

Aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Sandoz A.G., Basel

Über einige pharmakologische Untersuchungen an Mäusen mit congenitaler Drehsucht¹

Von E. Rothlin und A. Cerletti

Eingegangen am 12. Juli 1952

(5 Abbildungen)

Vor einiger Zeit beobachteten wir im Mäusestamm unseres Laboratoriums das gelegentliche Auftreten von Tieren mit motorischen Verhaltensanomalien im Sinne einer Tanz- bzw. Drehsucht. Durch geeignete Auswahl und Paarung solcher Mäuse gelang es, diese Abnormität weiter zu züchten, so daß uns ein ausreichendes Tiermaterial zur Verfügung stand, um pharmakodynamische Einflüsse auf die motorische Hyperaktivität dieser kongenitalen Anomalie zu studieren. Über einen Teil dieser Versuche soll nachfolgend berichtet werden, wozu aber vorerst eine kurze Darstellung der wesentlichsten Charakteristika der untersuchten Tiere angezeigt ist.

1. Merkmale der Drehmäuse

a) *Bewegungscharakter.* Das Verhalten unserer Drehmäuse ist charakterisiert durch intermittierende Drehbewegungen, meistens in der Horizontalebene, gelegentlich auch in der Vertikalebene. Das letztere ist nur der Fall, wenn den Tieren in Form der Käfigbedeckung ein im Sprung erreichbares Drahtgitter zur Verfügung steht. Je nach Größe der freien Lauffläche beschreiben die Tiere engere oder weitere Kreise. Auf kleinstem Raum bilden die Hinterpfoten die Achse, um welche das Tier sich bis zu dreimal pro Sekunde dreht, während sonst eher typische Manegebewegungen zustande kommen. Die Drehrichtung dieser kreisförmigen Bewegung wechselt meist mehrmals innert kurzer Zeit, wobei gelegentlich auch in 8er Figuren gelaufen wird. Von Zeit zu Zeit springen die Tiere aber auch geradeaus, halten an und schnuppern herum, um dann wieder mit dem Drehrhythmus einzusetzen. Anzeichen von Ataxie oder irgendwelcher motorischer Insuffizienz sind nicht zu beobachten. Die Zeitlupen-Analyse ergibt einen hochkoordinierten Bewegungsablauf bei allen beobachteten Drehformen.

b) *Entwicklung, Fortpflanzung* usw. Die Drehsucht setzt ein, sobald die Tiere das Nest verlassen. Aber schon vorher fallen die Jungen durch stärkere Unruhe, die sich speziell in Hin- und Her-Bewegungen des Kopfes äußert, auf. Im allgemeinen ist die Bewegungsintensität der jungen Tiere größer, die entsprechend im Gewicht gegenüber normalen Mäusen etwas

¹ Herrn Prof. A. Fleisch zum 60. Geburtstag gewidmet.

zurückbleiben. Mit zunehmendem Alter werden die Tiere aber ruhiger, und oft erlischt die Drehanomalie vollständig. Die Tiere holen dabei im Gewicht auf und erreichen Alters- und Gewichtswerte, wie sie dem normalen Durchschnitt unseres Mäusestamms entsprechen. Die Fruchtbarkeit der Drehmäuse ist nicht beeinträchtigt. Es werden 6-8 Junge geworfen, wobei je nach Inzuchtgrad bis 100% Drehtiere resultieren. Über den genaueren Erbgang ist die Analyse noch nicht abgeschlossen. Obwohl unsere Tiere weitgehende Ähnlichkeiten mit dem von *Wolf-Heidegger*, *Schürmann* und *Meier* (1, 2) beschriebenen Basler Drehmausstamm zeigen, läßt sich ein direkter Zusammenhang mit dem letzteren sicher ausschließen, wogegen es aber ohne weiteres möglich ist, daß in beiden Fällen die Einschleppung von der gleichen Quelle her erfolgte.

