

H. Weidmann und A. Cerletti (Basel): Weiterer Beitrag zur Pharmakologie von D-Lysergsäure-diäthylamid: Die Wirkung von LSD auf Kreislaufreflexe.

Das D-Lysergsäure-diäthylamid (LSD) wird wegen seiner Wirkung auf psychische Funktionen meist als Sonderfall in der Reihe der Stoffe betrachtet, welche sich direkt oder indirekt vom Mutterkorn ableiten. Dementsprechend sind bisher die mehrfachen qualitativen Parallelen der LSD-Pharmakologie zu den Wirkungskomponenten natürlicher Mutterkornalkaloide nur wenig beachtet worden. Im Rahmen derartiger Vergleichsuntersuchungen wurde auch geprüft, ob LSD auf Kreislaufreflexe in ähnlicher Weise einwirkt, wie das speziell für Ergotamin bekannt ist [3, 4].

Die Versuche wurden an mit Urethanchloralose narkotisierten, bilateral vagotomierten Katzen durchgeführt. Geprüft wurden einerseits die pressorische Reaktion nach beidseitiger Carotisabklemmung, andererseits die durch Reizung des zentralen Stumpfes des durchschnittenen N. ischiadicus ausgelösten reflektorischen Blutdruckreaktionen. Durch entsprechende Wahl der Reizqualitäten wurden sowohl pressorische, als auch depressorische Reizeffekte ausgelöst. Zur Vermeidung einer eventuellen Mitregung der Chemoreceptoren beim Carotisokklusionstest wurden die Tiere mit Sauerstoff beatmet.

LSD hemmt bei einmaliger i.v. Injektion von 20 γ /kg und mehr die durch einseitige Carotisokklusion hervorgerufene Blutdrucksteigerung. Bei langwieriger i.v. Infusion (2,5 γ /kg/min) müssen bis zur beginnenden Hemmung 85 γ /kg LSD verabreicht werden (Abb. 1). LSD unterscheidet sich also bezüglich der Beeinflussung dieses proprioceptiven Kreislaufreflexes nur in quantitativer Hinsicht von andern Stoffen der Mutterkorngruppe, und zwar ist es 5–10mal weniger wirksam als Ergotamin. Die eingehende Analyse der Wirkung des Ergotamins auf Carotissinusreflexe hat ergeben, daß es sich beim Ergotamineffekt um eine Beeinflussung des medullären Reflexzentrums handelt, die sich in niederen Dosen selektiv auf das pressoreceptorische System bezieht [1, 6]. Die beobachtete LSD-Wirkung dürfte ebenfalls einem ähnlichen Mechanismus zuzuschreiben sein, da die zur Reflexhemmung benötigten Mengen praktisch noch keine periphere Kreislaufwirkung auslösen. Bei Verwendung höherer Dosen vermag offenbar auch LSD – ebenso wie die Mutterkornalkaloide [1, 5] – die Reflexe, welche von den Chemoreceptoren im Carotisgebiet ausgehen, zu hemmen [2].

Im Gegensatz zu der reinen Hemmwirkung des LSD im Carotisokklusionstest wird die Reflexreaktion bei Reizung des N. ischiadicus in über der Hälfte der Versuche kurz nach Beginn einer i.v. Infusion von 2,5 γ /kg/min LSD sensibilisiert. Dies gilt sowohl für die pressorischen, als auch für die depres-

sorischen Effekte. Erst bei Aufrechterhaltung der Infusion über längere Zeit wird in einer zweiten Phase oft eine Hemmung zunächst der depressorischen und später auch der pressorischen Reaktion beobachtet. Der durch Ischiadicusreizung ausgelöste vasomotorische Reflex wird also von LSD in denjenigen Dosen gefördert, welche den Carotisokklusionsreflex und die gleichzeitig mitregistrierte Atmung – also vorwiegend medullär vermittelte Reaktionen – hemmen. Die Mitbeteiligung höherer Gehirnabschnitte an diesem Reflexgeschehen scheint deshalb eine wesentliche Voraussetzung für den sensibilisierenden LSD-Effekt zu sein. Diese Auffassung wird durch Versuche an decerebrierten Katzen gestützt, bei welchen die fördernde Wirkung kleiner LSD-Dosen auf die Reflexreaktion fehlt oder zumindest deutlich in den Hintergrund tritt.

