S. 70

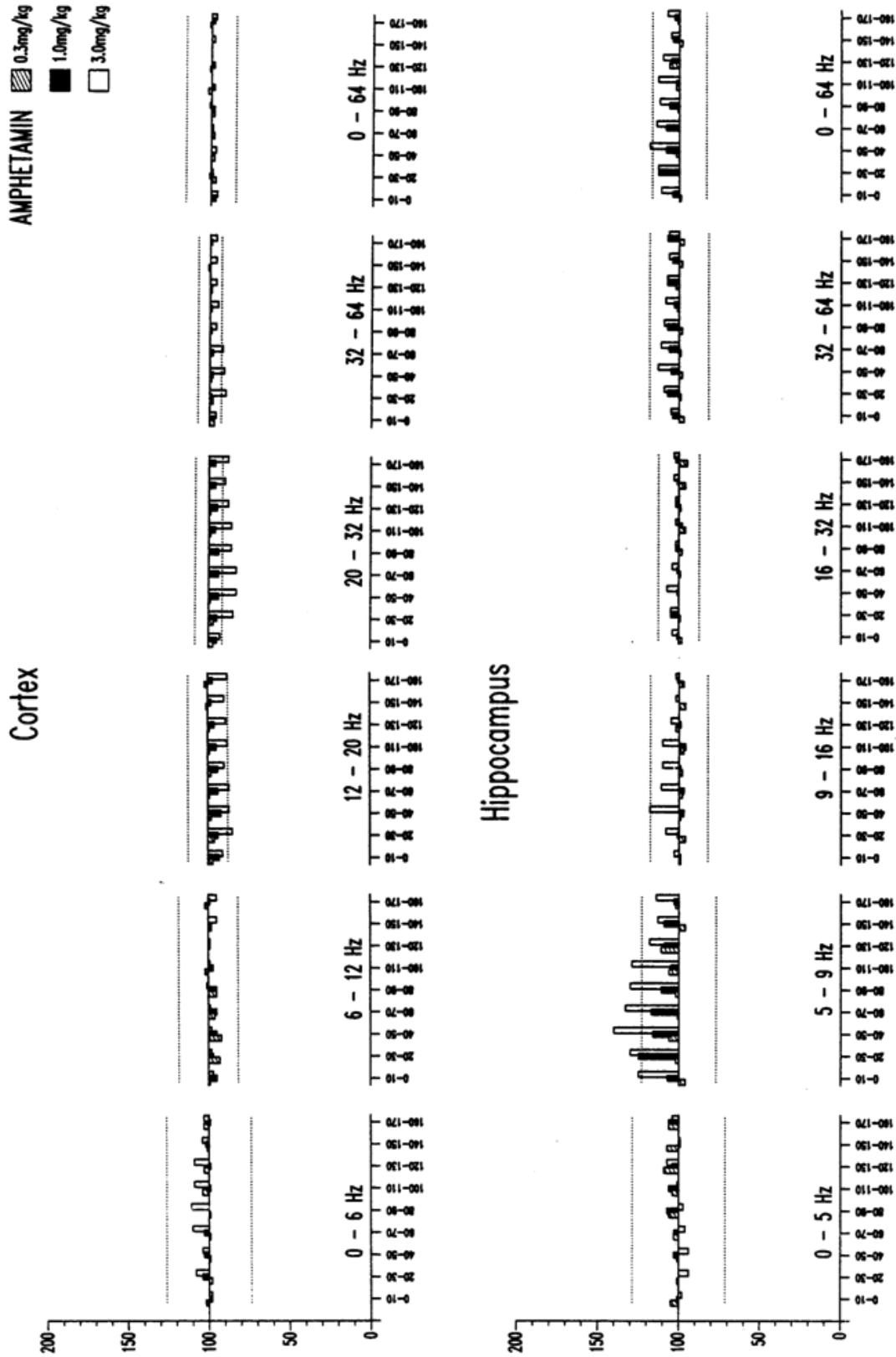


Abb. 20: Amphetamin : Erläuterungen siehe S. 70

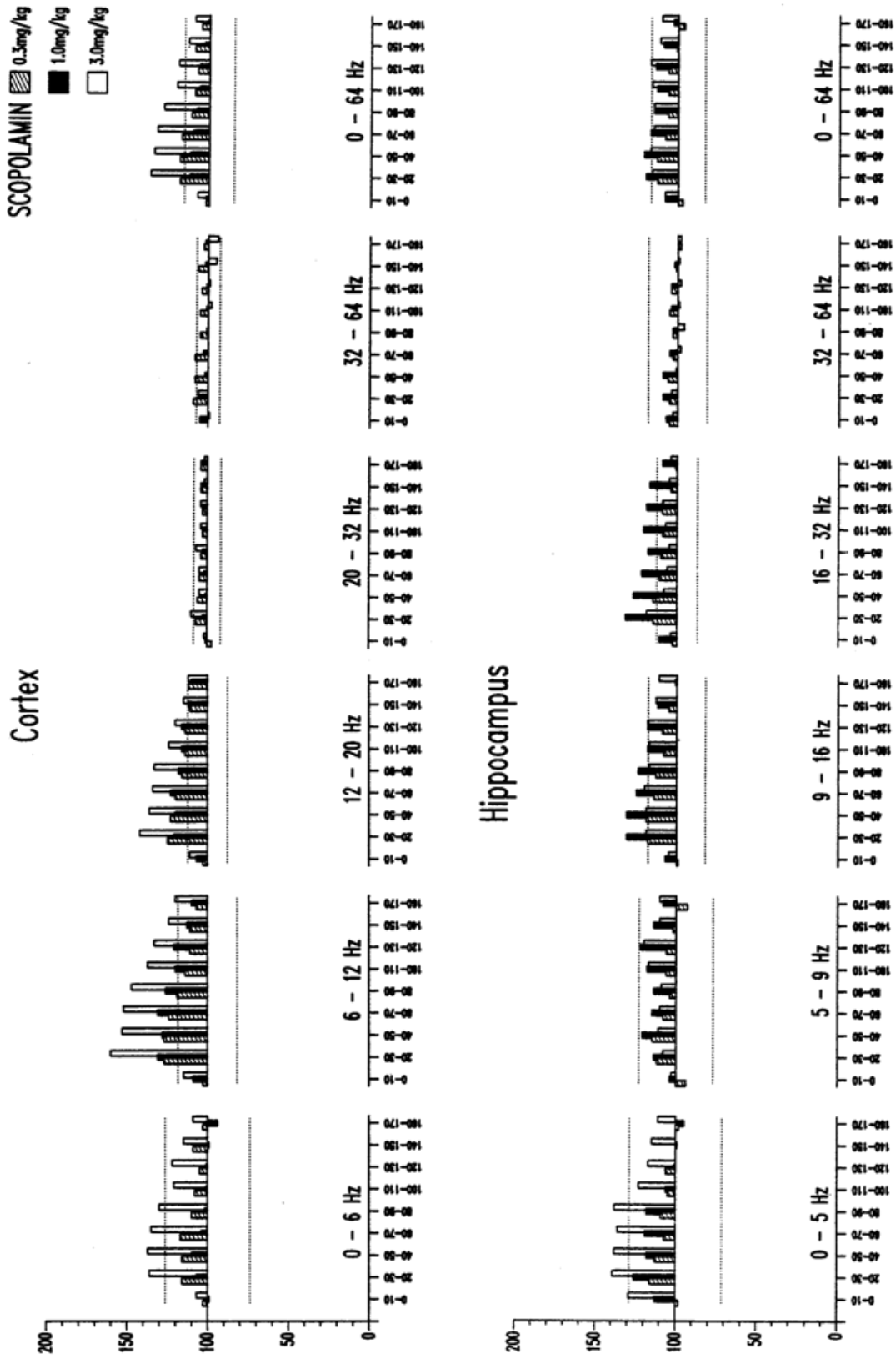


Abb. 21: Scopolamine : Erläuterungen siehe S. 70

IV DISKUSSION

13.1. Allgemeines

Bei der Interpretation von Pharmako-EEG-Daten wird man vor vielfältige Probleme gestellt. Versucht man die Resultate mit bestimmten Verhaltensweisen zu korrelieren, so stellt sich z.B. bei Diazepam oder Meprobramat die Frage, ob die Ratten bei 5 mg/kg bzw. 100 mg/kg nicht mehr auf dem Laufband liefen, weil sie so stark sediert waren, oder bloss deshalb, weil die Muskelrelaxation sie daran hinderte. Bei Scopolamin ist, wie schon erwähnt, das Phänomen der Dissoziation zwischen Verhalten und EEG bekannt (siehe S. 46). Ein Gegenstück dazu findet man bei der pharmakologisch induzierten Katalepsie bei der Ratte; dieser schlafähnliche Zustand ist gekennzeichnet durch ein aktiviertes EEG (Stille, 1971). Erst recht problematisch wird es, wenn man versucht, von Resultaten aus Tierversuchen auf die Wirkung von Pharmaka auf die menschliche Psyche zu schliessen, selbst dann, wenn analoge Veränderungen vorliegen. Scopolamin hat z.B. beim Menschen eine sedierende Wirkung, nicht so bei der Ratte und trotzdem wird bei beiden ein "Schlaf-EEG" registriert.

EEG-Veränderungen nach Verabreichung von Substanzen mit der Einwirkung auf Transmittersysteme zu erklären, stellt eine andere Möglichkeit zur Dateninterpretation dar. Diesen Weg begleiten folgende Schwierigkeiten: 1. Oft wirken Substanzen gleich auf mehrere Transmittersysteme ein, so z.B. Amphetamin, CPZ u.a. 2. Der Ort der registrierten EEG-Veränderung und der primäre Wirkort einer Substanz müssen nicht identisch sein. Eine Substanz, die z.B. in der FR wirkt, kann Veränderungen des corticalen EEG hervorrufen, ohne jedoch direkt dort zu

wirken. 3. Eine EEG-Veränderung und gleichzeitig eine Änderung in einem Neurotransmittersystem müssen nicht in einem ursächlichen Zusammenhang stehen.

Obwohl man in der Literatur relativ viel Material vorfindet (die unter den jeweiligen Substanzen zitierten Publikationen stellen wahrscheinlich nur einen kleinen Teil des Gesamtvolumens dar), sind Resultatsvergleiche oft nicht direkt möglich. Die Ergebnisse können erheblich differieren. Gründe dazu sind Unterschiede in der Ableitungsart (differentiell - monopolar - bipolar), der Ableitestelle (frontal - occipital), der Art des Experiments (chronisch - akut) usw. Zu diesen spezifischen Problemen, mit denen die Elektroencephalographie zu leben hat, kommen natürlich die für die ganze Pharmakologie geltenden hinzu wie Spezieswahl, Verabreichungsart der Substanz, Zeitpunkt der Datenacquisition nach Substanzverabreichung u.a. Dass die Form des EEG ebenso wie die Sensibilität auf Pharmaka altersabhängig ist, sei hier nur am Rande erwähnt.

Unter diesen Gesichtspunkten sind die nun folgenden Diskussionsbeiträge zu verstehen und einzuordnen.

13.2. Substanzwirkungen

Die Definition der Frequenzbereiche im corticalen und hippocampalen EEG sind auf Seite gegeben.

13.2.1. Meprobamat (Abb. 12, S. 71)

Die Wirkung von Meprobamat drückt sich im EEG durch eine ausserordentlich starke Energiezunahme in den FB 3 - 5 des Cortex und 4 - 5 des Hippocampus aus. In letzterem zeigt sich auch eine Tendenz zur Induktion von Energie im FB 1 und Reduktion mit der höchsten Dosis in FB 2. Die Gesamtenergie im Cortex wird nur durch die höchste Dosis beeinflusst, im Hippocampus bleibt sie unverändert. Die Reduktion im hippocampalen FB 2 ist, wie bei Diazepam, auf eine Verlangsamung des θ -Rhythmus zurückzuführen, wobei 55 mg/kg die dominante Frequenz von 6.4 auf 5.8 Hz reduziert, 100 mg/kg von 6.6 auf 5.3 Hz. Damit steht man vor dem selben Problem wie bei Diazepam. Die mittlere Dosis reduziert wohl die Frequenz des θ -Rhythmus wie die höchste, die logische Verlagerung der Energie ins FB 1 findet statt, nicht aber die Reduktion im FB 2. Mit der Frequenzverschiebung und den Energiewerten alleine lassen sich daraus keine Schlüsse ziehen. Möglicherweise kommt ein ähnlicher Effekt in Betracht wie bei Phenobarbital in Erwägung steht (siehe dort).

