

1710/81 (10)

Sonderdruck aus

EEG EMG

Zeitschrift für Elektroenzephalographie
Elektromyographie
und verwandte Gebiete

Herausgegeben von:

H. Caspers, Münster
R. Hess, Zürich
J. Kugler, München
H. Petsche, Wien
A. Struppner, München

Schriftleitung:

St. Kubicki, Berlin
E.-J. Speckmann, Münster

Beirat:

G. S. Barolin, Rankweil/Vlg.
D. Bente, Berlin
H. Doose, Kiel
G. Dumermuth, Zürich
H. Gänshirt, Heidelberg
M. Haider, Wien
H. C. Hopf, Mainz
E. Kazner, Berlin
H. Kunkel, Hannover
K. Lowitzsch, Mainz
C. H. Lücking, München
E. Niedermeyer, Baltimore
H. Penin, Bonn
H. F. R. Prechtl, Groningen
O. Scheffner, Heidelberg
E. Scherzer, Wien
C. H. Stumpf, Wien

Z. EEG-EMG 12 (1981) 212-215
© Georg Thieme Verlag Stuttgart • New York

**Die Wirkung von Kryptopyrrol auf das Gehirn der Katze:
eine quantitative EEG-Analyse**

I. Somogyi, I. Huszák, I. Durkó, T. Járdánházy

Abteilung für Neurologie und Psychiatrie der Medizinischen Universität Szeged

Die Wirkung von Kryptopyrrol auf das Gehirn der Katze: eine quantitative EEG-Analyse

I. Somogyi, I. Huszák, I. Durkó, T. Járdánházy

Abteilung für Neurologie und Psychiatrie der Medizinischen Universität Szeged

The effect of Kryptopyrrole on the brain-activity of cats: A quantitative EEG-analysis

Continuing earlier investigation Z. EEG-EMG, 1976, 7, 151-156 the authors have studied the electrical activity of the cortex and subcortical regions elicited by stimulating mesencephalic reticular formation, after injection i.p. of Kryptopyrrole. The changes of activity was tape recorded and subjected to an off-line computer analysis with the method of Fast Fourier. Power spectral densities as well as auto and cross corelograms were calculated.

The threshold for desynchronisation following stimulation shows a characteristic form due to the effect of Kryptopyrrole: after temporary decrease there is a marked increase. After stimulation the effect on subcortical structures is strikingly different from that of the cortex.

Zusammenfassung

In früheren Untersuchungen (12) beschrieben die Autoren die elektrische Aktivität kortikaler und subkortikaler Regionen nach Reizung der mesenzephalen Retikularis und nach intraperitonealer Gabe von Kryptopyrrol. Die Änderungen der Aktivität wurde auf Band registriert und off line mittels FFT analysiert. Es wurden sowohl die Leistungsdichten als auch Kreuzkorrelationen berechnet.

Die Desynchronisationsschwelle nach Reizung zeigt eine charakteristische Form unter Kryptopyrrol: nach zeitweiligem Abfall steigt sie deutlich an. Nach der Reizung ist die Wirkung auf subkortikale Reizung der kortikalen strikt entgegengesetzt.

Key-Words: EEG – Quantitative analysis – Kryptopyrrole – Cats

Die mit Kryptopyrrol und dessen Oxydationsprodukten 5-Hydroxykryptopyrrol-laktam und 5-Hydroxy-hemopyrrol-laktam, das mit dem *Mauve factor* identisch ist (10), durchgeführten neueren elektrophysiologischen und neurophysiologischen Untersuchungen brachten neue interessante Daten über diese Gruppe der alkylierten Pyrrole, denn das 5-Hydroxy-3,5-dimethyl-4-äthyl-4-pyrroline-2-one verfügt über eine erhebliche hypnotische und hypotherme Wirkung (14).