Unsere Versuche zeigen somit, daß es im Rahmen der Wirkung des LSD auf das Zentralnervensystem in ähnlicher Weise wie bei den genuinen und hydrierten Mutterkornalkaloiden zur Hemmung von Kreislaufreaktionen kommt, die sich reflektorisch vorwiegend über medulläre Zentren abspielen, wie das bei proprioceptiven Reflexen der Fall ist. Auf heteroceptive Kreislaufreflexe, bei welchen eine Mitbeteiligung von höher gelegenen Gehirnabschnitten anzunehmen ist, übt LSD, als ein am oberen Hirnstamm auch in bezug auf andere Funktionen ausgesprochen stimulierend wirksames Agens, in niedrigsten Dosen eine fördernde Wirkung aus.

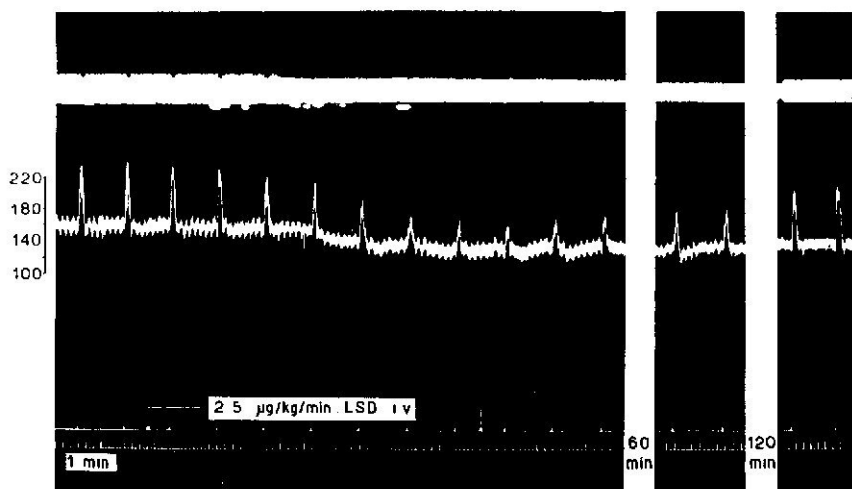


Abb. 1. Katze, 3,0 kg, Urethanchloralose, Vagotomie, Sauerstoffbeatmung. Hemmung der durch Carotisverschluß ausgelösten Blutdrucksteigerung durch i.v. Infusion von 2,5 μ g/kg/min LSD. Von oben nach unten: Atmung, mittlerer arterieller Blutdruck in mm Hg, Signal für Carotisverschluß (25 Sekunden) und Infusion, Zeit. Die Zeiten bedeuten den Abstand vom Beginn der LSD-Infusion.

1. *Euler U. S. and Schmitzerlin C. G.*: The action of ergotamine on the chemical and mechanical reflexes from the carotid sinus region. *Acta physiol. scand.* **8**, 122-133 (1944).
2. *Ginzel K. H.*: Some central effects of lysergic acid diethylamide on vasomotor responses. *J. Physiol. (Lond.)* **129**, 61 P (1955).
3. *Heymans C. et Regniers P.*: Influence de l'ergotamine sur les réflexes cardio-vasculaires du sinus carotidien. *Arch. int. Pharmacodyn.* **36**, 116-121 (1930).
4. *Rothlin E.*: Recherches expérimentales sur l'ergotamine, alcaloïde spécifique de l'ergot de seigle. *Arch. int. Pharmacodyn.* **27**, 459-479 (1923).
5. *Sutton C., Cerletti A. and Taeschler M.*: Comparative analysis of the effect of hydrogenated ergot alkaloids upon pressor- and chemoreceptive reflexes in the cat. *Arch. int. Pharmacodyn.* **84**, 393-400 (1950).
6. *Wright S.*: Studies of reflex activity in involuntary nervous system. II. Action of ergotamine on vasomotor reflexes. *J. Physiol. (Lond.)* **69**, 331-348 (1930).

(*Pharmakologisches Laboratorium der Sandoz AG., Basel*)