Den ausgeprägten Aehnlichkeiten zwischen Meprobamat und Diazepam bezüglich EEG-Veränderungen, klinischer Wirksamkeit, inklusiv Nebenwirkungen, stehen keine Gemeinsamkeiten bezüglich Wirkmechanismus gegenüber. Doch gerade die vorgeschlagene Aktivierung der hemmenden Interneuronen im Thalamus und Hippocampus durch Meprobamat, auf welchem Weg sie auch immer zustande kommt, und die Potenzierung der GABAergen inhibitorischen Transmission durch Diazepam könnten eine Schnittstelle darstellen. Die Bedeutung des Thalamus auf die corticale EEG-Aktivität ist bekannt, ebenso die Bedeutung der hippocampalen Interneurone für die dortige Aktivität (s. Kap. 2.2.1 und 2.3.1).

Wie bei Diazepam gibt es kein einheitliches Meprobamat-EEG-Muster, d.h. die Veränderungen in den verschiedenen FB nehmen in den 2 Strukturen mit steigenden Dosen nicht stetig zu. Die zweite Parallele bei den beiden Substanzen ist in der Induktion der schnellen Aktivität zu sehen. Meist wird in der Literatur auch von einer Amplitudenzunahme gesprochen. Die vorliegenden Resultate würden diesen Merkmalen etwa entsprechen.

13.2.2. Diazepam (Abb. 13, S. 72)

Ein ähnliches Bild wie mit Meprobamat erhält man mit Diazepam. Während Meprobamat in den oberen Frequenzen sowohl des Cortex wie des Hippocampus stärker wirkt, kommt es unter Diazepam im hippocampalen FB 1 zu einer signifikanten Zunahme und im hippocampalen FB 2 des Hippocampus zu einer signifikanten Abnahme der Energie, und im Cortex zeichnet sich mit den beiden kleineren Dosen eine Tendenz zur Energiereduktion in den bei den ersten FB ab. Ähnlich wie bei Phenobarbital kommt es mit der höchsten Dosis von Diazepam im corticalen FB 2 zu einer Energieerhöhung, bedingt durch Spindelaktivität von 8-12 Hz. Dadurch wird der in diesem Band reduzierten Grundaktivität entgegengewirkt. Es ist zu beachten, dass diese spezifische Wirkung kürzer anhält als z.B. die Wirkung auf die schnellen Frequenzen.

Die Energieverlagerung vom FB 2 zum FB 1 im Hippocampus kommt durch die Verlangsamung des θ -Rhythmus zustande. Die höchste Dosis verlangsamt den Rhythmus von 6.6 auf 4.8 Hz, die mittlere von 6.9 auf 5.7 Hz, die kleinste von 6.9 auf 6.2 Hz. Die Werte wurden dabei über die Zeit und über alle Tiere gemittelt. Im Gegensatz zu den Veränderungen in anderen FB bedeutet dies also nicht effektive Energiezunahme oder -abnahme. Eine Verlangsamung des θ -Rhythmus des REM-Schlafes unter Diazepam ist bekannt (Monmaur, 1981) und deutet darauf hin, dass

es sich um die gleichen Mechanismen handeln muss. Die Bedeutung der Interneurone im Hippocampus für die Generierung des θ -Rhythmus wurde in Kap. 2.3.1. beschrieben. Die praktisch gleichstarke Energieerhöhung nach 3 mg/kg und 5 mg/kg im FB 1 kann durch Amplitudenvariabilität des θ -Rhythmus erklärt werden.

Die Wirkung von Diazepam ist primär auf eine Verstärkung der GABAergen Transmission zurückzuführen. GABA scheint im gesamten Nervensystem der Transmitter von hemmenden Interneuronen und nur vereinzelt von Projektionssystemen im ZNS zu sein (Fagg und Foster, 1983; Curtis und Johnston, 1974). Durch die generalisierte Hemmung der GABAerg innervierten Neuronen, insbesondere des sensomotorischen Cortex, lässt sich vielleicht die Beobachtung erklären, dass die Ratten bei mittlerer Dosis Mühe mit dem Laufen bekamen und bei der höchsten Dosis die meiste Zeit auf dem eingeschalteten Laufband in einer unnatürlichen Haltung verharrten. Ob dies auf eine Muskelrelaxation oder eine Sedation zurückzuführen war, kann hier nicht entschieden werden, wahrscheinlich waren beide Faktoren beteiligt. Das EEG deshalb als typisch für die sedative Wirkung zu bezeichnen, wäre etwas voreilig. Denn z.B. auch CPZ wirkt sedativ, verursacht jedoch ein ganz anderes EEG. Ebenso wenig kann es als GABA-typisch angesehen werden. Als sekundäres Phänomen der verstärkten GABAergen Hemmung muss auch die unter Diazepam reduzierte corticale Ach-Freisetzung in Betracht gezogen werden, welche auch einen Einfluss auf die elektrische Aktivität und somit auf das EEG hat. Ohne Beeinflussung durch irgendwelche Substanzen war beim "langsamen" EEG eine Abnahme des Ach-release und gleichzeitig Zunahme des GABA-release zu beobachten (Jasper et al., 1965), also ganz im Sinne der Einflussnahme durch Diazepam. Das EEG unter Diazepam ist nun aber gekennzeichnet durch Induktion schneller Elemente. Vorliegendes Material genügt also nicht zur Klärung dieses offensichtlichen Widerspruches. Möglicherweise muss an einen Gegenregulationseffekt gedacht werden. Ebenso denkbar wäre der

Einbezug eines weiteren Transmittersystems. Benzodiazepine üben einen hemmenden Einfluss auf NA-Zellen des Locus coeruleus aus (Grant et al., 1980). Von jenem aus werden jedoch der Cortex und der Hippocampus direkt mit noradrenergen Fasern versorgt.

Die Literatur zeigt ein buntes Bild von Wirkungen der Tranquillizer auf das EEG. Konstant erscheint die induktive Wirkung auf die schnelle Aktivität. Es wurde vorgeschlagen, dass dies als Indikator für anxiolytische Wirksamkeit einer Substanz zu betrachten sei. Tatsächlich zeigen auch Meprobamat und Phenobarbital dieses Verhalten.

13.2.3. Phenobarbital (Abb. 14, S. 73)

Phenobarbital verändert das EEG in ähnlicher Weise wie Diazepam und Meprobamat. Während es mit Meprobamat im FB 2 des Cortex zu keiner Veränderung kommt und Diazepam mit der höchsten Dosis nur eine kurzdauernde Energieerhöhung bewirkt, erhöht Phenobarbital die Energie über längere Zeit. Diese Zunahme ist wie jene von Diazepam auf die Induktion von Spindeln (8-12 Hz) zurückzuführen. Dies könnte vielleicht in folgendem Zusammenhang stehen: Spindeln wie die erwähnten werden oft in Verbindung mit Sedation gebracht. Meprobamat, das keine Spindeln erzeugt, soll nun in therapeutischen, anxiolytischen Dosen keine Beeinträchtigung der intellektuellen Leistung, also keine Sedation, hervorrufen (Spiegel und Aebi, 1981). Es ist jedoch zu beachten, dass die Spindeln bei Diazepam und Phenobarbital erst mit den höchsten Dosen auftraten, während die anderen EEG-Veränderungen jedoch schon mit geringeren Dosen erzielt wurden, Zeichen von Sedation hingegen schon in mittleren Dosenbereich zu erkennen waren.

Auf die Frequenz des θ -Rhythmus im Hippocampus übt das Barbiturat den gleichen Einfluss aus wie die beiden anderen Tranquillantia-Sedativa, indem es die Frequenz verlangsamt. Auch mit Pentobarbital wurde eine Reduktion nachgewiesen (Leung, 1984). Die Energie im betreffenden FB wird nun aber überhaupt nicht reduziert. Dieses Phänomen tritt bei den niedrigeren Dosen ja auch beim Diazepam und Meprobamat in Erscheinung. Die nachstehende Zeichnung (Abb. 22) gibt eine mögliche Erklärung für diesen Sachverhalt.

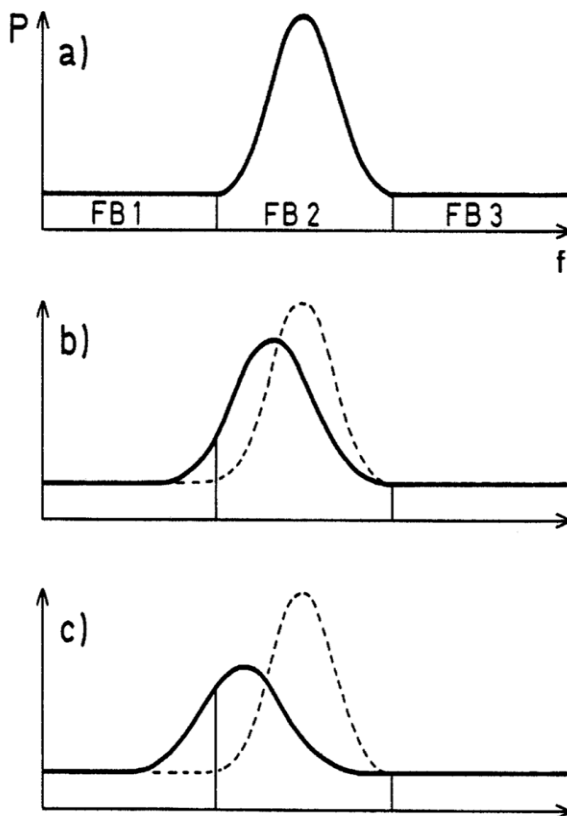


Abb. 22: Der Einfluss von Frequenzverschiebungen auf den Energiegehalt der beteiligten Frequenzbändern.

In a) sind drei FB dargestellt: FB1, FB2 und FB3. P steht für Energie, f für Frequenz. Verschiebt sich nun die dominante Frequenz des FB2 nach links und findet gleichzeitig eine Abflachung mit Verbreiterung der Spitze statt so bleibt wie in b) gezeigt, die Fläche im FB2 gleich gross, wird im FB1 aber grösser. In c) verlangsamt sich die dominante Frequenz noch mehr, wodurch es auch noch zur Abnahme der Fläche im FB2 kommt.

Die grosse Aehnlichkeit zwischen Diazepam und Phenobarbital darf aber nicht mit Gleichheit verwechselt werden. Eindeutig ist ein Unterschied in den

langsamen corticalen Frequenzbereichen zu verzeichnen, indem Phenobarbital die Grundaktivität nicht verändert, während Diazepam die Energie reduziert.

Aus der Vielfalt der in der Literatur beschriebenen Wirkungen des Phenobarbitals auf das EEG ist, wie bei Diazepam, die Zunahme von schneller Aktivität herauszulesen. was auch für das Ratten-EEG zutrifft. Die ebenfalls häufig beschriebene Amplitudenzunahme konnte in der Steigerung der Gesamtenergie zum Ausdruck kommen.

13.2.4. Maprotilin (Abb. 15, S. 74)

Maprotilin zeigt eine sichere Wirkung in den mittleren Frequenzbereichen des Cortex. Die spät eintreffenden Energiereduktion im FB1 des Cortex mit 45 mg/kg und die angedeutete Energiezunahme im langsamen Bereich des Hippocampus dürften, obwohl keine Signifikanz vorliegt, ebenfalls auf eine Wirkung hinweisen.