In den Mäuse- und Rattenversuchen von Beaton (1) zeigte die verhaltensaktive Wirkung unter Kryptopyrrol eine starke Dosisabhängigkeit. Nach Gorschein (8, 9) hemmen Kryptopyrrol, Hydroxykryptopyrrol-laktam und Hydroxyhemopyrrol-laktam infolge ihrer lokalanästhetischen Wirkung das Leitvermögen des N. ischiadicus. Eine ebenfalls große individuelle Dosisabhängigkeit zeigen die Substanzen bei der

Hemmung der elektrisch ausgelösten Kontraktion des Meerschweinchenileums.

In unseren früheren Untersuchungen an Katzen (12) kamen wir zu dem Ergebnis, daß nach intraperitonealer Verabreichung von Kryptopyrrol beträchtliche bioelektrische Veränderungen in den hippocampalen und amygdalen Ableitungen zu beobachten waren. Die Veränderungen verliefen in zwei Phasen: zunächst trat eine mit Exzitation verbundene Verhaltensänderung ein, die von einer langanhaltenden verhaltensinhibitorischen Periode gefolgt war. In der vorliegenden Arbeit suchten wir nach einer Antwort auf die Frage, in welchem Grade die Fouriersche Analyse die Ergebnisse unserer früheren Untersuchungen (Frequenzanalyse und integratorische Aufarbeitung) präzisiert werden kann, ob ein wesentlicher Unterschied in der Veränderung der kortikalen und hippocampalen Aktivität auf Schallreizung bzw. auf elektrische Stimulation der Formatio reticularis besteht.

Methodik

Verwandt wurden 20 Katzen beiderlei Geschlechts im Gewicht von 2-2,8 kg, denen 30-40 Tage vor Versuchsbeginn nach Angaben des Jasper-Marshan-Atlas rostfreie Tiefelektroden in Hippocampus anterior, Amygdala, Thalamus ventralis anterior, Caput nuclei caudati und Formatio reticularis implantiert worden waren. Die Elektrodengröße und die Beschreibung der Koordinaten entsprechen denen in früheren Mitteilungen (12).

Die Lage der Elektroden wurde anhand von Röntgenaufnahmen und auch histologisch kontrolliert.

Vor Beginn des Versuchs erfolgte parallel zur EEG-Registrierung halbstündlich auch eine analoge Aufzeichnung von der retikulären Aktivität nach der elektrischen Reizung von etwa 60-70 Sekunden Dauer. Die erste Aufzeichnung erfolgte vor der Applikation von Kryptopyrrol, die weiteren alle 30 Minuten, maximal bis zu viereinhalb Stunden. Die Kryptopyrrol-dosis betrug 60 mg/kg intraperitoneal. Die Zubereitung der Kryptopyrrolösung fand auf die gleiche Weise statt, wie früher beschrieben (22).

Die Parameter der elektrischen Reizung der Formatio reticularis waren 200 Hz, 1 ms, 4-6 Volt von Spitze zu Spitze. Die Reizung erfolgte mittels elektronischem Universalstimulator DISA, Typ 13 GO 4. Gleichzeitig mit der analogen Tonbandaufnahme wurde die Bioaktivität mit einem Tintenschreiber registriert, um für die Analyse artefaktfreie Phasen auswählen zu können.

