

Aus dem Pharmakologischen Laboratorium der SANDOZ AG, Basel

Beitrag zur zentralen Wirkung von LSD: Versuche über die Lokalisation von LSD-Effekten¹

Von K. Neuhold, M. Taeschler und A. Cerletti

Eingegangen am 24. November 1956

(5 Abbildungen)

Das d-Lysergsäurediäthylamid oder LSD [1] bewirkt beim Menschen in äußerst kleinen Dosen charakteristische Störungen der Psyche und des Intellektes, wie aus zahlreichen klinischen Untersuchungen hervorgeht (Literaturübersicht bei [2]). Im Tierversuch sind derartige Wirkungen nicht unmittelbar erfaßbar. Demgegenüber können aber eine Vielzahl anderer typischer Effekte beobachtet werden: Neben der serotoninhemmenden LSD-Wirkung fallen im Tierexperiment vor allem vegetative Erscheinungen auf, die im Sinne einer zentralen Sympathikuserregung gedeutet werden können [3]. Auf einen zentralen Angriffspunkt von LSD wurde insbesondere deswegen geschlossen, weil der pyretogene und hyperglykämische LSD-Effekt beim Kaninchen durch Hypnotica und Ganglienblocker verhindert werden kann [3, 4, 5]. Zur Ergänzung dieser pharmakodynamischen Beweisführung soll in der vorliegenden Arbeit versucht werden, mit der Methode der stufenweisen Abtragung verschiedener Gehirnteile gewisse LSD-Effekte bezüglich ihres Angriffspunktes noch weiter zu lokalisieren. Als Wirkungskriterium verwendeten wir die Beeinflussung der Körpertemperatur und der Spontanmotorik durch LSD. Insbesondere stellte sich die Frage, ob bei diesen Wirkungen ein primär corticaler oder subcorticaler Angriffspunkt vorliegt.

Methode

Die Decortication wurde beim Kaninchen nach der von Morita [6] angegebenen Methode durchgeführt, wobei lediglich die Art der Narkose geändert wurde. Durch die Verwendung von Barbituraten (Numal oder Dial) an Stelle des Äthers konnte der Nachschlaf verlängert und damit das Auftreten von Nachblutungen erheblich vermindert werden. Da decortizierte Tiere keine Nahrung zu sich nehmen, erhielten die Kaninchen in diesen Versuchen täglich 30 ml 5%ige Glucoselösung per os. Um die Nachteile einer länger dauernden Unterernährung zu vermeiden, wurden die Tiere schon 2 bis 4 Tage nach der Operation in den Versuch genommen. Zu diesem Zeitpunkt waren die Folgen der Narkose und des operativen Eingriffes auf das Allgemeinbefinden größtenteils abgeklungen.

Für die Decortication der Mäuse wurde eine eigene Methode entwickelt, die an anderer Stelle im Detail beschrieben werden soll [7].

¹ Herrn Prof. Dr. H. F. Häusler zum 60. Geburtstag gewidmet.

Zur gleichzeitigen Exstirpation von Groß- und Zwischenhirn wurden die Kaninchen zuerst decortiziert, und dann wurde gleich anschließend die Zwischenhirnpartie abgetragen. Als Grenze galt das rostrale Ende der vorderen Vierhügel und das caudale Ende des Corpus mamillare. Die Decerebrierung der Kaninchen, d. h. die Ausschaltung von Groß-, Zwischen- und Mittelhirn, wurde nach der von *Burn* [8] für die Katze angegebenen Methode durchgeführt.

Die Rectaltemperatur wurde thermoelektrisch gemessen. Die Bestimmung der Spontanaktivität der Kaninchen erfolgte qualitativ in einem Zitterkäfig, dessen Boden frei auf einem Ballon auflag. Bewegungen der Versuchstiere bewirkten somit Druckschwankungen im Ballon, die mittels einer Marey-Kapsel auf einem Rußkymographion registriert wurden. Die motorische Bewegung der Mäuse wurde quantitativ in Zitterkäfigen bestimmt, denen das von *Aschoff* [9] beschriebene Funktionsprinzip zugrunde lag.