Wegen der Wirkung auf das catecholaminerge System ist es interessant, Maprotilin mit Amphetamin zu vergleichen. Die EEG-Bilder, die mit den beiden Substanzen erzielt werden, deuten auf die Verschiedenheit der pharmakologischen Wirkungsprofile hin. Im Falle von Maprotilin muss besonders an die Blockade des potentiellen Neurotransmitters Histamin gedacht werden. Eine hemmende histaminerge Bahn vom hinteren Hypothalamus zum Cortex ist ebenso bekannt (Palkovits, 1978), wie die hemmende Wirkung von Histamin auf Hirnstammneuronen (Bradley, 1968) und histaminerge Bahnen zum Hippocampus (Palkovits, 1980). Leider fehlte bei den untersuchten Substanzen ein reines Antihistaminicum, so dass diese Aussage nur als Anregung zu weiteren Untersuchungen gewertet werden sollte. Wohl wirken CPZ und Haloperidol ebenfalls antihistaminisch, doch scheint diese hypothetische Komponente bei diesen beiden im EEG nicht zum Ausdruck zu

kommen. In diesem Falle könnte die Tatsache weiterhelfen, dass auf einer Zelle verschiedene Rezeptorentypen existieren (Bradley, 1968). Gerade das Dopamin, das durch Haloperidol und CPZ in seinen Wirkungen an den Rezeptoren gehemmt wird, hat eine neuromodulatorische Funktion (Kobayashi et al., 1978). Dieser Sachverhalt erhöht natürlich erheblich die Zahl der möglichen Reaktionen eines Neuronenschaltkreises und erschwert die Interpretation.

Da nur eine Human-EEG Studie aufspürbar war, konnten die vorliegenden Resultate nicht für einen Literatur-Vergleich herangezogen werden. Bloss soviel kann gesagt werden, dass keinerlei Uebereinstimmung zwischen den beiden vorliegt. Es sei auch auf die Diskussion von Sulpirid verwiesen.

13.2.5. Zimelidin (Abb. 16, S. 75)

Der 5-HT-reuptakehemmer erweist sich als nur schwach wirksam auf die corticale EEG-Aktivität. Dies obwohl im Cortex viele Zellen auf 5-HT empfindlich sind (Krnjevic und Phillis, 1963) und der Cortex reichlich Serotonin enthält (Palkovits, 1978). Im Gegensatz dazu lässt sich im Hippocampus nur wenig 5-HT nachweisen und zwar konzentriert auf das Stratum moleculare der CA1-Region (Storm-Mathisen, 1977). Trotzdem scheint die Wirkung auf den Hippocampus gewichtiger zu sein. Es kann eine bezüglich Dosis zweiphasige Wirkung festgestellt werden. Während die beiden kleineren Dosen in allen FB eine Energiereduktion bewirken, wird mit der höchsten Dosis eine in einzelnen FB signifikante Zunahme registriert. Obwohl eine dem CPZ bzw. dem Schlaf entsprechende Energieverteilung zum Vorschein kommt und Zimelidin eine schwache anticholinerge Wirkung nachgesagt wird, müssen andere Ueberlegungen angebracht werden. Beim CPZ sieht man, dass der Cortex, was die Dosis anbelangt, vor dem Hippocampus reagiert und, anders als beim

Zimelidin, in den langsamen Frequenzen. Es muss daher eher an eine "unspezifische" Wirkung des Zimelidins gedacht werden, denn die doppelte Maximaldosis wirkte in einem Vorversuch bereits konvulsiv und war begleitet von einem typischen "spike-and-wave Muster" im EEG, sowohl im Cortex wie im Hippocampus. Zum Teil unspezifische exzitatorische Reaktionen wurden im Cortex nach iontophoretischer Applikation des sonst hemmenden 5-HT gefunden (Bradley, 1968). Es ist wohl möglich, dass dies über die gleichen neuronalen Strukturen, auf die auch CPZ einwirkt, zustande kommt, aber eben nicht über cholinerge Wege. So betrachtet ist die Tatsache, dass CPZ in höheren Dosen ebenfalls Konvulsionen auslöst, von grosser Bedeutung (Domino, 1962), ähnlich wie die exzitatorische Wirkung von Scopolamin (Gibbs et al., 1937).

Wie die Ausbeute der Pharmako-EEG-Literatur über Maprotilin ist auch jene von Zimelidin nicht überwältigend. Dass die Substanz nur kurz auf dem Markt war, mag zu diesem Umstand beigetragen haben. Ein paar weitere Gedanken sind in der Diskussion unter Sulpirid zu finden.

13.2.6. Chlorpromazin (Abb. 17, S. 76)

Das Chlorpromazinmuster kommt mit seiner betonten Zunahme der Energie im langsamen Frequenzbereich des Cortex und der angedeuteten Zunahme bei höchster Dosierung im gleichen Bereich des Hippocampus dem Scopolamin bzw. dem Muster von Vorversuch V/1 sehr nahe. Damit dürfte es sich hier um den Ausdruck des antimuskarinischen Effektes von CPZ handeln. Allerdings scheint diese Blockierung nicht sehr ausgeprägt zu sein, weil ein durch Physostigmin verändertes EEG angeblich nicht auf CPZ anspricht (White und Boyajy, 1960). Alle anderen durch CPZ bedingten primären und sekundären Veränderungen in anderen Transmittersystemen scheinen in diesem EEG-dominierenden Effekt unterzugehen.

Trotzdem ist nicht auszuschliessen, dass der antimuskarinische Effekt durch gleichzeitige Beeinflussung anderer Transmittersysteme potenziert wird, denn CPZ wirkt im Cortex stärker als das reine antimuskarinische Scopolamin (vergl. Haloperidol). Da bei der Ratte die Antagonisierung des cholinergen Systems alleine keine Sedation erzeugt, CPZ jedoch schon zum Teil ab 3 mg/kg, sicher ab 6 mg/kg Schlaf erzwingt, muss für diesen Effekt eher an die Blockierung von NA und 5-HT Rezeptoren gedacht werden.

Die in verschiedenen Studien festgestellte Wirkung der Neuroleptica auf das Limbische System wird auch hier im Hippocampus zum Ausdruck gebracht, allerdings erst in höchster Dosierung. Dies kann deshalb nicht als Kriterium für die antipsychotische Wirkung gelten, da beim Menschen nicht erst sedierende Dosen antipsychotisch wirken. Ausserdem verändern weder Haloperidol noch Sulprid das hippocampale EEG, obwohl beide neuroleptisch wirken.

Im Vergleich zum Scopolamin weisen die Kurven von CPZ einen unregelmässigen Verlauf auf, eher wie im Vorversuch V/1 wo die Säulenhöhe nach der Schlafmenge bzw. Schlafdynamik in den jeweiligen 10-Minutenabschnitten variiert. Möglicherweise ist dies bedingt durch die Bildung aktiver Metaboliten, die sich in ihrer Wirkungsstärke und im Zeitverlauf von CPZ unterscheiden. Etwas überraschend erscheint die Wirkung im Hippocampus weniger Schwankungen unterworfen zu sein. Die grossere Stabilität und die Tatsache, dass im Vergleich zum Cortex eine höhere Dosis notwendig war, um einen Effekt zu erzielen, ist ein Beispiel dafür, dass in verschiedenen Hirnstrukturen ungleiche Sensitivitäten auf Pharmaka bestehen können.

Eine Gemeinsamkeit in der Beeinflussung des EEG durch CPZ zeigt sich bei allen Spezies einschliesslich dem Mensch: Verlangsamung und Zunahme der Amplitude bzw. der Energie. Die Unstimmigkeiten in den mittleren Frequenzbereichen sind

wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die einen Resultate mit relativen Werten zustande kamen, die andern auf absoluten basierten. Damit kann gesagt werden, dass CPZ immer zu einer Erhöhung der absoluten Energie in allen Frequenzbereichen führt, dies jedoch wegen der geringeren Zunahme der mittleren und schnellen Frequenzen im Vergleich zu langsameren als relative Abnahme oder als keine Veränderung registriert wird.

13.2.7. Haloperidol (Abb. 18, S. 77)

Haloperidol zeigt in der corticalen Ableitung eine geringere Wirkung als CPZ. Von der Voraussetzung ausgehend, dass mit Eintritt der Katalepsie gleichzeitig das Wirkungsmaximum im EEG erreicht wurde, durfte angenommen werden, dass auch mit Steigerung der Dosis keine weitere EEG-Veränderung mehr auftreten würde. Die noch nicht kataleptisch wirkende Dosis von 3 mg/kg CPZ wirkt bereits stärker als die katalepsieinduzierende Dosis von 1 mg/kg Haloperidol.

Haloperidol verändert den Energiegehalt in den FB 2, 3, 5 und 6 des Cortex signifikant, wobei die Reduktion im FB 5 eine Besonderheit darstellt. Diese wird auch mit der geringeren Dosis erzielt, welche sonst keine Wirkung aufweist. Einzig mit der höchsten Dosis beim Amphetamin wird in diesem FB eine Energieabnahme gefunden. Obwohl man bei solchen ungewöhnlichen Resultaten immer an Artefakte denken muss, fallen diese hier mit grosser Wahrscheinlichkeit ausser Betracht, da erstens beide Dosen den gleichen Effekt hervorriefen und zweitens sich dieses FB durch seine Regelmässigkeit auszeichnet, was auch an den engen Signifikanzgrenzen abgelesen werden kann. Damit wird gleichzeitig angedeutet, dass gegenüber CPZ nicht nur ein quantitativer Unterschied besteht. Das war auch von einer anderen Seite her betrachtet zu erwarten. Wie besprochen, drückt sich

CPZ im EEG durch seine anticholinerge Wirkung aus, welche dem Haloperidol jedoch fehlt. Die stärkere Wirkung von CPZ im corticalen Bereich trotz Aehnlichkeit zwischen den beiden Substanzen könnte dadurch bedingt sein, dass gleichzeitig cholinerge und dopaminerge Endigungen auf Zellen konvergieren und dadurch die Wirkung potenziert wird, wobei die cholinerge Komponente die Art der Wirkung bestimmt. Denn CPZ mit seiner relativ ausgeprägten anticholinergen Komponente steht, was das EEG anbelangt, dem Scopolamin näher als dem mehr oder weniger reinen DA-Rezeptorblocker Haloperidol. Auch eine zufällige Aehnlichkeit wäre möglich. Betrachtet man jedoch die Ergebnisse aus elektrophysiologischen und biochemischen Untersuchungen, so dürften bei der frappanten Gleichartigkeit der beiden Substanzen auch in ihren Auswirkungen auf das EEG Parallelen erwartet werden. Die Ursache des eigentlich erstaunlichen Unterschiedes zwischen CPZ und Haloperidol im Hippocampus muss wahrscheinlich ebenfalls auf Transmitterebene gesucht werden. Dem in grosser Menge in verschiedenen Regionen vorkommenden Ach steht eine kleine Menge Dopamin entgegen, konzentriert in der Hilusregion (Storm-Mathisen, 1977). Die vielleicht etwas unregelmässigen Haloperidoldaten in den FB 1-3 dürfen nicht als Wirkung angeschaut werden; daher muss, wie bei Sulpirid beschrieben, davon ausgegangen werden, dass die Blockierung der hippocampalen DA-Rezeptoren keine Folgen auf die elektrische EEG-Aktivität hat. Nicht untersucht wurde bei dieser Substanz jedoch das Verhalten des θ -Rhythmus, da sich keinerlei Energieveränderung im FB 2 zeigte. Möglicherweise gab es eine frequenzbandinterne Veränderung, zeigt der θ -Rhythmus doch eine Anfälligkeit auf verschiedenste Substanzen.

Die Aehnlichkeit zwischen Haloperidol und CPZ kommt, wie in den vorliegenden Resultaten, auch in den Daten der Literatur zum Ausdruck. Die Konstanz der Frequenzverlangsamung und Amplitudenzunahme ist bei Haloperidol ebenso zu finden wie die Inkonstanz im mittleren Frequenzbereich.