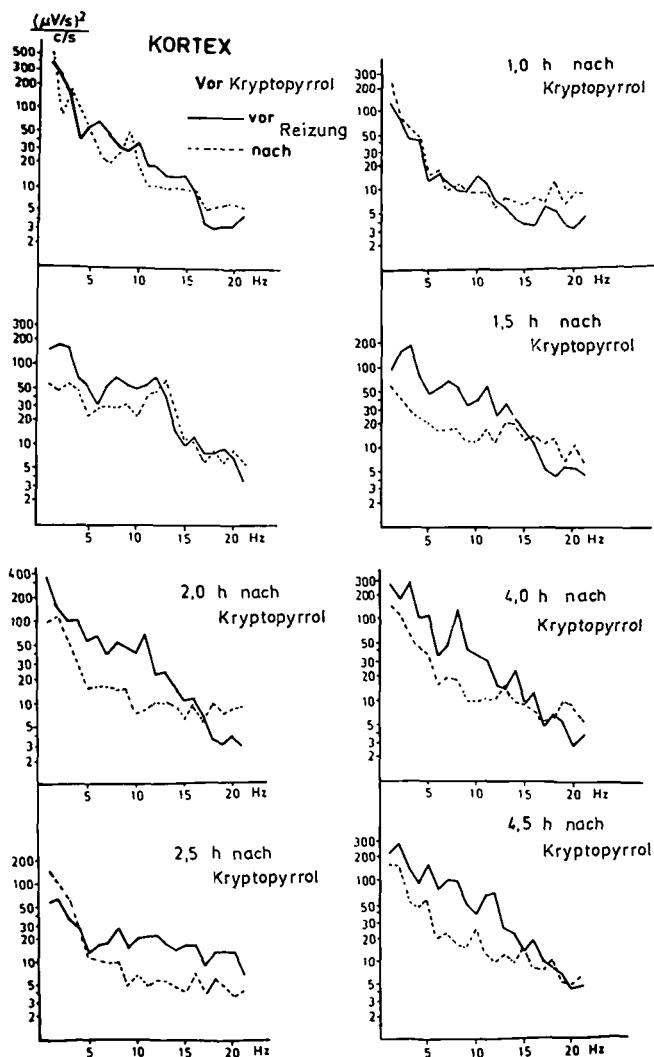


Abb. 1 Die Abbildung zeigt das sukzessive Nachlassen der reizbedingten Fazilitation nach Verabreichung von Kryptopyrrol.

Kalibriert wurde das gesamte Registriersystem mit einem 14 Hz-Sinusgenerator bei 50 μV . Die Aufarbeitung der Bioaktivität erfolgte über einen Rechner Typ CII 10,0–10 nach der off line-analogen digitalen Konversion der artefaktfreien Abschnitte. Die 4 x 5 Sekundenabschnitte der Aktivität vor und nach der Reizung wurde mittels FFT verarbeitet. Wir erhielten dabei Leistungsdichtespektren mit 0,2 Hz Auflösung. Die Leistungsspektren wurden pro 1 Hz summiert und die zur gleichen Frequenz gehörenden Leistungswerte gemittelt.

Ergebnisse

Die nach Kryptopyrrol-Applikation eintretenden kortikalen Änderungen der Aktivität sind in der Abb. 1 dargestellt: die Logarithmen der Leistungen auf der Ordinate, die Frequenz linear auf der Abszisse. Auffallend ist, daß die nach der Reizung auftretende α -Aktivierung nach der Kryptopyrrol-Gabe langsam wieder abflaut. Nach der Reizung ist vor allem in