c) *Funktionelle Prüfung.* Da bei den verschiedenen Stämmen von Tanzmäusen oft Anomalien anderer Art beschrieben sind (3), wurden unsere Tiere verschiedenen Funktionsproben unterzogen. Kurz zusammengefaßt ergab sich dabei folgendes: Hör- und Sehvermögen erscheinen nicht beeinträchtigt. Die statischen Innenohrfunktionen sprechen bei Belastung auf der Drehscheibe normal an. Allerdings braucht es hierfür etwas stärkere Reize als bei Normaltieren, was aber als eine sekundäre Anpassung an die Drehbewegung verständlich erscheint. Das Schwimmvermögen ist erhalten, und die Tiere klettern und balancieren normal. Ausschalten der Sehfunktion durch temporären Lidverschluß hebt das Drehen nicht auf. Die Krampfbereitschaft der Tiere z. B. gegenüber i.v. Cardiazolinjektionen ist gegenüber der Norm nicht verändert. Eine exakte Ursache der Drehanomalie ließ sich bis heute nicht eruieren. Mit Sicherheit kann eine primär sensorische Auslösung vom Innenohr her ausgeschlossen werden. Da die Tiere - abgesehen vom abnormen motorischen Verhalten - sich durchaus normal entwickeln, ist auch weniger an eine Defektanomalie im Sinne eines morphologisch faßbaren Ausfalls zu denken. Ohne dies vorläufig in jeder Beziehung belegen zu können, glauben wir vielmehr auf Grund aller bisherigen Beobachtungen, namentlich auch der noch weiter unten zu beschreibenden pharmakologischen Untersuchungen, daß eine Störung in den koordinierenden Funktionen des Stammhirns vorliegt. Es wird dabei aus verschiedensten Afferenzen eine Bewegungsschablone integriert, die normalerweise fast ununterbrochen zur Ausführung gelangt, durch geeignete Pharmaka aber doch vorübergehend gelöscht oder durch andere verdrängt werden kann zugunsten andersartiger motorischer Aktivität. Solche Beispiele seien anschließend kurz erörtert.

2. Pharmakodynamische Beeinflussung der Drehsucht

a) *Methodisches.* Zur fortlaufenden Registrierung der motorischen Aktivität wurden die Tiere in einen Behälter mit Membrangummiboden gebracht, dessen Belastung durch Luftübertragung eine Marey-Kapsel am Russkymographion betätigte.

Es erwies sich aber in einem Teil der Versuche als notwendig, außer dieser quantitativen Kontrolle eines verstärkten oder abgeschwächten Drehautomatismus auch Änderungen der Bewegungsqualität zu erfassen. Am besten war dies durch Filmaufnahmen erreichbar. Um daneben aber auch statische Dokumente über den Einfluß von Pharmaka auf die Bewegungsqualität zu erhalten, versuchten wir den Drehrhythmus unter Benützung eines Zitterkäfigs mit «strain-gage-pick up» oszillographisch festzuhalten. Außerdem läßt sich eine qualitative Veränderung im motorischen Verhalten der Tiere dadurch photographisch zur Darstellung bringen, daß der Kopf mit einem phosphoreszierenden Farbstoff markiert und nach Ultraviolettbestrahlung eine Zeitaufnahme im Dunkeln gemacht wird (s. Abb. 4).

b) Einfluß von Mutterkornalkaloiden auf die Drehmäuse. Daß mit typischen Sedativa und Hypnotica in geeigneter Dosierung auch Drehmäuse beruhigt werden, ist klar. Von größerem Interesse war die Frage, inwiefern durch Medikamente, die keineswegs als primär schlafmachend gelten können, die Drehsucht beeinflußt wird. Für die Testierung von Mutterkornalkaloiden waren in dieser Beziehung zwei Gedanken wegleitend. Auf der einen Seite sind die hochmolekularen Mutterkornalkaloide durch distinkte zentralnervöse Effekte gekennzeichnet, zu denen auch eine Verstärkung der Schlafmittelwirkung zählt (4). Andererseits sind in neuerer Zeit erfolgreiche Versuche unternommen worden, psychomotorische Erregungszustände mit Mutterkornalkaloiden, teils allein, teils kombiniert mit anderen Pharmaka, zu behandeln (5, 6). In gewissem Sinne kann die Anomalie unserer Mäuse als Modell eines kongenital-hereditär bedingten Erregungszustandes aufgefaßt und das pharmakologische Resultat daher als experimenteller Beitrag zur Frage Mutterkornalkaloide und psychomotorische Erregung bewertet werden.

Wir untersuchten in mehreren Serien den Einfluß von Ergotamin und Dihydroergotamin in subcutanen Dosen zwischen 0,1 und 2,0 mg/kg (s. Abb. 1A und B). Eine signifikante Wirkung war weder durch Aktivitätsregistrierung noch durch Beobachtung der Tiere zu erkennen, die bestenfalls kurz nach der Injektion sich etwas gehemmt erwiesen. Dies war aber auch nach NaCl-Injektionen der Fall. In auffallendem Gegensatz hierzu erwiesen sich die im Hydergin vereinigten hydrierten Alkaloide (DII-ergocornin, DII-ergocristin, DII-ergokryptin) in Dosen von 1-2 mg/kg als wirksam (s. Abb. 1C). Unter 1 mg/kg war wie bei den anderen Alkaloiden keine sichere Wirkung festzustellen. Nach Mengen von 1 und 1,5 mg/kg kam es häufig zu längeren Pausen zwischen einzelnen Drehphasen und gelegentlich zu völligem Aufheben des Drehautomatismus, während nach 2 mg/kg subcutan die motorische Aktivität während 30-60 Minuten regelmäßig sistierte (Abb. 2). Die Tiere verhalten sich in dieser Phase selbst ruhiger als Normalmäuse, obwohl sie völlig wach sind und auf akustische und optische Reize normal reagieren. Durch zu intensive Reize, speziell starke Lichteinwirkung, wird dieser Hemmeffekt sogar durchbrochen, und die Tiere setzen wieder mit Drehbewegungen ein. Es ergibt sich also das interessante