13.2.8. Sulpirid (Abb. 19, S. 78)

Die Sonderstellung, die Sulpirid unter den Neuroleptica einnimmt, kommt auch im EEG zum Ausdruck. Weder im Cortex noch im Hippocampus veränderte sich der Energiegehalt. Auf Versuche mit höherer Dosis wurde verzichtet, da in einem Vorversuch 200 mg/kg i.p. bereits letal wirkten. Obwohl Sulpirid eine Aenderung des menschlichen EEG bewirken kann, wäre es möglich, dass die Blockierung der D₂-Rezeptoren durch Sulpirid keinen im EEG messbaren Einfluss auf die elektrische Aktivität des Gehirnes ausübt. Es ist bekannt, dass Neurotransmitoren sowohl direkte Wirkungen an Ionenkanälen der neuronalen Membran als auch primär nur intrazelluläre Stoffwechselveränderungen ausüben können (Eccles und McGeer, 1979). Die dopaminergen D₂-Rezeptoren stellen ein Beispiel primär metabotroper Signaltransmission dar. Die Regulierung der Prolactinsekretion und die Einwirkung auf den Hypothalamus, dem Syntheseort der Releasing Hormone, dürften als Hinweise gelten, dass Dopamin zusätzlich zu seiner Funktion als Neurotransmitter als Neurohormon in Frage kommt. Es wäre aber auch denkbar, dass die gewählten Ableitestellen für die Fragestellung ungünstig waren und sich in anderen Hirnstrukturen ohne weiteres lokal Aenderungen der elektrischen Aktivität messen liessen. Der Hippocampus weist eine sehr geringe DA-Konzentration auf (Palkovits, 1978), (auch wenn Konzentrationsangaben noch nichts über die Wirksamkeit des Dopamins aussagen, da es gleichzeitig als Vorstufe zur NA-Synthese dient) und die Zugehörigkeit der Rezeptoren an den Ableiteorten zum D₁- oder D₂-Subtyp noch nicht feststeht.

Eine einzige EEG-Studie mit Sulpirid konnte ausfindig gemacht werden. Vielleicht liegt das daran, dass andere Untersuchungen negative Befunde ergaben. Ein Vergleich der vorliegenden Resultate zeigt klare Unterschiede zwischen Sulpirid und den hier untersuchten Neuroleptica und Antidepressiva. Obwohl Sulpirid nicht

wasserlöslich ist und sich bei hohen Konzentrationen auch nur schwer in Glycerolformal auflösen lässt, darf von einer anderen Verabreichungsweise keine EEG-Wirkung erwartet werden, da ja die letalen Dosen, die in den Vorversuchen auch i.p. verabreicht wurden, eine Aufnahme der Substanz ins System anzeigten. Um in diesem Falle Schlüsse ziehen zu können, müssten noch weitere Untersuchungen herangezogen oder gemacht werden.

13.2.9. Amphetamin (Abb. 20, S. 79)

Die bescheidene Wirkung von Amphetamin erscheint auf den ersten Blick überraschend. Man könnte von einem Psychostimulans deutlichere Effekte erwarten. Es ist jedoch zu beachten, dass die Ratten versuchsbedingt bereits wach waren und deshalb die Vigilanz nicht mehr bedeutend gesteigert werden konnte. Trotzdem scheint es sinnvoll, die Resultate mit denen von Vorversuch V/1 (Auswirkung des Schlafes auf das EEG) zu vergleichen. Die wesentlichen Änderungen unter Amphetamin sind eine signifikante Reduktion der Energie im FB 20-32 Hz und angedeutet in den FB 12-20 Hz und 32 - 64 Hz des Cortex, sowie eine signifikante Zunahme im FB 5-9 Hz und angedeutet der Gesamtenergie im Hippocampus. Im Schlaf kommt es hingegen im Cortex und Hippocampus immer zu einer Energiezunahme mit Ausnahme des schnellsten FB. Die "Hypervigilanz" scheint sich also irgendwie in den corticalen FB 3 - 5 zu äussern. Die Erhöhung der Kurve im FB 2 des Hippocampus ist auf eine Amplitudenzunahme des θ -Rhythmus zurückzuführen und die Erhöhung im FB 3 zeigt zugleich eine Beschleunigung des Rhythmus an, wie deutlich in Abb. 6 zum Ausdruck kommt. Dies könnte unabhängig von irgendeiner Verhaltensweise auf die Einwirkung des Amphetamins auf die FR zurückzuführen sein (vergl. Kap. 2.3.1.). Dort spielt sich nach wahrscheinlich überholter Ansicht das Wechselspiel zwischen Amphetamin und CPZ ab, indem

CPZ das durch Amphetamin veränderte EEG wieder normalisiert (White und Boyajy, 1960).

Die Resultate aus der Literatur weisen auf Veränderung auch des langsamen Frequenzbereiches durch Amphetamine hin. Beim EEG des Menschen kann dies durch eine starke Induktion des α -Rhythmus und daraus resultierenden relativen Reduktion aller andern Bereiche erklärt werden. Diese Betrachtungsweise fällt für das Ratten-EEG jedoch wegen des fehlenden α -Rhythmus dahin. Dass Glatt und Mitarbeitern (1983) trotz praktisch den gleichen Versuchsbedingungen andere Resultate erhielten, könnte darauf beruhen, dass dièse Autoren von der occipitalen Region ableiteten.

13.2.10. Scopolamin (Abb. 21, S. 80)

In einem Satz zusammengefasst kann die Wirkung von Scopolamin auf das EEG wie folgt beschrieben werden: Es kommt zu einer Energieerhöhung im langsamen und mittleren Frequenzbereich des Cortex und des Hippocampus, ähnlich dem EEG während des Schlafes.

Vorliegende Ergebnisse stimmen mit der schon mehrmals gemachten Beobachtung überein, dass mit Scopolamin ein schlafähnliches EEG erzeugt wird, wobei dies hier auf den Energiegehalt in verschiedenen Frequenzbereichen bezogen wird. Auf den ersten Blick unterscheiden sich die Resultate zwischen Vorversuch V/1 und Scopolamin nur im FB 4 des Cortex. Zu beachten ist aber auch das FB 2 des Hippocampus. Interessanterweise wurde der θ -Rhythmus leicht beschleunigt von durchschnittlich 6.8 auf 6.9 Hz mit 3.0 mg/kg und 0.3 mg/kg, von 6.5 auf 7.3 Hz mit 1.0 mg/kg. Obwohl die Differenz minim erscheint, so tritt sie doch konstant auf. Der Unterschied bei der mittleren Dosis erscheint grösser, weil der Ausgangswert tiefer

lag als bei den anderen Dosen und gleichzeitig der höchste Endwert vorliegt. Mehr Bedeutung als einer Feststellung kann diesem Phänomen hier nicht beigemessen werden, obgleich es im Widerspruch zu andern Ergebnissen steht, nach denen der θ -Rhythmus des wachen, aktiven Tieres nicht auf Atropin ansprechen sollte (Leung, 1984). Die Frequenzverschiebungen sind allerdings im Vergleich etwa zu Diazepam gering, sodass es nicht zu einer Energieverlagerung vom FB 2 ins FB 3 kommen konnte. Der Unterschied zu Vorversuch V/1 liegt nun darin, dass es unter Scopolamin zu einer Zunahme des Energiegehalts im FB 2 kommt, trotz des Bestehenbleiben des θ -Rhythmus, möglicherweise durch eine Hebung der Amplitude desselben.

Da in der Narkose die EEG-Aktivität abnimmt, parallel dazu die Ach-Freisetzung aus dem Cortex sinkt, die Ach-Menge des Gehirns jedoch erhöht ist, und umgekehrt im Wachzustand oder während Konvulsionen der Ach-Gehalt erniedrigt, die Freisetzung aber erhöht ist, sah man im Ach den Regulator der corticalen neuronalen Aktivität und somit der Vigilanz (Feldberg, 1954; Richter und Crossland, 1949). Der Nachweis einer cholinergen Bahn von der FR zum Cortex unterstützt diese Theorie (Shute und Lewis, 1963). Ebenso besteht ein Zusammenhang zwischen corticaler Ach-Ausschüttung und schnellem EEG (Kanai und Szerb, 1965). Allerdings sprechen weniger als 30% der corticalen bzw. 75-80% der hippocampalen Neurone auf Ach an, meistens in exzitatorischem Sinne (Bradley, 1968). Zudem erhält der Cortex auch cholinerge Bahnen aus anderen Gebieten, wie etwa der Substantia innominata oder Nucleus basalis (Stewart et al., 1984). Wahrscheinlich kommen aber auch noch andere Transmitter als EEG-Aktivatoren in Betracht. Vanderwolf (1975) denkt dabei an Serotonin, das für die Aktivierung während bestimmter Verhaltensweisen zuständig sein soll. Seine Beobachtung, dass trotz Scopolamineinwirkung das EEG schnell und flach bleibt, steht allerdings im Gegensatz zu den Resultaten dieser Arbeit.

Auch wenn Scopolamin die Wirkung von Ach im Cortex blockiert und dadurch ein EEG wie im Schlafzustand entsteht, so ist dies nicht identisch mit einer Abnahme der corticalen Zellaktivität (vergl. Kap. 2.2.2.). Es scheint eher, dass der Cortex von der Kontrolle durch die FR abgeschnitten wird, wodurch es zur beschriebenen Dissoziation zwischen Verhalten und EEG kommen könnte. Dies erklärte auch die fehlende Weckreaktion des Kaninchens nach Scopolamin.

13.3. Klassenzugehörigkeit der Substanzen und Differenzierung innerhalb von Klassen

Die beiden Tranquillantien Diazepam und Meprobamat verändern das Energiemuster auf ähnliche Weise. Zu dieser Klasse gehört angesichts der Resultate nicht unerwarteterweise auch Phenobarbital. Die Aehnlichkeit zwischen Diazepam und Phenobarbital kann auf deren gemeinsamen Angriffspunkt, dem GABA-Rezeptor zurückgeführt werden. Um so erstaunlicher ist, dass Meprobamat, das sicher nicht durch GABA-Verstärkung wirkt, ähnliche Effekte auf das EEG hat. Es zeigt sich also, dass ähnliche Wirkungen auf EEG und psychische und somatische Funktionen durch sehr verschiedene molekulare und synaptische Mechanismen zustandekommen können. Das unterschiedliche Verhalten des langsamen Frequenzbereich des Cortex weist immerhin auf unterschiedliche Wirkungsmechanismen hin. Die Gruppe dieser 3 Substanzen hebt sich von anderen durch die starke Erhöhung der Energie im schnellen Frequenzbereich sowohl des Cortex wie des Hippocampus ab. Einheitlich verlangsamt sie auch den θ -Rhythmus des Hippocampus.

Die Gruppe der Neuroleptica erweist sich in seiner Wirkung auf das EEG als inhomogen. Einzig im Cortex findet sich eine gewisse Uebereinstimmung zwischen

Haloperidol und CPZ. Haloperidol ist im Hippocampus wirkungslos. Sulpirid zeigt überhaupt keinen erkennbaren EEG-Effekt. Hingegen ist das EEG des nicht neuroleptisch wirksamen Scopolamins praktisch mit dem von CPZ identisch. Das bedeutet, dass die hier verwendete Versuchsanordnung für die Unterscheidung und Identifikation von Neuroleptica ungenügend ist. Positiv ausgedrückt ist sie jedoch geeignet cholinerge Nebeneffekte zu erfassen. Im Sinne einer Methodenvariation wäre an eine zusätzliche Elektrodenposition zu denken, wie z.B. im Striatum, wo die DA-Rezeptoren sehr dicht liegen, weiter an eine flexiblere Handhabung der FB-Grenzen bei der Analyse, aber auch an eine vertikal orientierte Mehrfachelektrode für corticale Ableitungen.

Die zwei getesteten Antidepressiva, die sich von ihrem Wirktypus her unterscheiden, können auch im EEG differenziert werden. Das heisst, es gibt nicht das Bild des Antidepressivums. Ob die beiden als typische Vertreter zweier Unterklassen betrachtet werden können, oder ob jedes Antidepressivum ein anderes Bild zeigt, muss anhand weiterer Untersuchungen dargelegt werden. Es stellt sich auch die Frage, ob neuroleptische und antidepressive Wirkungen von Substanzen mit Hilfe des EEG überhaupt darstellbar sind. Doch bevor endgültige Schlüsse gezogen werden können, sind die Daten mit weiteren Studien zu ergänzen. Um das Ziel, eine Klassifizierung von Psychopharmaka anhand von EEG-Daten im Tiermodell zu erreichen, müssten, wie angetönt, die Analysen umfassender gestaltet werden. Die Energiemessung ist nur ein Ausschnitt daraus.