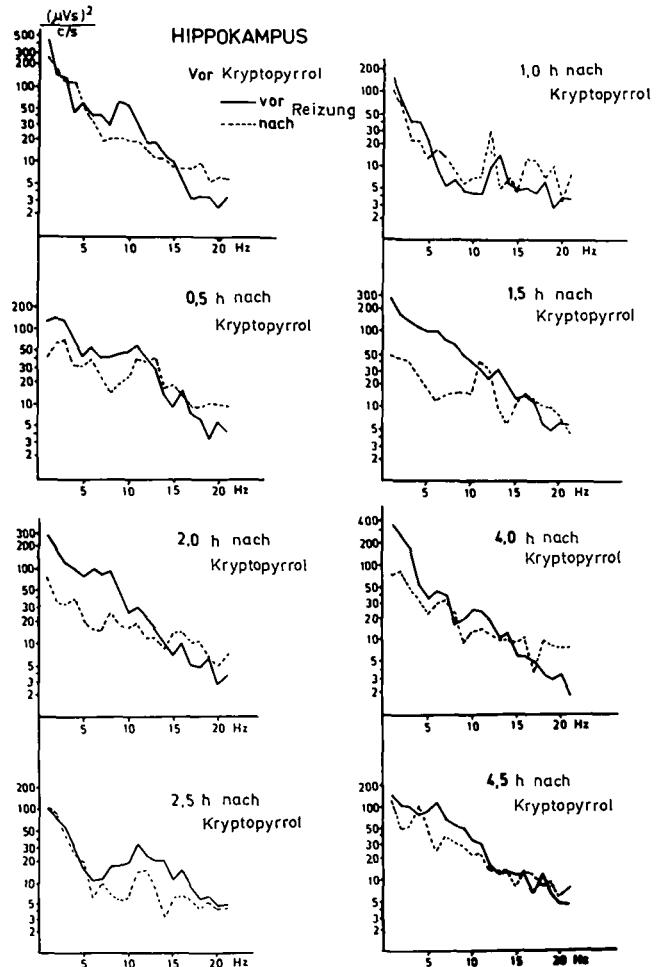


Abb. 2 Eine Stunde nach Gabe von Kryptopyrrol ist im α -Spektrum, wie später auch in den anderen Spektren, nach der Reizung eine Fazilitation zu beobachten.

den langsameren Frequenzbereichen ein stärkerer Leistungsabfall zu verzeichnen.

Die Abb. 2 veranschaulicht die elektrische Änderung der Aktivität des Hippokampus. Vor der Gabe von Kryptopyrrol sieht man, daß im Verhältnis zum Ausgangswert nach der Reizung im α -Bereich eine Reduktion einsetzt. Nach der Verabreichung von Kryptopyrrol war dagegen im α -Bereich nach der Reizung eine Leistungsvermehrung zu beobachten, die etwa drei bis dreieinhalb Stunden anhielt. Später war die Leistungszunahme auch in anderen Frequenzbereichen wahrnehmbar.

Um die Resultate mit den früheren, mittels analoger Frequenzanalyse erhaltenen Ergebnissen vergleichen zu können, haben wir die Leistungswerte der Durchschnittsspektren in den herkömmlichen δ -, ϑ -, α - und β -Bereichen integriert. Diese Ergebnisse sind in der Abb. 3 dargestellt, und zwar die Leistungen auf der Ordinate, die Zeit auf der Abszisse.

Der wesentlichste Unterschied ist in der δ -Aktivität von

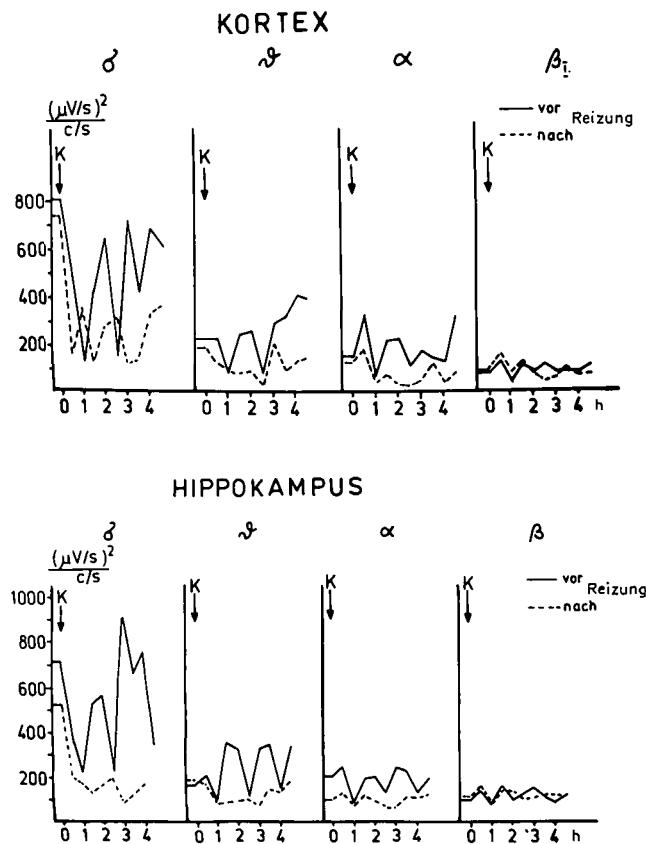
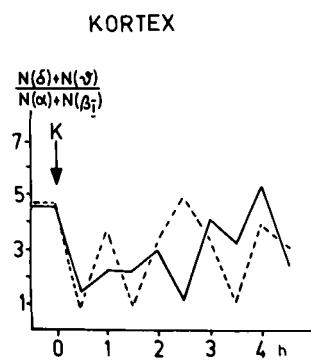


Abb. 3 Hochgradige Oszillation der δ -Power, deren Werte im Kortex vor der Reizung entgegengesetzt ablaufen als nach der Reizung.