Resultate

1. Versuche an decortizierten Tieren

Bei decortizierten Kaninchen steigt die Temperatur nach intravenöser Verabreichung von LSD langsam an und erreicht nach ca. 1½ Stunden den Maximalwert (Abb. 1). Wie Tabelle 1 zeigt, stimmt dieser pyretogene LSD-Effekt quantitativ mit demjenigen beim Normaltier völlig überein. Da die temperatursteigernde Wirkung von LSD durch die Decortication nicht verändert wird, kann somit angenommen werden, daß LSD diese Wirkung über die temperaturregulierenden Substrate des Stammhirns ausübt. Die nicht nur anatomische, sondern auch funktionelle Intaktheit des letzteren geht weiterhin daraus hervor, daß auch ein temperatursenkendes Pharmakon mit zentralem Angriffspunkt, wie z. B. Chlorpromazin, bei den decortizierten Kaninchen seine normale Wirkung entfaltet. Es stellte sich in der Folge die

Frage, ob ein weiterer LSD-Effekt, nämlich die motorische Erregung, ebenfalls rein subcortical bedingt und daher von der Decortication unbeeinflusst ist. Wie die Abb. 2 veranschaulicht, zeigt sich die erregende LSD-Wirkung nach Decortication nicht wesentlich verändert, da 0,005 mg/kg LSD intravenös beim decortizierten Kaninchen eine gleich starke Aktivitätssteigerung wie beim Normaltier bewirken.

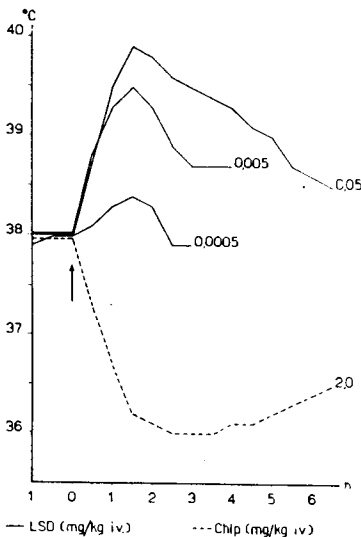


Abb. 1. Zeitlicher Ablauf der Änderung der Rectaltemperatur bei decortizierten Kaninchen nach i.v. Injektion von LSD und Chlorpromazin. Dargestellt sind Mittelwerte von je 4-6 Tieren.

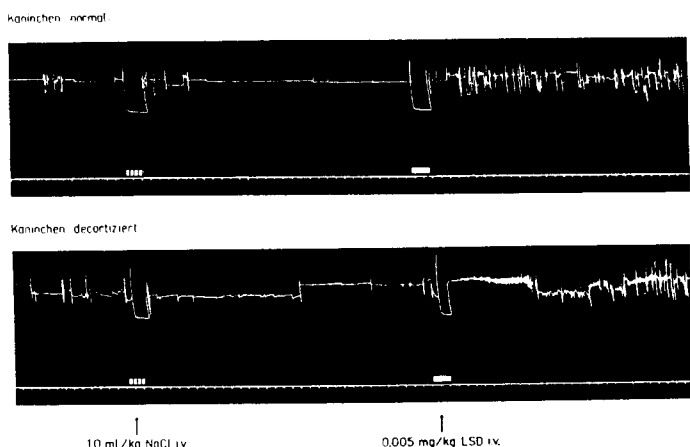


Abb. 2. Wirkung von LSD auf die spontane Aktivität eines normalen (oben) und eines decortizierten (unten) Kaninchens.

Ein analoger Befund wurde auch bei Mäusen erhalten. Bei normalen Mäusen bewirken 2 mg/kg LSD subcutan eine geringe, aber regelmäßig auftretende Erregungssteigerung, die im Mittel etwa eine Stunde anhält. Eine gleiche Dosis LSD führt auch bei decortizierten Mäusen zu verstärkter motorischer Aktivität. Wie Abb. 3 illustriert, ist diese durch LSD ausgelöste Erregungssteigerung sogar größer als bei Normaltieren, während die Spontanaktivität der decortizierten Tiere sich als stark herabgesetzt erweist. Zur Analyse dieses Befundes wurden Versuche mit halbseitig (rechts)