13.4. Methode

Mit der angewandten EEG-Analysemethode ist es möglich, Substanzeffekte, die sich direkt oder indirekt auf die elektrische Aktivität im Gehirn auswirken, nachzuweisen.

EEG-Veränderungen können, müssen aber nicht mit sichtbaren Verhaltensänderungen auftreten, wie umgekehrt Verhaltensänderungen mit oder ohne EEG-Veränderungen vorkommen.

Pharmakokinetisch betrachtet können mit der Methode Zeitverläufe dargestellt werden. Da dies aber nicht Fragestellung dieser Arbeit war, wurden mehr oder weniger willkürlich drei Stunden für die Versuchsdauer und 20 Minuten für die Zyklendauer gewählt. Ohne weiteres wäre es jedoch möglich, die Zyklen in z.B. kürzere Abschnitte zu unterteilen und kurzdauerndere Effekte zu analysieren. Längere Zeitverläufe zu betrachten wäre ebenfalls denkbar. Dies würde sich hingegen einfacher mit einer telemetrischen Signalübertragung durchführen lassen.

Wie die Resultate zeigen, ist die Methode nur bedingt für pharmakodynamische Aussagen geeignet. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung ist nicht immer einheitlich. In gewissen Fällen zeigt sie sich deutlich, wie z.B. in den corticalen FB 4 und 5 bei Meprobamat oder im FB 2 des Hippocampus mit Amphetamin. Bei Scopolamin erweist sich jedoch die mittlere Dosis im FB 3 und 4 des Hippocampus wirksamer als die Höchstdosis und im Falle des Zimelidins zeigen die beiden kleineren Dosen in allen FB des Hippocampus eine Energieabnahme an, die Höchstdosis aber geht mit einer zum Teil signifikanten Energiezunahme einher.

Ein weiteres Problem besteht in der unterschiedlichen Empfindlichkeit der verschiedenen Frequenzbändern. Bei CPZ z.B. sind im corticalen FB 1 alle drei Dosen praktisch gleich wirksam, im benachbarten FB hingegen ist die Dosis-Wirkungs-Beziehung in der richtigen Reihenfolge klar erkennbar. Bei Diazepam wirkt die mittlere Dosis in FB 5 des Cortex bereits maximal, während im FB 3 eine Abstufung nach Dosis erfolgt. Das FB 4 des Hippocampus reagiert auf Phenobarbital erst in der höchsten Dosis. FB 1 und 5 schon in kleineren. In diesem Zusammenhang eher hinderlich, jedoch für andere Belange vielleicht von Vorteil, sind auch die unterschiedlichen Zeitverläufe in den verschiedenen FB. Bei Diazepam z.B. erscheint im FB 2 eine kurze initiale Spitze, im FB 4 sieht man einen konstanten Abfall und im FB 5 sowohl des Cortex wie des Hippocampus erscheint der Wirkungsrückgang eher träge zu erfolgen. Maprotilin scheint eine zweiphasige

Wirkung zu entfalten, ersichtlich in den FB 1-3 des Cortex und FB 2 des Hippocampus. Beim Phenobarbital sind nach 3 Stunden in gewissen FB schon fallende Tendenzen festzustellen, in andern immer noch steigende.

Sensitivitätsunterschiede der Hirngebiete sind hingegen als Wirkungsmerkmal zur Klassifizierung einer Substanz von Nutzen. CPZ wirkt im Hippocampus erst bei höchster Dosis, im Cortex schon mit der niedersten. Auch auf Diazepam sprechen die beiden Strukturen unterschiedlich an.

Wir kurz angetont. besteht oft ein Zusammenhang zwischen der Wirkung einer Substanz und dem Lebensalter. Im Falle von CPZ beruht dies auf einer altersabhängigen individuellen Sensitivität (Saunders et al., 1974). Bei anderen Substanzen, wie z.B. Diazepam ist bei älteren Leuten von der Klinik her der paradoxe Effekt bekannt, d.h. Unruhe und Aktivitätszunahme. Das EEG selbst wird auch vom Alter geprägt ((Obrist, 1954); vergl. auch Kap. 2.2.3.). Für die Experimente wurden 3 bis 20 Monate alte Ratten verwendet. In dieser Zeitspanne dürfen die Ratten als homogene Alterseinheit betrachtet werden, sodass der Altersfaktor als Konstante keinen Einfluss auf die Resultate ausüben sollte.

V ZUSAMMENFASSUNG

An chronisch mit Ableitelektroden im parietalen Cortex und im dorsalen Hippocampus versehenen Ratten wurde die Wirkung verschiedener i.p. Dosen von Referenzpsychopharmaka auf das quantifizierte EEG untersucht. Um einen vergleichbaren Vigilanzzustand der Tiere während der EEG-Registrierung zu erzielen, wurden sie auf einem Laufband zur lokomotorischen Aktivität gezwungen.

Vorversuche erwiesen die Stabilität der EEG-Aktivität unter den gewählten Versuchsbedingungen. Placeboeffekte der Injektion wurden keine gefunden.

Meprobamat, Diazepam und Phenobarbital zeigten vorwiegend ähnliche Effekte auf das EEG, nämlich eine Zunahme der Energie in den raschen Frequenzen im Cortex und Hippocampus. Feinere Unterschiede zwischen diesen drei Tranquillizer-Sedativa waren erkennbar.

Die beiden Antidepressiva Maprotilin und Zimelidin, relativ selektive Hemmer der neuronalen Aufnahme von Noradrenalin, resp. Serotonin, hatten praktisch keine gemeinsame Wirkungen auf das EEG. Maprotilin veränderte vorwiegend die mittleren Frequenzbereiche im Cortex, während Zimelidin vorwiegend die Aktivität im Hippocampus beeinflusste. Ein Wirkungsmuster, das als typisch für Antidepressiva gelten könnte, wurde bei der vorliegenden EEG Analyse an der Ratte nicht identifiziert.

Die drei Neuroleptica Chlorpromazin, Haloperidol und Sulpirid unterschieden sich sehr deutlich in ihrer Beeinflussung des EEG. Chlorpromazin bewirkte eine deutliche Zunahme der Energie im langsamen Frequenzbereich des Cortex, und zeigte somit auffallende Aehnlichkeit mit Scopolamin und physiologischen Schlaf. Beim

Chlorpromazin scheint sich ganz überwiegend die antimuskarinische Wirkungskomponente im EEG bemerkbar zu machen. Haloperidol senkte den Energiegehalt der schnellen Frequenzbereiche im Cortex; die auffallenden Unterschiede zum Chlorpromazineffekt wird am ehesten durch irrelevante antimuskarinische Aktivität erklärt. Sulpirid verursachte in der untersuchten und tolerierten Dosen keine signifikante EEG Veränderungen.

Die bekannte, "schlafähnliche" Veränderung des EEG durch Scopolamin wurde bestätigt, trotzdem diese Substanz an der Ratte nicht sedativ wirkt.

Amphetamin verursachte nur bescheidene Veränderungen im EEG, nämlich eine Abnahme der Energie in höheren Frequenzbändern und einer Amplitudenzunahme des hippocampalen Theta-Rhythmus. Der bescheidene Effekt wird dadurch erklärt, dass die Tiere artifiziell an einem Vigilanzverlust gehindert waren.

Die Wirkungen der untersuchten Substanzen auf das EEG werden auf den Hintergrund ihres hauptsächlichsten Wirkungsmechanismus (soweit bekannt) diskutiert. Es scheint, dass mit den zwei gewählten Ableitstellen nur Anxiolytica-Sedativa und antimuskarinisch wirksame Pharmaka als Klassen eindeutig identifizierbar sind.

VI LITERATURVERZEICHNIS

Für die Substanzbeschreibungen in Kapitel II dienten folgende Quellen, sofern nicht speziell auf andere verwiesen wurden:

The pharmacological basis of therapeutics. 7th ed. Eds: Goodman Gilman A, Goodman LS, Rall TW and Murad F; Macmillan, New York, NY 10022, (1985).

Psychotropic Agents. Eds: Hoffmeister F und Stille G; Springer, Berlin Heidelberg New York, (1980)

Principles of Psychopharmacology. 2nd ed. Eds: Clark WG und del Guidice J; Academic Press, New York (1978)

Klinische Pharmakologie. 4.Aufl. Hrsg: Kuemmerle H-P, Hitzenberger G und Spitzky KH; Ecomed, München (1984)

- Adrian ED: Potential changes in the isolated nervous system of *Dytiscus marginalis*. *J Physiol* 72(1), 132-151, 1931.
- Adrian ED, Buytendijk FJ: Potential changes in the isolated brain stem of the goldfish. *J Physiol* 71(2), 121-135, 1931.
- Adrian ED, Matthews BH: The interpretation of potential waves in the cortex. *J Physiol* 81(4), 440-471, 1934.
- Aghajanian GK, Bunney BS: Central dopaminergic neurons: Neurophysiological identification and responses to drugs. In: *Frontiers in catecholamine research*, 643-648; Eds: Snyder, SH, Usdin E, Pergamon Press New York, 1973.
- Ajmone-Marsan C: Electrical activity of the brain slow waves and neuronal activity. *Israel J Med Sci* 1, 104-117, 1965.
- Angrist B, Lee HK, Gershon S: The antagonism of amphetamine-induced symptomatology by a neuroleptic. *Am J Psychiatry* 131(7), 817-819, 1974.
- Angrist B, van Kammen DP: CNS stimulants as tools in the study of schizophrenia. *Trends in Neurosciences* 7(10), 388-390, 1984.
- Arnolds DE, Lopes da Silva FH, Aitink JW, Kamp A: Hippocampal EEG and behaviour in dog. I. Hippocampal EEG correlates of gross motor behaviour. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 46(5), 552-570, 1979.
- Arnolds DEAT, Lopes da Silva FH, Boeijinga P, Kamp A, Aitink W: Hippocampal EEG and motor activity in the cat: the role of eye movements and body acceleration. *Behav Brain Res* 12(2), 121-135, 1984.
- Babbini M, Gaiardi M, Bartoletti M: Relationship between the behavioral and electroencephalographic effects of chlorpromazine and fluphenazine in rats. *Pharmacology* 13(6), 520-525, 1975.
- Baltzer V, Delini-Stula A, Bein HJ: [Pharmacological research on maprotiline a new drug with antidepressive effects]. *Boll Chim Farm* 112(9), 601-619, 1973.
- Barlow OW: The pre-anesthetic value of scopolamine and mixtures of scopolamine and morphine in relation to nitrous oxide anesthesia in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 46(2), 131-140, 1932.
- Bartus RT, Johnson HR: Short-term memory in the rhesus monkey: disruption from the anti-cholinergic scopolamine. *Pharmacol Biochem Behav* 5(1), 39-46, 1976.