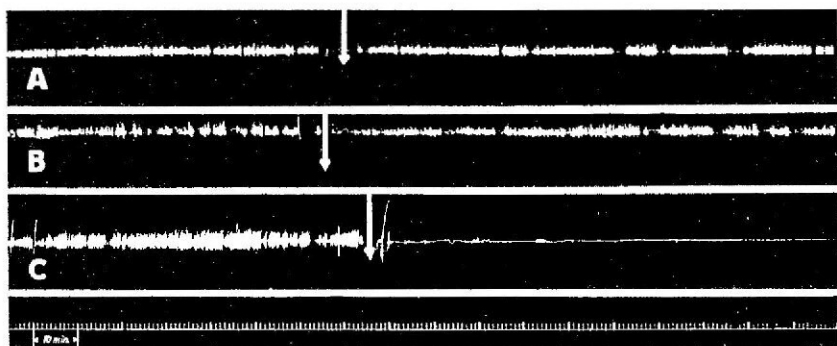


Abb. 1. Registrierung der motorischen Aktivität von Drehmäusen unter dem Einfluß von Mutterkornalkaloiden. An den mit Pfeil bezeichneten Stellen wurden jeweils injiziert: 2 mg/kg Ergotamin s.c. (A), 2 mg/kg Dihydroergotamin s.c. (B), 2 mg/kg Hydergin s.c. (C).

Resultat, daß die Drehmäuse differenziert auf die verschiedenen hydrierten Mutterkornalkaloide ansprechen. Während das Dihydroergotamin auch in der höchsten angewandten Dosis von 2 mg/kg das Drehen in keiner Weise beeinflußt, kommt es nach der gleichen Dosis Hydergin in allen Fällen zu motorischer Beruhigung der Tiere, ein Effekt, der reversibel ist und jederzeit durch den Einfluß stärkerer exogener Reize durchbrochen werden kann.

c) *Wirkung von Lysergsäurederivaten auf die kongenitale Drehsucht der weißen Maus.* Eine eindeutige Beeinflussung der Drehmäuse wurde auch

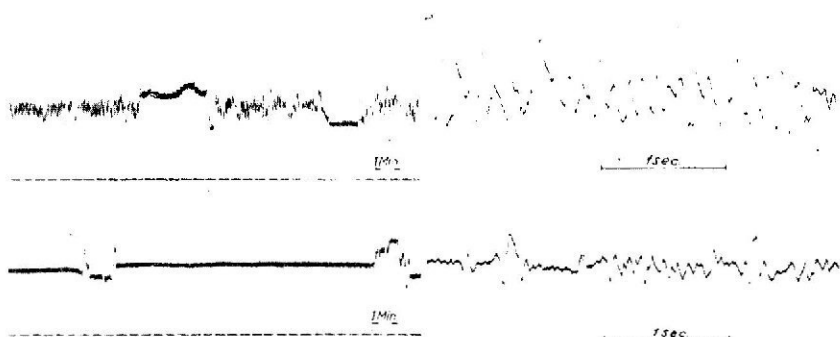


Abb. 2.

Abb. 3.

Abb. 2. Optische Registrierung des motorischen Verhaltens einer Drehmaus vor (oben) und nach s.c. Injektion von 2 mg/kg Hydergin (unten).

Abb. 3. Oszillographische Analyse der Wirkung von Lysergsäurediäthylamid (LSD) auf die Drehbewegungen. Die obere Kurve zeigt das normale Verhalten des Tieres. Im Vergleich dazu ist in der unteren Bildhälfte die Wirkung einer Injektion von 2 mg/kg LSD dargestellt.

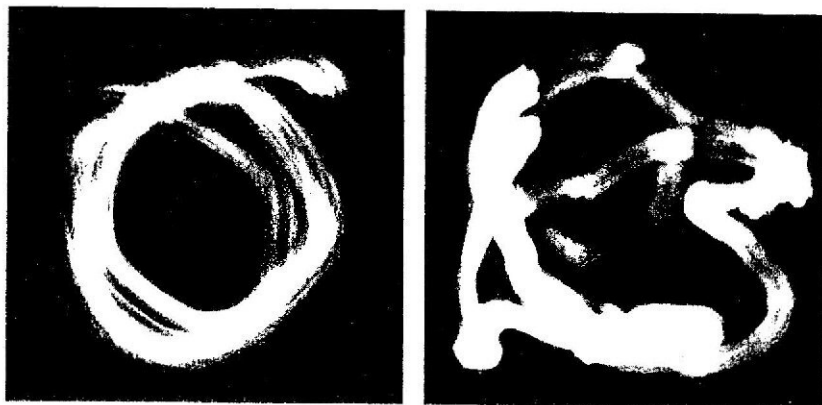


Abb. 4. Bewegungsablauf bei einer Drehmaus vor (links) und nach (rechts) Injektion von 2 mg/kg Lysergsäureäthylamid (LAE). Zeitaufnahme im Dunkeln mittels Leuchtstoff-Markierung des Tieres.