Tabelle 1

Dosis mg/kg i.v.	LSD			Chlp. 2,0	Kontrolle
	0,0005	0,005	0,05		
normal	+ 0,5°	+ 1,1°	+ 1,9°	— 2,2°	0
decortiziert	+ 0,4°	+ 1,5°	+ 1,9°	— 2,0°	0
ohne Groß- und Zwischen- hirn	—	—	+ 0,35°	— 0,08°	+ 0,01°
decerebriert	—	—	+ 0,13°	— 0,03°	+ 0,05°

Änderung der Rectaltemperatur bei normalen, decortizierten, groß- und zwischenhirnlosen sowie decerebrierten Kaninchen durch i.v. Injektion von LSD und Chlorpromazin (Chlp.). Die Kontrollen wurden mit entsprechenden Mengen steriler physiologischer Kochsalzlösung injiziert. Die erhaltenen Daten sind Mittelwerte aus je 4–6 Versuchen pro Dosis für die decortizierten Tiere und je 11 Versuchen für die groß- und zwischenhirnlosen bzw. decerebrierten Tiere. Bei letzteren sind die angeführten Werte die maximalen, nach der Injektion beobachteten Änderungen des spontanen Temperaturabfalls.

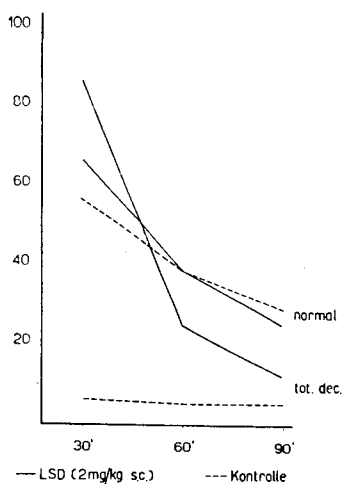


Abb. 3. Wirkung von 2 mg/kg LSD s.c. auf die Motorik normaler (36 Tiere) und decortizierter (24 Tiere) Mäuse (—). Entsprechend gleich große Zahlen von Kontrolltieren erhielten sterile physiol. Kochsalzlösung injiziert (- - -). Auf der Abszisse sind die Versuchsperioden (je 30 Min.), auf der Ordinate die in diesen Zeiträumen erhaltenen arbiträren Einheiten der Bewegungsgröße aufgetragen. Die Injektion erfolgte 5 Min. vor Beginn des Versuches.

decortizierten sowie mit scheinoperierten Mäusen, bei welchen Schädeldach und Dura, nicht aber der Cortex entfernt worden waren, durchgeführt. Während die halbseitig decortizierten Tiere eine gleich stark verminderte Spontanaktivität zeigen wie die totaldecortizierten Mäuse, ist die Schein-

operation diesbezüglich weniger wirksam. Bei beiden Gruppen löst LSD jedoch eine starke motorische Erregung aus, deren Maximum etwa dem LSD-Effekt bei Normaltieren gleichkommt (Abb. 4). Offenbar läßt die geringe Spontanaktivität der operierten Tiere die erregende LSD-Wirkung relativ stärker in Erscheinung treten. Für einen quantitativen Vergleich der Wirkung wären demzufolge weniger diese relativen Werte maßgebend als vielmehr die absoluten Maxima. Dies geht besonders aus den in Abb. 5 wiedergegebenen Versuchen an rechtsseitig decortizierten Tieren hervor. Drei Tage nach dem operativen Eingriff ist die Spontanaktivität dieser Tiere gering, erreicht aber 19 Tage nach der halbseitigen Decortikation einen Normalwert. Infolge der niedrigen Ausgangslage erscheint die erregende LSD-Wirkung darum kurz nach der Operation ebenfalls relativ verstärkt, während das später nicht mehr der Fall ist. Da totaldecortizierte Tiere keine Nahrung aufnehmen und künstliche Ernährung mit der Sonde infolge der Operationswunde technisch nur schwer durchführbar ist, lassen sich die Versuche nur innerhalb weniger Tage nach der Operation durchführen, und eine eventuelle Rückkehr der Spontanmotilität kann nicht abgewartet werden. Bezüglich des quantitativen Vergleichs sind deshalb in diesen Versuchen nur die Absolutwerte nach LSD brauchbar. Auch dann noch zeigt sich aber, daß die motorische Erregung nach LSD bei den decortizierten Mäusen noch etwas ausgeprägter ist als bei den gleichzeitig durchgeführten Kontrollen an scheinoperierten und halbseitig decortizierten Tieren. Daraus könnte auf eine corticale Hemmung der motorischen LSD-Wirkung bei Normaltieren geschlossen werden. Ob dieser Unterschied allerdings signifikant ist, läßt sich auf Grund der bisher vorliegenden Ergebnisse nicht sagen.