- Basar E: EEG-Brain Dynamics. Relation between EEG and Brain Evoked Potentials. Elsevier North-Holland, 1980.
- Baxter MG, Miller AA, Wheatley PL: Comparative studies on the effects of metoclopramide and some known neuroleptics on the EEG of the conscious rat [proceedings]. Br J Pharmacol 58(2), 269P, 1976.
- Bente D: Vigilance and evaluation of psychotropic drug effects on EEG. Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol 12(2), 137-147, 1979.
- Berger FM: The pharmacological properties of 2-methyl-2-n-propyl-1,3-propanediol dicarbamate (miltown), a new interneuronal blocking agent. J Pharmacol Exp Ther 112(4), 413-423, 1954.
- Berger H: Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten 87, 527-570, 1929.
- Berger H: Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. Dritte Mitteilung. Arch Psychiat Nervenkrankheiten 94, 16-60, 1931.
- Beritoff JS: Trans Beritoff Physiol Inst Tbilisi. 193-213, 349-351, 532, 1943.
- Bishop PO, Davis R: Synaptic potentials, after-potentials, and slow rhythms of lateral geniculate neurones. J Physiol 154(3), 514-546, 1960.
- Bowman WC and Rand MJ: Textbook of Pharmacology. Blackwell Scientific Publications, 1980.
- Bradley PB, Hance AJ: The effect of chlorpromazine and methopromazine on the electrical activity of the brain in the cat. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 9(2), 191-215, 1957.
- Bradley PB, Elkes J: The effects of some drugs on the electrical activity of the brain. Brain 80(1), 77-117, 1957.
- Bradley PB, Wolstencroft JH, Hösli L, Avanzino GL: Neuronal basis for the central action of chlorpromazine. Nature 212(5069), 1425-1427, 1966.
- Bradley PB: Synaptic transmission in the central nervous system and its relevance for drug action. Int Rev Neurobiol 11, 1-56, 1968.
- Brumlik J, Richeson WB, Arbit J: The origin of certain electrical cerebral rhythms. Brain Res 3(3), 227-247, 1967.

- Buchwald JS, Grover FS: Amplitudes of background fast activity characteristic of specific brain sites. *J Neurophysiol* 33(1), 148-159, 1970.
- Burns BD: Some properties of the cat's isolated cerebral cortex. *J Physiol* 111(1-2), 50-68, 1950.
- Burns BD: Some properties of isolated cerebral cortex in the unanesthetized cat. *J Physiol* 112(1-2), 156-175, 1951.
- Buzsaki G, Rappelsberger P, Kellenyi L: Depth profiles of hippocampal rhythmic slow activity ('theta rhythm') depend on behaviour. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 61(1), 77-88, 1985.
- Calvet J, Calvet MC, Scherrer J: Etude stratigraphique corticale de l'activité EEG spontanée. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 17(2), 109-125, 1964.
- Carranza J: Long term use and abuse of benzodiazepines. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 13(5), 254-258, 1980.
- Constantinidis J, Tissot R: Mechanisms of action of the antidepressants. *L'Encéphale* V, 689-700, 1979.
- Costall B, Naylor RJ: Dissociation of stereotyped biting responses and oro-bucco-lingual dyskinesias. *Eur J Pharmacol* 36(2), 423-429, 1976.
- Creese I: Dopamine receptors explained. In: *Neurotransmitters in action*, 242-251; Ed: Bousfield D, Elsevier Biomedical Press Amsterdam, New York, Oxford, 1985.
- Creutzfeldt O, Jung R: Neuronal Discharge in the Cat's Motor Cortex During Sleep and Arousal. In: *Ciba Foundation Symposium - The Nature of Sleep*, 131-170; Eds: Wolstenholme, GEW, O'Connor M, Little Brown Boston, 1961.
- Csernansky JG, Csernansky CA, Hollister LE: ³[H]-Sulpiride labels mesolimbic non-dopaminergic sites that bind antidepressant drugs. *Experientia* 41(11), 1419-1421, 1985.
- Curtis DR, Johnston GA: Amino acid transmitters in the mammalian central nervous system. *Ergeb Physiol* 69, 97-188, 1974.
- Depoortere H, Decobert M, Honore L: Drug effects on the EEG of various species of laboratory animals. *Neuropsychobiology* 9(4), 244-249, 1983.
- Destrade C, Ott T: Is a retrosplenial (cingulate) pathway involved in the mediation of high frequency hippocampal rhythmic slow activity (theta)? *Brain Res* 252(1), 29-37, 1982.

- Domino EF: Sites of action of some central nervous system depressants. *Annu Rev Pharmacol* 2, 215-250, 1962.
- Drohocki Z: Die spontane elektrische Spannungsproduktion der Grosshirnrinde im Wach- und Ruhezustand. *Pflügers Arch* 239, 658-679, 1938.
- Drohocki Z, Goldstein L: Electro-encéphalographie quantitative - les modifications de l'électrochronogramme du cerveau du lapin sous l'influence de substances tranquillisantes. *Arch Sci Physiol (Paris)* 12(1), 59-71, 1958.
- Eccles JC, McGeer PL: Ionotropic and metabotropic neurotransmission. *Trends in Neurosciences* 2(2), 39-40, 1979.
- Eccles JC, Schmidt R, Willis WD: Pharmacological studies on presynaptic inhibition. *J Physiol* 168, 500-530, 1963.
- Edwards JG: Unwanted effects of psychotropic drugs. IV.--Drugs for anxiety. *Practitioner* 219(1309), 117-121, 1977.
- Elazar Z, Adey WR: Spectral analysis of low frequency components in the electrical activity of the hippocampus during learning. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 23(3), 225-240, 1967.
- Elul R: The genesis of the EEG. In: *International Review of Neurobiology* 15, 227-273. Eds: Pfeiffer CC, Smythies JR, 1972
- Evans L, Best J, Moore G, Cox J: Zimelidine - a serotonin uptake blocker in the treatment of phobic anxiety. *Prog Neuropsychopharmacol* 4(1), 75-79, 1980.
- Fagg GE, Foster AC: Amino acid neurotransmitters and their pathways in the mammalian central nervous system. *Neuroscience* 9(4), 701-719, 1983.
- Fairchild MD, Jenden DJ, Mickey MR: An application of long-term frequency analysis in measuring drug-specific alterations in the EEG of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 38(4), 337-348, 1975.
- Fairchild MD, Jenden DJ, Mickey MR, Yale C: Drug-specific EEG frequency spectra and their time courses produced in the cat by antidepressants and a benzodiazepine. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 52(1), 81-88, 1981.
- Feldberg WS: VII. Transmission in the central nervous system and sensory transmission. *Central and sensory transmission. Pharmacol Rev* 6 6, 85-93, 1954.

- Feldman S, Birnbaum D, Behar AJ: Gastric secretion and acute gastroduodenal lesions following hypothalamic and preoptic stimulation. An experimental study in cats. *J Neurosurg* 18(5), 661-670, 1961.
- Fink M: EEG classification of psychoactive compounds in man: A review and theory of behavioral associations. In: *Psychopharmacology - A review of progress 1957-1967*, 497-507; Eds: Efron DH, Cole JO, Levine J, Wittenborn JR, US Public Health Service Publication No 1836, US Govt Printing Office Washington DC, 1968.
- Fink M: EEG and human psychopharmacology. *Annu Rev Pharmacol* 9, 241-258, 1969.
- Fink M: Psychocative drugs and the waking EEG, 1966-1976.
In: *Psychopharmacology: A generation of progress*, 497-507; Eds: Lipton MA, DiMasco A, Killam KF, Raven Press New York, 1978.
- Fink M, Irwin P, Weinfeld RE, Schwartz MA, Conney AH: Blood levels and electroencephalographic effects of diazepam and bromazepam. *Clin Pharmacol Ther* 20(2), 184-191, 1976.
- Fink M, Shapiro DM, Itil TM: EEG profiles of fenfluramine, amobarbital and dextroamphetamine in normal volunteers. *Psychopharmacologia* 22(4), 369-383, 1971.
- Flühler H: Statistische Analyse von Zufallsprozessen mit spezieller Anwendung auf das Elektroencephalogramm. Dissertation ETH Zürich Nr. 4001; J.R. Geigy A.G., Basel, 1967.
- Galambos R: A glia-neural theory of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 47, 129-136, 1961.
- Gastaut H: Vom Berger-Rhythmus zum Alpha-Kult und zur Alpha-Kultur. *Zeitschrift für EEG/EMG* 5, 189-199, 1974.
- Gehrmann JE, Killam KF, Jr.: Assessment of CNS drug activity in rhesus monkeys by analysis of the EEG. *Fed Proc* 35(11), 2258-2263, 1976.
- Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG: Effect on the electro-encephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Int Med* 60, 154-166, 1937.
- Gilbert P, Kettenmann H, Schachner M: gamma-Aminobutyric acid directly depolarizes cultured oligodendrocytes. *J Neurosci* 4(2), 561-569, 1984.
- Glatt A, Duerst T, Mueller B, Demieville H: EEG evaluation of drug effects in the rat. *Neuropsychobiology* 9(2-3), 163-166, 1983.

- Goldstein L: Psychotropic drug-induced EEG changes as revealed by the amplitude integration method. In: Psychotropic Drugs and the Human EEG. Modern Problems in Pharmacopsychiatry 8, 131-148, Ed: Itil TM, Karger, Basel, 1974.
- Goldstein L, Beck RA: Amplitude analysis of the electroencephalogram. Review of the information obtained with the integrative method. Int Rev Neurobiol 8, 265-312, 1965.
- Grant SJ, Huang YH, Redmond DE, Jr.: Benzodiazepines attenuate single unit activity in the locus coeruleus. Life Sci 27(23), 2231-2236, 1980.
- Green JD, Arduini AA: Hippocampal electrical activity in arousal. J Neurophysiol 17(6), 533-557, 1954.
- Griffiths RR, Bigelow G, Liebson I: Human drug self-administration: double-blind comparison of pentobarbital, diazepam, chlorpromazine and placebo. J Pharmacol Exp Ther 210(2), 301-310, 1979.
- Gross G: Presynaptic α -adrenolytic actions of neuroleptic drugs on central and peripheral noradrenergic neurons. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 313(Suppl), R87, 1980.
- Haase J: Arbeitsbuch Physiologie Band 3: Neurophysiologie, 2. Auflage, Urban & Schwarzenberg, 1984.
- Haefely W: Mechanism of action of the benzodiazepines. In: A Roche Research Report, Roche, Basel, 1983.
- Haefely W: The biological basis of benzodiazepine actions. In: The benzodiazepines, current standards for medical practice, 7-41; Eds: Smith DE, Wesson DR; MTP Press Limited, Lancaster, 1985.
- Haefely W, Kyburz E, Gerecke M, Möhler H: Recent advances in the molecular pharmacology of benzodiazepine receptors and in the structure-activity relationships of their agonists and antagonists. In: Advances Drug Research 14, 166-322, Eds: Olsen RW, Venter JC, Academic Press, London, 1985.
- Haefely W, Polc P: Physiology of GABA enhancement by benzodiazepines and barbiturates. In: Benzodiazepine-GABA receptors and chloride channels: Structural and functional properties, 97-133; Eds: Olsen, RW, Venter JC; Alan R. Liss, New York, 1986.
- Haefely W, Schaffner R, Polc P, and Pieri L: General pharmacology and neuropharmacology of propanediol carbamates. In: Psychotropic agents Part II, 263-283; Eds: Hoffmeister, F, Stille G, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1980.

- Haeser H: Lehrbuch der Geschichte der Medicin und der epidemischen Krankheiten. Hermann Dufft, 1875.
- Hara C, Watanabe S, Ueki S: Effects of psychotropic drugs microinjected into the hypothalamus on muricide, catalepsy and cortical EEG in OB rats. *Pharmacol Biochem Behav* 18(3), 423-431, 1983.
- Hartmann E: Schizophrenia: a theory. *Psychopharmacology (Berl)* 49(1), 1-15, 1976.
- Henry CE, Scoville WB: Suppression-burst activity from isolated cerebral cortex in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 4(1), 1-22, 1952.
- Herrmann WM, McDonald RJ: A multidimensional test approach for the description of the CNS activity of drugs in human pharmacology. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 11(6), 247-265, 1978.
- Hjorth B: EEG analysis based on time domain properties. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 29(3), 306-310, 1970.
- Hjorth B: The physical significance of time domain descriptors in EEG analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 34(3), 321-325, 1973.
- Horovitz ZP, Babington RG: Differences in effects of sedatives, tranquilizers and neuroleptics on the electrical activity of the brain in animals and man. In: *Neuropsychopharmacology*, 94-100; Eds: Brill, H, Cole J, Deniker P, Hippins H, Bradley PB, Excerpta Medica Amsterdam, 1967.
- Hösli L, Hösli E, Zehntner C, Lehmann R, and Lutz TW: α - and β -adrenoceptors on cultured glial cells. In: *CNS Receptors - From Molecular Pharmacology to Behaviour*, 417-420; Eds: Mandel, P, De Fendis FV, Raven Press New York, 1983.
- Iadarola MJ, Fanelli RJ, McNamara JO, Wilson WA: Comparison of the effects of diphenylbarbituric acid, phenobarbital, pentobarbital and secobarbital on GABA-mediated inhibition and benzodiazepine binding. *J Pharmacol Exp Ther* 232(1), 127-133, 1985.
- Ingvar DH: Electrical activity of isolated cortex in the unanesthetized cat with intact brain stem. *Acta Physiol Scand* 33(2-3), 151-168, 1955.
- Itil TM: Elektroencephalographische Befunde zur Klassifikation neuro- und thymoleptischer Medikamente. *Med exp* 5, 347-363, 1961.

