

S. MILKOVIĆ und Z. SUPEK (Zagreb): Über die Wirkung von 5-Oxytryptamin (Serotonin) und Lysergsäurediäthylamid (LSD) auf das Hypophysen-Nebennierenrinde-System

Serotonin verursacht eine Verminderung der Eosinophilen im peripheren Blut und eine Herabsetzung der Ascorbinsäurekonzentration in den Nebennieren^{1, 2}. Dieser Aktivierung des Hypophysen-Nebennierensystems wird in thromboembolischen Zuständen eine gewisse Rolle zugeschrieben¹.

Um mit dem Serotoningehalt des Plasmas vergleichen zu können, wollten wir die kleinste aktive Dose des Serotonins ermitteln.

Als Kriterium für die Aktivierung der genannten Achse wurde die 50- und mehrprozentige Verminderung der zirkulierenden Eosinophilen im Rattenblute genommen. Mit 15 und 30 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ Serotonin konnte keine Eosinopenie festgestellt werden. Erst bei Benützung von 300 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ wurde ein Abfall der Eosinophilen bemerkt. Das Vorkommen solcher Konzentrationen ist auch in pathologischen Zuständen unwahrscheinlich.

LSD ist als ein mächtiger und spezifischer Antagonist von Serotonin bekannt. Deshalb war es interessant, diesen Antagonismus im vorliegenden Fall zu prüfen. Es zeigte sich, daß das LSD in Dosen die sonst wirksam sind (2 und 12 $\mu\text{g}/100\text{ g}$), weder imstande ist, selbst eine eosinopenische Reaktion zu verursachen, noch eine solche durch Serotonin ausgelöste zu verhindern.

Literatur

¹ BERTELLI, A., G. CANTONE e L. MARTINI: Atti Soc. lombarda Sci. med. e biol. 9, 10 (1954). — ² HALBERG, F.: Amer. J. Physiol. 179, 309 (1954).

A. CERLETTI und H. KONZETT (Basel): Spezifische Hemmung von 5-Oxytryptamin-Effekten durch Lysergsäurediäthylamid und ähnliche Körper

5-Oxytryptamin (Serotonin, Enteramin; im folgenden mit 5OT bezeichnet), eine körpereigene Substanz mit vielfältigen Wirkungen, hat eine intensive Suche nach Antagonisten ausgelöst. d-Lysergsäurediäthylamid (STOLL u. HOFMANN, 1943; im folgenden mit LSD bezeichnet) wurde schon frühzeitig als wirksamster spezifischer Hemmstoff erkannt (GADDUM, 1952). Sein eigenartiger Effekt auf Bewußtsein und Psyche ließ sogar eine ursächliche Beziehung zum Antagonismus von 5OT vermuten (AMIN u. a., 1954).

Wir haben, ausgehend und vergleichend mit LSD, eine Reihe verwandter Lysergsäurederivate auf ihre Anti-5OT-Wirkung untersucht, und zwar am isolierten Rattenuterus (nach Stilboestrolvorbehandlung),

an dem 5 OT ein Kontraktion auslöst. Substanzen mit starker Anti-5 OT-Wirkung am Rattenuterus wurden außerdem an der isoliert durchströmten Rattenniere geprüft, an der 5 OT die Gefäße verengt. In Ergänzung dieser Versuche in vitro, die sich zur quantitativen Bestimmung von Antagonismen am besten eignen, haben wir die wirksamsten Verbindungen in vivo geprüft, und zwar an Katzen (Chloralose-Urethan-Narkose bzw. Spinaltiere) hinsichtlich des 5 OT-Antagonismus an Nieren- und Darmgefäßen (Stromuhr) und an der Bronchialmuskulatur (Methode KONZETT-RÖSSLER) — 5 OT wirkt gefäßverengernd bzw. bronchokonstriktorisch — sowie an Mäusen bezüglich Hemmung der 5 OT-bedingten Barbiturat-Potenzierung.

Stereoisomere des LSD. Die wirksame Verbindung ist das d-Lysergsäurediäthylamid. Die l-Form sowie d- und l-Iso-Lysergsäurediäthylamid (STOLL u. HOFMANN, 1955) sind mehr als 100mal schwächer 5 OT-hemmend wirksam.

Hydrierte LSD-Verbindungen. Dihydro-LSD (STOLL u. HOFMANN, 1955; Wegfall der Doppelbindung zwischen C9—C10) ist 1,6mal, Luminal-LSD (STOLL u. SCHLIENTZ, 1955; mit Wasseranlagerung ebenfalls an die 9—10-Doppelbindung) mehr als 100mal schwächer wirksam.

Am Amid-N monosubstituierte Amide der d-Lysergsäure. Lysergsäure-Äthyl-, -Propyl- und -Isopropyl-Amid (STOLL u. HOFMANN, 1955) erweisen sich 8,5- bzw. 2,5- bzw. 5mal schwächer 5 OT-hemmend wirksam. Das Butylamid der d-Lysergsäure (STOLL u. HOFMANN, 1955) ist die wirksamste Verbindung dieser Gruppe und nur 1,5mal schwächer als LSD.