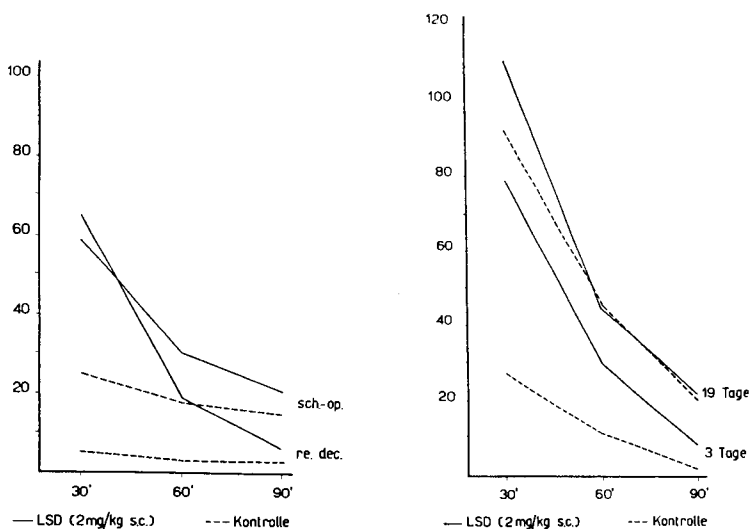


Abb. 4. Wirkung von 2 mg/kg LSD s.c. auf scheinoperierte (sch.-op.) und rechtsseitig decortizierte (re. dec.) Mäuse (je 24 Tiere) (—). Einer gleich großen Zahl von Kontrolltieren wurde sterile physiol. Kochsalzlösung verabreicht (- - -). (Weitere Erklärungen wie Abb. 3).

Abb. 5. Wirkung von 2 mg/kg LSD s.c. auf rechtsseitig decortizierte Mäuse 3 Tage und 19 Tage nach der Operation (je 12 Tiere), im Vergleich zu einer gleich großen Tierzahl, die nur physiol. Kochsalzlösung erhielt (weitere Erklärungen wie Abb. 3).

2. Versuche an Tieren ohne Zwischen- und Mittelhirn

Die Wirkung von LSD auf die Körpertemperatur von Kaninchen, denen das Groß- und Zwischenhirn entfernt wurde, ist in Tabelle 1 veranschaulicht. Die Temperatur zeigt bei diesen Versuchen verständlicherweise einen kontinuierlichen Abfall. Für die Beurteilung einer eventuellen LSD-Wirkung wurde die größte während 1 Stunde nach der LSD-Injektion aufgetretene Abweichung von diesem spontanen Temperaturabfall gewählt. Wie der Vergleich mit den Kontrolltieren zeigt, kommt es erst unter dem Einfluß hoher Dosen von LSD zu einem sehr geringen Temperaturanstieg, der möglicherweise auf einer mesencephalen oder peripheren LSD-Wirkung beruht. Eine motorische Erregung nach LSD konnte bei diesen operierten Tieren nicht festgestellt werden. Chlorpromazin beeinflusst die Körpertemperatur in dieser Versuchsanordnung nicht.

Bei den im weiteren Verlauf gemachten Versuchen mit decerebrierten Kaninchen (d. h. Tieren ohne Groß-, Zwischen- und Mittelhirn) fehlt das LSD-Fieber praktisch vollständig (Tab. 1).

Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen übereinstimmend an Kaninchen und Mäusen, daß die pyretogene und motorisch-erregende Wirkung des LSD an decortizierten Tieren völlig erhalten ist, bei zusätzlicher Entfernung des Zwischenhirnes aber fehlt. Ein primär corticaler Angriffspunkt des LSD kann somit ausgeschlossen werden. Bezüglich der Temperatureffekte sowie der Erregung ist vor allem ein Angriffspunkt im Zwischenhirn anzunehmen. Verschiedene experimentelle Befunde geben den Hinweis, daß das Zwischenhirn an der Temperaturregulierung wesentlich beteiligt ist [10]. Außerdem werden Weckeffekte, Bewegungstrieb und Fluchtreaktionen der Katze bei Reizung im Bereich des Hypothalamus beschrieben [10, 11]. Es ist wohl möglich, daß die in den vorliegenden Versuchen beobachteten LSD-Effekte mit einer pharmakodynamischen Reizung dieser diencephalen Substrate zusammenhängen. Den Beweis einer solchen Hypothese müßten aber Versuche mit differenzierteren Untersuchungsmethoden erbringen.

Zusammenfassung

Mittels stufenweiser Abtragung verschiedener Gehirnteile wurde versucht, den pyretogenen und motorisch-erregenden Effekt des d-Lysergsäurediäthylamid (LSD 25) zu lokalisieren. An decortizierten Kaninchen ist das LSD-Fieber unverändert nachweisbar. Ebenso erhöht LSD auch an decortizierten Mäusen und Kaninchen die Spontanmotilität in gleichem Ausmaß wie an Normaltieren. Nach Exstirpation des Zwischenhirns oder nach Decerebrierung fehlen diese LSD-Wirkungen oder sind nur noch angedeutet. Bezüglich des Temperatureffektes und der Erregung kann somit ein primär corticaler Angriffspunkt des LSD ausgeschlossen werden. Vielmehr ist ein subcorticaler, wahrscheinlich diencephaler Angriffspunkt anzunehmen.

Summary

Using the method of brain sections at different levels, investigations were undertaken to localize the pyretogenic and excitatory effects of d-lysergic acid diethylamide (LSD-25). The LSD fever is unchanged in decorticated rabbits. LSD also increases the spontaneous activity of decorticated rabbits and mice to an equal extent as in normal animals. However, no manifest effects of LSD were observed in these tests after ablation of the diencephalon or after decerebration. An essential cortical site of action of LSD regarding pyretogenesis and excitation can therefore be excluded. A subcortical and probably diencephalic site of action can rather be postulated.

1. Stoll A. und Hofmann A.: Partialsynthese von Alkaloiden vom Typus des Ergobasins. *Helv. Chim. Acta* **26**, 944–965 (1943).
2. Cerletti A.: Lysergic Acid Diethylamide and Related Compounds. Second Conf. in Neuropharmacol. p. 9–84, Josiah Macy jr. Foundation, New York 1955.

3. *Rothlin E., Cerletti A., Konzett H., Schalch W. R. und Taeschler M.:* Zentrale vegetative LSD-Effekte. *Experientia* **12**, 154–155 (1956).
4. *Horita A. und Dille J. M.:* Pyrogenetic Effect of Lysergie Acid Diethylamide. *Science* **120**, 1100–1101 (1954).
5. *Konzett H.:* Zur Wirkung von LSD (und LSD-Derivaten) auf den Blutzucker. Abstr. XX. Int. Physiol. Kongreß, 518, Brüssel 1956.
6. *Morita S.:* Untersuchungen an großhirnlosen Kaninchen. *Arch. Exper. Path. Pharmacol.* **78**, 188–207 (1915).
7. *Neuhold K. und Taeschler M.:* wird an anderer Stelle veröffentlicht.
8. *Burn J. H.:* *Practical Pharmacology*. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1952.
9. *Aschoff, J.:* Messung der lokomotorischen Aktivität von Mäusen mittels mechanischer Gleichrichter. *Pflügers Arch.* **254**, 262–266 (1951).
10. *Hess W. R.:* *Das Zwischenhirn*. Benno Schwabe & Co., Basel 1954.
11. *Hunsperger R. W.:* Affektreaktionen auf elektrische Reizung am Hirnstamm der Katze. *Helv. Physiol. Acta* **14**, 70–92 (1956).