- Itil TM: Quantitative pharmaco-electroencephalography in assessing new anti-anxiety drugs. *Adv Neuropsychopharmacol* , 199-209, 1970.
- Itil TM, Polvan N, Hsu W: Clinical and EEG effects of GB-94, a "tetracyclic" antidepressant (EEG model in discovery of a new psychotropic drug). *Curr Ther Res Clin Exp* 14(7), 395-413, 1972.
- Itil TM: Effects of psychotropic drugs on qualitatively and quantitatively analyzed human EEG. In: *Principles of Psychopharmacology*, 261-277; Eds: Clark, WG, del Guidice J, Academic Press, Inc. New York, 1978.
- Itil TM, Soldatos C: Clinical neurophysiological properties of antidepressants. In: *Psychotropic Agents Part I*, 437-469; Eds: Hoffmeister, F, Stille G, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1980.
- Itil TM, Menon GN, Dreyfus JF, Bozak MM, Songar A, Lucademo F: Central effects and effective dose determination of suriclone (double blind, controlled, phase I safety and quantitative pharmaco-EEG study). *Drug Development Research* 4, 155-165, 1984.
- Iwata N, Mikuni N: EEG change in the conscious rat during immobility induced by psychological stress. *Psychopharmacology (Berl)* 71(2), 117-122, 1980.
- Jasper HH, Khan RT, Elliott KA: Amino acids released from the cerebral cortex in relation to its state of activation. *Science* 147, 1448-1449, 1965.
- Javoy F, Thierry AM, Kety SS, Glowinski J: The effect of amphetamine on the turnover of brain norepinephrine in normal and stressed rats. *Commun Behav Biol* 1a, 43-48, 1968.
- Jenner P, Marsden CD: The mode of action of sulpiride as an atypical antidepressant agent. *Adv Biochem Psychopharmacol* 32, 85-103, 1982.
- Kanai T, Szerb JC: Mesencephalic reticular activating system and cortical acetylcholine output. *Nature* 205, 80-82, 1965.
- Kobayashi H, Hashiguchi T, Ushiyama N: Postsynaptic modulation of excitatory process in sympathetic ganglia by cyclic AMP. *Nature* 271(5642), 268-270, 1978.
- König JFR and Klippel RA: *The rat brain: A stereotactic atlas of the forebrain and lower parts of the brainstem*. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1963.

- Kramis R, Vanderwolf CH, Bland BH: Two types of hippocampal rhythmical slow activity in both the rabbit and the rat: relations to behavior and effects of atropine, diethyl ether, urethane, and pentobarbital. *Exp Neurol* 49(1 Pt 1), 58-85, 1975.
- Krieglstein J, Rieger H, Schutz H: Comparative study on the activity of chlorpromazine and 7-hydroxychlorpromazine in the isolated perfused rat brain. *Biochem Pharmacol* 29(1), 63-67, 1980.
- Krnjevic K, Phillis JW: Ionophoretic studies of neurones in the mammalian cerebral cortex. *J Physiol* 165, 274-304, 1963.
- Kruk ZL and Pycock CJ: Neurotransmitters and drugs. Croom Helm, London and Canberra, 1983.
- Ladewig D: Abusus von Benzodiazepin-Tranquilizern. *Med Welt* 33(38), 1306-1309, 1982.
- Langer SZ, Arbilla S, and Kamal L: Autoregulation of noradrenaline and dopamine release through presynaptic receptors. In: Neurotransmitters and their receptors, 7-21; Eds: Littauer, UZ, Dudai Y, Silman I, Teichberg VI, Vogel Z, John Wiley and Sons, Ltd. New York, 1980.
- Laurian S, Le PK, Baumann P, Perey M, Gaillard JM: Relationship between plasma-levels of chlorpromazine and effects on EEG and evoked potentials in healthy volunteers. *Pharmacopsychiatria* 14(6), 199-204, 1981.
- Laux G: Zum Missbrauch von Benzodiazepin-Tranquilizern. In: Suchtgefahren in unserer Zeit, 93-98; Ed: Faust, V, 1983.
- Leder S, Pasniczek-Gogolowa Z: EEG alterations in the course of meprobamate treatment. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 11, 181, 1959.
- Leonard BE: Pharmacological properties of some "second generation" antidepressant drugs. *Neuropharmacology* 19(12), 1175-1183, 1980.
- Lerma J, Garcia-Austt E: Hippocampal theta rhythm during paradoxical sleep. Effects of afferent stimuli and phase relationships with phasic events. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 60(1), 46-54, 1985.
- Leung LS: Pharmacology of theta phase shift in the hippocampal CA1 region of freely moving rats. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 58(5), 457-466, 1984.
- Li CL: Synchronization of unit activity in the cerebral cortex. *Science* 129(3351), 783-784, 1959.

- Longo VG: Effects of scopolamine and atropine electroencephalographic and behavioral reactions due to hypothalamic stimulation. *J Pharmacol Exp Ther* 116(2), 198-208, 1956.
- Longo VG: Behavioral and electroencephalographic effects of atropine and related compounds. *Pharmacol Rev* 18(2), 965-996, 1966.
- Macadar AW, Chalupa LM, Lindsley DB: Differentiation of brain stem loci which affect hippocampal and neocortical electrical activity. *Exp Neurol* 43(3), 499-514, 1974.
- Mariotti M, Ongini E: Differential effects of benzodiazepines on EEG activity and hypnogenic mechanisms of the brain stem in cats. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 264(2), 203-219, 1983.
- Martin WR, Demaar EW, Unna KR: Chlorpromazine. I. The action of chlorpromazine and related phenothiazines on the EEG and its activation. *J Pharmacol Exp Ther* 122(3), 343-358, 1958.
- Mason ST: Noradrenaline and behaviour. *Trends in Neurosciences* 2, 82-84, 1979.
- Meltzer HY, So R, Miller RJ, Fang VS: Comparison of the effects of substituted benzamides and standard neuroleptics on the binding of 3H-spiroperidol in the rat pituitary and striatum with in vivo effects on rat prolactin secretion. *Life Sci* 25(7), 573-583, 1979.
- Mikuni N, Hara T, Iwata N: Effects of psychotropic agents in the conscious rat under psychological stress. *Jpn J Pharmacol* 32 Suppl 209P, 857-870, 1982.
- Mitchell SJ, Ranck JB, Jr.: Generation of theta rhythm in medial entorhinal cortex of freely moving rats. *Brain Res* 189(1), 49-66, 1980.
- Monmaur P: Phasic hippocampal activity during paradoxical sleep in the rat: selective suppression after diazepam administration. *Experientia* 37(3), 261-262, 1981.
- Moore KE, Carr LA, and Dominic JA: Functional significance of amphetamine-induced release of brain catecholamines. In: *Amphetamines and Related Compounds*, 371-384; Eds: Costa, E, Garattini S, Raven Press New York, 1970.
- Murayama S, Uemura H, Suzuki T: Effects of benzodiazepines on spinal reflexes in cats. *Jpn J Pharmacol* 22 Suppl 17, 79, 1972.

- Nakamura H, Shimizu M: Persistence of drug experience in rats formerly dependent on phenobarbital or meprobamate. *Neuropharmacology* 22(7), 923-926, 1983.
- Newman EA, Frambach DA, Odette LL: Control of extracellular potassium levels by retinal glial cell K⁺ siphoning. *Science* 225(4667), 1174-1175, 1984.
- Nicoll RA: Pentobarbital: differential postsynaptic actions on sympathetic ganglion cells. *Science* 199(4327), 451-452, 1978.
- Niemegeers CJ, Janssen PA: A systematic study of the pharmacological activities of dopamine antagonists. *Life Sci* 24(24), 2201-2216, 1979.
- Norton PR: The effects of drugs on barbiturate withdrawal convulsions in the rat. *J Pharm Pharmacol* 22(10), 763-766, 1970.
- Obrist WD: The electroencephalogram of normal aged adults. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 6(2), 235-244, 1954.
- O'Connor SE, Brown RA: The pharmacology of sulpiride--a dopamine receptor antagonist. *Gen Pharmacol* 13(3), 185-193, 1982.
- Orkand RK: Glial Cells. In: *Cellular Biology of Neurons*, 855-875; Ed: Kandel, ER, American Physiological Society Bethesda MD, 1977.
- Orkin LR, Bergman PS, Nathanson M: Effect of atropine, scopolamine and meperidine on man. *Anesthesiology* 17(1), 30-37, 1956.
- Paiva T, Lopes da Silva FH, Mollevanger W: Modulating systems of hippocampal EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 40(5), 470-480, 1976.
- Palkovits M: Topography of chemically identified neurons in the central nervous system: a review. *Acta Morphol Acad Sci Hung* 26(3-4), 211-290, 1978.
- Palkovits M: Topography of chemically identified neurons in the central nervous system: progress in 1977-1979. *Med Biol* 58(4), 188-227, 1980.
- Pazzagli A, Pepeu G: Amnesic properties of scopolamine and brain acetylcholine in the rat. *Int J Neuropharmacol* 4(5), 291-299, 1965.
- Petersen RC: Scopolamine induced learning failures in man. *Psychopharmacology (Berl)* 52(3), 283-289, 1977.

- Petsche H, Stumpf C, Gogolak G: The significance of the rabbit's septum as a relay station between the midbrain and the hippocampus. I. The control of hippocampus arousal activity by the septum cells. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 14, 202-211, 1962.
- Pfeiffer CC, Goldstein L, Murphree HB: Effects of parenteral administration of haloperidol and chlorpromazine in man. I. Normal subjects: quantitative EEG and subjective response. *J Clin Pharmacol J New Drugs* 8(2), 79-88, 1968.
- Phillis JW, DeLong RE: A purinergic component in the central actions of meprobamate. *Eur J Pharmacol* 101(3-4), 295-297, 1984.
- Pockberger H, Rappelsberger P, Petsche H: Penicillin-induced epileptic phenomena in the rabbit's neocortex I. The development of interictal spikes after epicortical application of penicillin. *Brain Res* 309(2), 247-260, 1984.
- Pögelt B, Roth N: Frequency and phase relationship between the EEG and rhythmic automated movements. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 42(2), 163-173, 1982.
- Polc P, Monnier M: An activating mechanism in the ponto-bulbar raphe system of the rabbit. *Brain Res* 22(1), 47-61, 1970.
- Polc P, Haefely W: Effects of two benzodiazepines, phenobarbitone, and baclofen on synaptic transmission in the cat cuneate nucleus. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 294(2), 121-131, 1976.
- Poschel BP, McCarthy DA, Chen G, Ensor CR: Pyrazapon (CI-683): a new antianxiety agent. *Psychopharmacologia* 35(3), 257-271, 1974.
- Proctor WR, Weakly JN: A comparison of the presynaptic and postsynaptic actions of pentobarbitone and phenobarbitone on the neuromuscular junction of the frog. *J Physiol* 258(1), 257-268, 1976.
- Puech AJ, Simon P, Boissier JR: Benzamides and classical neuroleptics: comparison of their actions using 6 apomorphine-induced effects. *Eur J Pharmacol* 50(4), 291-300, 1978.
- Purpura DP: Observations on the cortical mechanism of EEG activation accompanying behavioral arousal. *Science* 123(3201), 804, 1956.
- Randall LO, Schallek W, Heise GA, Keith EF, Bagdon RE: The psychosedative properties of methaminodiazepoxide. *J Pharmacol Exp Ther* 129, 163-171, 1960.