Am Amid-N disubstituierte Amide der d-Lysergsäure. Lysergsäure-Dimethyl-, -Diisopropyl- und Dibutyl-Amid (STOLL u. HOFMANN, 1955) sind 5- bzw. 4- bzw. 3mal schwächer wirksam. Das Lysergsäurepyrrolidid, das formal ein ringgeschlossenes LSD darstellt (STOLL u. HOFMANN, 1955), ist bedeutend (20mal) schwächer wirksam.

Substitutionsprodukte des LSD¹. Acetyl-LSD, durch Einführung eines Acetylrestes in 1-Stellung gewonnen, ist etwa 2mal stärker 5 OT-hemmend wirksam. Brom- und Jod-LSD, durch Einführung von Brom und Jod in 2-Stellung bereitet, sind 1,5mal stärker bzw. 2mal schwächer 5 OT-hemmend wirksam. Oxymethyl-LSD, durch Einführung einer Oxymethylgruppe in 1-Stellung gewonnen, ist 1,5mal schwächer wirksam.

Acetyl-LSD und Brom-LSD, die unter allen geprüften Substanzen am Rattenuterus die stärkste 5 OT-Hemmung bewirkt hatten, wurden auch an der Rattenniere sowie in vivo hinsichtlich ihres 5 OT-Antagonismus untersucht. Das Ergebnis ist in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt.

¹ Diese Verbindungen sind vorerst nur in Form einer Patentanmeldung publiziert.

Tabelle 1

	Isolierter Ratten-Uterus	Isolierte Ratten-Niere	Periphere Gefäße Katze	Bronchial- muskulatur Katze	Barbiturat- Potenzierung Maus
LSD	1	1	1	1	1
Acetyl-LSD	2	1	1	1	0,8
Brom-LSD	1,5	1,4	1	0,7—1	1

Im Brom-LSD liegt ein Körper vor, der an allen verwendeten Testobjekten eine hohe Anti-5OT-Aktivität zeigt. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, daß Brom-LSD nicht die gleiche Veränderung von Bewußtsein und Psyche bewirkt wie LSD. Brom-LSD hat am Menschen bis zu 20 $\mu\text{g/kg}$ (das ist 20mal mehr, als die wirksame Dosis von LSD beträgt) keine LSD-ähnliche Wirkung, sondern erzeugt nur das Gefühl von Müdigkeit. Am Beispiel des Brom-LSD zeigt sich also, daß 5OT-Antagonismus *in vitro* (und *in vivo*) und Bewußtseinsänderung am Menschen keineswegs immer parallel verlaufen.

Literatur

AMIN, A. H., T. B. B. CRAWFORD and J. H. GADDUM: *J. of Physiol.* **126**, 596 (1954). — GADDUM, J. H.: *J. of Physiol.* **121**, 15P (1953). — KONZETT, H., u. R. RÖSSLER: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **195**, 71 (1940). — STOLL, A., u. A. HOFMANN: *Helvet. chim. Acta* **26**, 944 (1943); **38**, 421 (1955) — STOLL, A., u. W. SCHLIENTZ: *Helvet. chim. Acta* **38**, 585 (1955).

Diskussion. HOROVY (Darmstadt): Der pressorische Effekt von 5-OT am Blutdruck bei wachen Carotis-Schlingen-Hunden wird durch eine Thiobarbiturat-Narkose umgekehrt. Diese Blutdrucksenkung des 5-OT kann nicht mit den üblichen 5-OT-Antagonisten beeinflußt werden (LSD stand nicht zur Verfügung). Yohimbin schwächte zwar den depressorischen Effekt etwas ab, entscheidend war jedoch hierbei die Abflachung der Narkosetiefe durch die analeptische Wirkung des Yohimbin. Die Erhöhung des Druckes im rechten Vorhof bei narkotisierten Hunden nach 5-OT-Injektionen kann mit Serotonin-Antagonisten nur unwesentlich beeinflußt werden. Eine kurzdauernde Hypoxie oder mehrfach wiederholte Adrenalin-Injektionen können bei narkotisierten Hunden den depressorischen 5-OT-Effekt in einen pressorischen umkehren. Aus diesem Grunde ist eine Abwertung der Serotonin-Antagonisten nur unter Zuhilfenahme von anspruchsvollen Methoden möglich.

ZETLER (Kiel): Es wird darauf hingewiesen, daß an Herzen von Mollusken die bekannten pharmakologischen Antagonismen nur schwer auslösbar sind. Hier wirken Acetylcholin (ACH) negativ, Histamin und 5-OT positiv inotrop. Nach PROSSER (*Biol. Bull.* **78**, 92, 1940) wirkt unter diesen Bedingungen Atropin nicht gegenüber ACH, nach eigenen Untersuchungen (*Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **222**, 345, 1954) versagen auch Neoantergan gegen Histamin wie Dihydroergotamin gegen 5-OT. Gleichwohl sind an diesen Objekten Antagonismen prinzipiell möglich. So wirkt anstatt von Atropin Mytalon gegen ACH antagonistisch (LUDUENA and BROWN, *J. Pharmacol. a. Exper. Ther.* **105**, 232, 1952). Es wird angefragt, ob inzwischen 5-OT-Antagonisten bekanntgeworden sind, die auch an Mollusken-Hezen wirken.