KORTEX



HIPPOKAMPUS

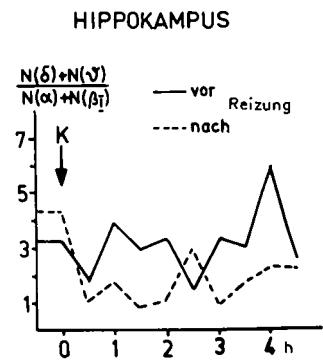


Abb. 4 Beim Vergleich der Aktivierung von Kortex und Hippokampus wird deutlich, daß im Hippokampus nur nach zweieinhalb Stunden eine entgegengesetzte Tendenz der Werte vor und nach Reizung sichtbar wird.

Diskussion

In früheren Untersuchungen (12) hatten wir die Wirkung des Kryptopyrrols auf das Katzenhirn in Verbindung mit Verbalstimulation studiert. Das eine Ziel der vorliegenden Versuchsreihe war, mit Hilfe von Tiefenelektroden in der Formatio reticularis mesencephali Beobachtungen bei direkter bipolarer Reizung anzustellen und die dabei erhaltenen Ergebnisse mit den früher registrierten zu vergleichen. Es zeigte sich, daß auch nach elektrischer Reizung der Formatio reticularis selbst die gleichen Erscheinungen zu beobachten sind, nämlich entgegengesetzte Reizantworten im Kortex und in einigen subkortikalen Regionen, z.B. Hippokampus und Amygdala.

Das andere Ziel der Untersuchungen war die analoge Tonbandaufzeichnung und anschließende Berechnung der Leistungsdichten mit der FFT.

Die Ergebnisse bekräftigen im wesentlichen unsere früheren Befunde, daß nämlich nach intraperitonealer Gabe von Kryptopyrrol die kortikalen bzw. subkortikalen Regionen auf

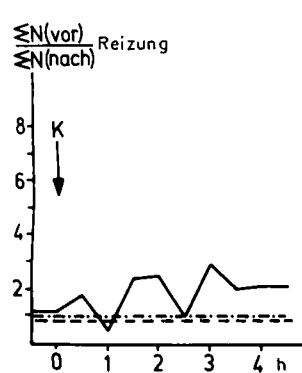
Kortex und Hippokampus zu beobachten. Hier ist im Kortex ein und zweieinhalb Stunden nach der Gabe von Kryptopyrrol die Ausgangsleistung größer als die nach Reizung. Im Hippokampus sind die Leistungen nach der Reizung stets kleiner. Deutlich ist ferner auch eine Oszillation der Leistungswerte zu beobachten. Ein im wesentlichen ähnliches Phänomen zeigt auch die Abb. 4, wo die Gestaltung der Quotienten der δ -θ-α-β-Leistung dargestellt ist.

Während für die Rinde die entgegengesetzte Periodizität der Quotienten der Aktivität vor und nach der Reizung als typisch gelten kann, ist im Hippokampus eine entgegengesetzte Tendenz nur bei dem Wert von zweieinhalb Stunden nach der Applikation von Kryptopyrrol zu beobachten.

Die Gestaltung der Quotienten der zu einem Spektrum gehörigen Gesamtleistung vor und nach der Reizung veranschaulicht die Abbildung 5; der Wert unter der doppelt gestrichelten Linie bedeutet den Anstieg der Gesamtleistung nach der Stimulation.

Hier zeigt sich, daß im Kortex nach Reizung die Zunahme der absoluten Leistung auch ein bis zweieinhalb Stunden nach der Gabe von Kryptopyrrol vorkommt, im Hippokampus dagegen nicht. Am auffallendsten ist beidemal die Periodizität nach der Applikation von Kryptopyrrol, die im Kortex nachläßt, im Hippokampus aber immer größer wird.