- Rappelsberger P, Pockberger H, Petsche H: The contribution of the cortical layers to the generation of the EEG: field potential and current source density analyses in the rabbit's visual cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 53(3), 254-269, 1982.
- Rastogi RB, Singhal RL, Lapierre YD: Effects of short- and long-term neuroleptic treatment on brain serotonin synthesis and turnover: focus on the serotonin hypothesis of schizophrenia. *Life Sci* 29(7), 735-741, 1981.
- Richter D, Crossland J: Variation in acetylcholine content of the brain with physiological state. *Am J Physiol* 159(2), 247-255, 1949.
- Rimbaud L, Passouant P, Cadilhac J: Participation de l'hippocampe dans la régulation des états de veille et de sommeil. *Rev Neurol (Paris)* 93(1), 303-308, 1955.
- Robinson TE: Hippocampal rhythmic slow activity (RSA; theta): a critical analysis of selected studies and discussion of possible species-differences. *Brain Res Rev* 2, 69-101, 1980.
- Saito M: Effects of psychotropic drugs on the human EEG based on analog frequency analysis. In: *Mod probl pharmacopsychiat* 117-130, Ed: Itil M, Karger, Basel, 1974.
- Saito M, Kita S, Kagono Y: Drug-induced EEG changes and the clinical effects of zimelidine. *Psychopharmacology Bulletin* 17(2), 96, 1981.
- Sakalis G, Curry SH, Mould GP, Lader MH: Physiologic and clinical effects of chlorpromazine and their relationship to plasma level. *Clin Pharmacol Ther* 13(6), 931-946, 1972.
- Saletu B: *Psychopharmaka, Gehirntätigkeit und Schlaf*. *Bibl Psychiat* 155, Karger, Basel, 1976.
- Saletu B, Grünberger J, Rajna P: Pharmaco-EEG profiles of antidepressants. Pharmacodynamic studies with fluvoxamine. *Br J Clin Pharmacol* 15 Suppl 3, 369S-383S, 1983.
- Sannita WG, Rapallino MV, Rodriguez G, Rosadini G: EEG effects and plasma concentrations of phenobarbital in volunteers. *Neuropharmacology* 19(9), 927-930, 1980.
- Sato H: Relationship between serum levels and fast EEG activities in rats by a single administration of phenobarbital. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 50(5-6), 509-514, 1980.

- Saunders DR, Paolino RM, Bousquet WF, Miya TS: Age-related responsiveness of the rat to drugs affecting the central nervous system. *Proc Soc Exp Biol Med* 147(3), 593-595, 1974.
- Schallek W, Johnson TC: Spectral density analysis of the effects of barbiturates and benzodiazepines on the electrocorticogram of the squirrel monkey. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 223(2), 301-310, 1976.
- Schenk GK, Filler W, Ranft W, Zerbin D: Double-blind comparisons of a selective serotonin reuptake inhibitor, zimelidine, and placebo on quantified EEG parameters and psychological variables. *Acta Psychiatr Scand* 63 Suppl 290, 303-313, 1981.
- Schildkraut JJ: The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 122(5), 509-522, 1965.
- Schwartz JH, Shkolnik LJ: The giant serotonergic neuron of *Aplysia*: a multi-targeted nerve cell. *J Neurosci* 1(6), 606-619, 1981.
- Schwarz E, Kielholz P, Hobi V, Goldberg L, Hofstetter M, Ladewig D: Changes in EEG, blood levels, mood scales and performance scores during long term treatment with diazepam, phenobarbital or placebo in patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 6(3), 249-263, 1982.
- Shagass C, ZIMA H, Sangowicz J: Effect of meprobamate in sustained high dosage on the electroencephalogram and sedation threshold. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 11(2), 275-283, 1959.
- Shopsin B, Cassano GB, and Conti L: An overview of new "second generation" antidepressant compounds: Research and treatment implications. In: *Antidepressants: Neurochemical, Behavioral, and Clinical Perspectives*, 219-251; Eds: Enna SJ, Malick JB, Richelson E, Raven Press New York, 1981.
- Shute CC, Lewis PR: Cholinesterase-containing systems of the brain of the rat. *Nature* 199(4899), 1160-1164, 1963.
- Sikes RW, DeFrance JF: Cingulate cortex response to electrical stimulation of the mediodorsal thalamic nucleus. *Exp Neurol* 89(2), 428-441, 1985.
- Snyder SH, Banerjee SP, Yamamura HI, Greenberg D: Drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. Phenothiazines, amphetamines and enzymes synthesizing psychotomimetic drugs aid schizophrenia research. *Science* 184(4143), 1243-1253, 1974.

- Soulairac A, Cahn J, Gottesmann C, Alano J: Neuropharmacological aspects of the action of hypnogenic substances on the central nervous system. In: Progress in brain research: Sleep mechanisms Vol 18, 194-220; Eds: Alert K, Bally C, Schade TP, Elsevier, Amsterdam, 1965.
- Spiegel K and Aebi H-J: Psychopharmakologie. Kohlhammer, Stuttgart-Berlin-Köln-Mainz, 1981.
- Stein J: The origin of delta waves in EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 11, 180, 1959.
- Steriade M, Sakai K, Jouvet M: Bulbo-thalamic neurons related to thalamocortical activation processes during paradoxical sleep. *Exp Brain Res* 54(3), 463-475, 1984.
- Stewart DJ, Mac Fabe DF, Vanderwolf CH: Cholinergic activation of the electrocorticogram: role of the substantia innominata and effects of atropine and quinuclidinyl benzilate. *Brain Res* 322(2), 219-232, 1984.
- Stille G: Zur Pharmakologie katatonigener Stoffe. *Arzneimittelforschung* 21(7), 997-1003, 1971.
- Storm-Mathisen J: Localization of transmitter candidates in the brain: The hippocampal formation as a model. *Prog Neurobiol* 8(2), 119-181, 1977.
- Struyker Bondier HAJ, Gielen W, Cools AR, Van Rossum JM: Pharmacological analysis of dopamine-induced inhibition and excitation of neurones in the snail *helix aspersa*. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 209, 324-331, 1974.
- Stumpf C: Drug action on the electrical activity of the hippocampus. *Int Rev Neurobiol* 8, 77-138, 1965.
- Tasaki I, Chang JJ: Electric response of glia cells in cat brain. *Science* 128(3333), 1209-1210, 1958.
- Tolonen U, Sulg IA: Comparison of quantitative EEG parameters from four different analysis techniques in evaluation of relationships between EEG and CBF in brain infarction. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 51(2), 177-185, 1981.
- Trabucchi M, Longoni R, Fresia P, Spano PF: Sulpiride: a study of the effects on dopamine receptors in rat neostriatum and limbic forebrain. *Life Sci* 17(10), 1551-1556, 1975.
- Trulson ME, Jacobs BL: Long-term amphetamine treatment decreases brain serotonin metabolism: implications for theories of schizophrenia. *Science* 205(4412), 1295-1297, 1979.

- Tyrer P, Marsden C: New antidepressant drugs: Is there anything new they tell us about depression. *Trends in Neurosciences* 8(10), 427-431, 1985.
- Tyrer P, Rutherford D, Huggett T: Benzodiazepine withdrawal symptoms and propranolol. *Lancet* 1(8219), 520-522, 1981.
- Valzelli L, Bernasconi S: Effects of n-(ethyl-2 pyrrolidinyl-methyl)-2-methoxy-5-sulfamoyl-benzamide (sulpyrid) on the central nervous system in rats and mice. *Psychopharmacologia* 26(3), 255-261, 1972.
- Vanderwolf CH: Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 26(4), 407-418, 1969.
- Vanderwolf CH: Neocortical and hippocampal activation relation to behavior: effects of atropine, eserine, phenothiazines, and amphetamine. *J Comp Physiol Psychol* 88(1), 300-323, 1975.
- Vanderwolf CH, Kramis R, and Robinson TE: Role of the cerebral cortex and ascending activating system in the control of behavior. In: *Handbook of Behavioral Neurobiology*, Plenum Press New York, 1978.
- Van Leeuwen WS, Bickford R, Brazier M, Cobb WA, Dondey M, Gastaut H, Gloor P, Henry CE, Hess R, Knott JR, Kugler J, Lairy GC, Loeb C, Magnus O, Daurella LO, Petsche H, Schwab R, Walter WG, Widén L: Proposal for an EEG terminology by the terminology committee of the international federation for electroencephalography and clinical neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 20, 293-320, 1966.
- Varon SS, Somjen GG: Neuron-glia interactions. *Neurosci Res Program Bull* 17(1), 1-239, 1979.
- Vertes RP: Brain stem generation of the hippocampal EEG. *Prog Neurobiol* 19(3), 159-186, 1982.
- Wangeman CP, Hawk MH: The effects of morphine, atropine and scopolamine on human subjects. *Anesthesiology* 3(1), 24-36, 1942.
- Whishaw IQ: Hippocampal electroencephalographic activity in the Mongolian gerbil during natural behaviours and wheel running and in the rat during wheel running and conditioned immobility. *Can J Psychol* 26(3), 219-239, 1972.
- White RP, Boyajy LD: Neuropharmacological comparison of atropine, scopolamine, banactazine, diphenhydramine and hydroxyzine. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 127, 260-273, 1960.

- Wikler A: Pharmacologic dissociation of behavior and EEG "sleep patterns" in dogs; morphine, n-allylnormorphine, and atropine. *Proc Soc Exp Biol Med* 79(2), 261-265, 1952.
- Willner P: The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology (Berl)* 83(1), 1-16, 1984.
- Wolf P, Haas HL: Effects of diazepines and barbiturates on hippocampal recurrent inhibition. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 299(3), 211-218, 1977.
- Wright JJ, Ihaka GR: A preliminary mathematical model for lateral hypothalamic regulation of electrocortical activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 52(2), 107-115, 1981.
- Yokota T, Fujimori B: Effects of brain-stem stimulation upon hippocampal electrical activity, somatomotor reflexes and autonomic functions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 16, 375-382, 1964.
- York DH: Possible dopaminergic pathway from substantia nigra to putamen. *Brain Res* 20(2), 233-249, 1970.

VII EIN PAAR WORTE DES DANKES

Weshalb wissenschaftliche Arbeiten immer in der unpersönlichen "Passiv-Form" abgefasst werden müssen, kann ich nicht erklären. Nachdem ich also immer sorgfältig auf die Wahrung der Form geachtet habe, bin ich froh, an dieser Stelle doch noch ein paar persönliche Worte äussern zu dürfen. Ich bedanke mich bei Herr Prof. W. Haefely für die Ermöglichung und Akzeptierung dieser Arbeit, bei Herr Dr. R. Scherschlicht für sein stilles, jedoch effektvolles Wirken aus dem Hintergrund und bei Frl. M. Lande für die Uebertragung meiner Gedanken in eine leserfreundlichere Darstellung. Des weiteren bedanke ich mich bei Herrn J.-P. Viloz für die Unterstützung in Sachen EDV sowohl theoretischer wie praktischer Art, bei Herrn Dr. L. Banken für die Hilfe auf dem Gebiet der Statistik, bei Herrn M. Witt und Frau U. Hittler-Zumbühl für die Zusammenarbeit im Labor und das "time sharing" am Computer, bei Herrn F. Schärer für die sorgfältige Pflege der Versuchstiere, bei Herrn S. Kollar und Fräulein I. Blaser für die Herstellung der histologischen Schnitte, beim Elektroniker- und Feinmechanikerteam für die infrastrukturelle Hilfeleistung und bei Herrn Ch. Robert für die Hilfe bei der Anfertigung von Computergraphiken. In den Dank einschliessen möchte ich auch meine beiden Mitstreiter, Herrn Dr. A. Ritter und Herrn Dr. M. Pozza, sowie all jene Ungenannten, die dazu beigetragen haben, dass auch das Umfeld stimmte.