KORTEX



HIPPOKAMPUS

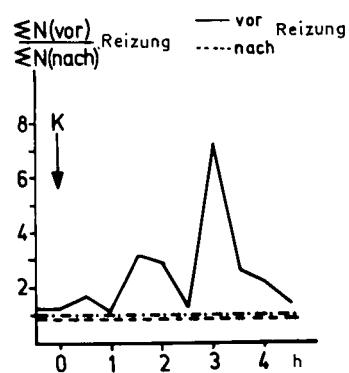


Abb. 5 Beachtenswert ist, daß im Kortex das Überschreiten der gestrichelten Linie (d.h. die Vergrößerung der Leistung nach Stimulation) bei ein und zweieinhalb Stunden zu beobachten ist; das bleibt im Hippokampus aus, dafür wird die Oszillation ständig größer.

elektrische Reizung hin die gleichen entgegengesetzten Reizantworten gaben, wie bei der Verbalreizung. Ferner war anhand der Fourier-Analyse nach Applikation von Kryptopyrrol eine ähnliche periodische Leistungsschwankung der elektrischen Aktivität der verschiedenen zerebralen Strukturen festzustellen. Es fand sich ein periodischer Wechsel der Quotienten der Gesamtleistung vor und nach der Reizung, die im Kortex eine Oszillation mit kleiner werdender und im Hippokampus größer werdender Amplitude zeigte. Diese Veränderungen standen im Einklang mit den Verhaltensänderungen der Tiere in Richtung auf eine Exzitation bzw. Inhibition: Auch diese Daten bekräftigen die schon früher beschriebene *verhaltensaktive* Wirksamkeit des Kryptopyrrols vom biphasischen Charakter.

Erwähnenswert ist noch die Beobachtung des abweichenden Verhaltens der α -Aktivierung. Während nach der Verabreichung von Kryptopyrrol die auf die elektrische Stimulation folgende α -Aktivierung in der Rinde allmählich nachließ, war im Hippokampus ein allmählicher Anstieg der α -Leistung festzustellen.

Die Bewertung des neurophysiologischen Effektes von Kryptopyrrol, Hydroxykryptopyrrollaktam und Hydroxyhemopyrrollaktam, d.h. des *Mauve factor* ist unter anderem auch durch den Umstand erschwert, daß alle drei Mittel schnell-wirksame porphyrogene Agenzen sind (2–6,9). Nach Mar-

cus und Mitarb. (11) verursachten bei der experimentellen Porphyrie von Ratten die vermehrten Präkursoren (Delta-Aminolävulinsäure und Porphobilogen) keine wesentlichen Abweichungen im EEG.

In den vergangenen Jahren hat die frühere Erkenntnis, wonach bei hepatischen Porphyrien mit dem *Mauve factor* als pathologischem Stoffwechselprodukt gerechnet werden muß, eine Bekräftigung erfahren. Graham und Mitarb. (7) haben in allen Phasen (der akuten, latenten und Remissionsphase) der akuten intermittierenden Porphyrie HPL im Urin gemessen. Tatsache ist, daß zwischen den in Tierversuchen angewandten, in vitro aktiven Konzentrationen und den bei *Mauve factor*-entleerenden in vivo gemessenen Konzentrationen Abweichungen von ein bis zwei Größenordnungen bestehen und die Reihenfolge bezüglich der Aktivität Kryptopyrrol, Hydroxykryptopyrrollaktam und Hydroxyhemopyrrollaktam lautet. Trotzdem ist heute die Frage noch nicht entschieden, inwiefern das Hydroxyhemopyrrollaktam für die bei den hepatischen Porphyrien zutage tretenden peripheren neurologischen Manifestationen verantwortlich zu machen ist und ob von einem direkten oder indirekten Wirkungsmechanismus die Rede ist. Zwecks weiterer Datenerhebung haben wir Untersuchungen über die Wirkung des Hydroxyhemopyrrolslaktams mit der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Technik in Angriff genommen.

Literatur

- 1 Beaton, J.M., H. Osmond: An analysis of the effects of 2,4-di-methyl-3-ethylpyrrole (Kryptopyrrole) on rat behavior and mouse electroencephalogram (EEG). Abstr. 11th C.I.N.P. Congress, Vienna 1978, S. 115
 - 2 Brodie, M.J., D.J.M. Graham, G.G. Thompson, M.R. Moore, A. Goldberg: The porphyrinogenic effects of kryptopyrrole in the rat and the occurrence of urinary kryptopyrrole in human hereditary hepatic porphyria. Clin. Sci. Mol. Med. 50 (1976) 431–434
 - 3 Durkó, I., I. Berek, I. Huszák: Effects of kryptopyrrole on Porphyrin Synthesis in *Bacillus subtilis* 168. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 356 (1975) 1679–1684
 - 4 Durkó, I., I. Somogyi, A. Juhász, T. Járdánházy, Z. Janka, A. Szuss: Kryptopyrrole and its oxidation products, hemopyrrole-lactam, as porphyrinogenic agents. Abstr. XIth I.U.B. Congress, Toronto (1979)
 - 5 Graham, D.J.M., G.G. Thompson, M.R. Moore, M.J. Brodie, A. Goldberg: The Effect of 4-ethyl-5-hydroxy-3,5 dimethyl- Δ^3 -pyrrolin-2 one on Haem Metabolism in the Rat. Biochem. Soc. Transactions. 570th Meeting Cardiff. (1977) 1468–1470
 - 6 Graham, D.J.M., G.G. Thompson, M.R. Moore, A. Goldberg: The effects of Selected Monopyrroles on Various Aspects of Heme Biosynthesis and Degradation in the Rat. Arch. Biochem. Biophys. 197 (1979) 132–138
 - 7 Graham, D.J.M., M.J. Brodie, K.E.L. McColl, M.R. Moore: Quantitation of 3-ethyl-5 hydroxy-4,5 dimethyl- Δ^3 -pyrrolin-2 one in the urine of patients with acute intermittent porphyria. Europ. J. clin. Invest. 9 (1979) 49–53
 - 8 Gorchein, A., A.T. Rogers: The „mauve-factor“ of schizophrenia and porphyria, 5-hydroxyhaemopyrrole lactam, has low pharmacological potency on guinea-pig ileum, Experientia 35 (1979) 1078–1079
 - 9 Gorchein, A., L.D. Mitchel, A.T. Rogers: Pharmacological Properties of Kryptopyrrole and its oxidation products on isolated sciatic nerve of rat and on guinea-pig ileum. Br. J. Pharmac. 65 (1979) 23–27
 - 10 Irvine, D.G.: Autotransfer chromatography in the characterization of Pyrroles. J. Chromatog. 123 (1976) 69–78
 - 11 Marcus, R.J., L. Wetterberg, A. Yuwiler, W.D. Winters: Electroencephalographic and Behavioral effects of experimental porphyria in the rat. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 29 (1970) 602–607
 - 12 Somogyi, I., I. Huszák, I. Durkó: Quantitative EEG-Untersuchungen über die Wirkung von Kryptopyrrol auf das Gehirn der Katzen. Z. EEG-EMG 7 (1976) 151–156
 - 13 Somogyi, I., I. Huszák, I. Durkó, T. Járdánházy: Further experiments on the effects of cryptopyrrole on the brains of cats using quantitative EEG Analysis. Abstr. IXth Int. Congr. Electroenceph. clin. Neurophysiol. Amsterdam, 1977, S. 521
 - 14 Wetterberg, L.: Pharmacological and toxic effects of Kryptopyrrol in mice. Uppsala J. med. Sci. 78 (1973) 78–80
-
1. Somogyi, I., Huszák, I. Durkó, T. Járdánházy: Die Wirkung von Kryptopyrrol auf das Gehirn der Katze: eine quantitative EEG-Analyse. Z. EEG-EMG 12 (1981) 212–215

Anschrift

Dr. I. Somogyi, Abteilung für Neurologie und Psychiatrie der Medizinischen Universität, H-6701 Szeged