mit Derivaten der Lysergsäure, die ein obligates Spaltprodukt sämtlicher Mutterkornalkaloide ist, beobachtet. Der dabei erzielte Effekt ist aber von grundsätzlich anderer Art als die oben beschriebene Hyderginwirkung. Wir untersuchten vor allem das Lysergsäureäthylamid (LAE) und das Lysergsäurediäthylamid (LSD). Besonders die letztere Substanz ist durch ihre enorm starke Wirksamkeit auf psychische und vegetative Funktionen beim Menschen bekannt und diesbezüglich eingehend klinisch-psychiatrisch untersucht worden (7, 8, 9, 10 u. a.). Mit Dosen, wie sie ungefähr jenen entsprechen, die zur Erzeugung des typischen LSD-Rausches beim Menschen nötig sind, konnten zwar keine Veränderungen an unseren Mäusen beobachtet werden. Erst subcutane Dosen von 1–2 mg/kg erwiesen sich als wirksam, wobei sowohl LAE als auch LSD den gleichen Effekt zur Folge hatten. Obwohl die durch diese Substanzen bedingte Änderung im Verhalten der Tiere dem Beobachter ohne weiteres augenfällig war, konnte durch die gewöhnliche Aktivitätsregistrierung die Wirkung nicht verifiziert werden. Zum Teil kam sogar eine eher gesteigerte motorische Unruhe dabei zum Ausdruck. Dies war bei direkter Beobachtung tatsächlich auch der Fall. Die Tiere wurden durch die LAE- und LSD-Injektionen deutlich aufgeregt. Gleichzeitig damit kam es aber zur Beeinträchtigung der Drehbewegungen, indem die Tiere nur Teildrehungen ausführten, die außerdem von kurzen Bewegungen nach links und rechts, Unruhe des Kopfes usw. gestört waren. Diese Verdrängung der mehr oder weniger regelmäßigen zirkulatorischen Bewegungsabläufe durch die sich mehr zackig und stoßweise äußernde LSD- und LAE-Erregung ließ sich einigermaßen objektivieren mittels oszillographischer Aufzeichnung (s. Abb. 3). Noch besser konnte der Effekt (außer im Film) in der Zeitaufnahme eines mit Leuchtfarbe markierten Tieres festgehalten werden.

Tanzmaus normal



15 Min. nach Injekt. von 5mg/kg Pervitin

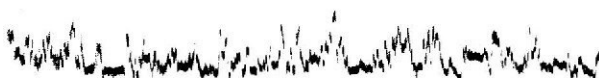


Abb. 5. Pervitinwirkung auf die Drehmaus. Die Pervitinerregung des Tieres führt zu einer analogen Störung des Drehrhythmus, wie sie nach LSD und LAE-Injektion gefunden wurde.

wie der Vergleich, vor und nach LAE, in Abb. 4 zeigt. Dosen von LAE und LSD, die zu dieser nicht sedativ, sondern exzitatorisch bedingten Hemmung des Drehautomatismus führen, üben auf normale Mäuse keine merkbare erregende Wirkung aus. Daß der LAE- bzw. LSD-Effekt tatsächlich eine Folge von Verdrängung bzw. Überlagerung der »Drehschablonen« durch ein vorübergehend wirksames Erregungsbild anderer Art ist, geht auch daraus hervor, daß z. B. mit Pervitin ein ganz analoges Resultat zustande kommt (Abb. 5), d. h. Hemmung der Drehaktivität bei gleichzeitig allgemein gesteigerter Erregung mit motorischer Unruhe.

Besprechung

Das Phänomen hereditärer Zwangsbewegungen bei Laboratoriumstieren bietet nicht nur interessante genetische Probleme, sondern läßt auch in pathogenetischer Hinsicht unter Umständen zu wertvollen Schlußfolgerungen gelangen. Obwohl die an unserem Material bisher gesammelten Beobachtungen eine diesbezügliche definitive Beurteilung noch nicht zulassen, so steht doch fest, daß wir es mit einer primär zentral-nervösen Funktionsstörung zu tun haben.

Bei pharmakologischen Untersuchungen ist es nun eine häufige Erfahrung, daß unter den Bedingungen des normalen Tierversuchs gewisse pharmakodynamische Effekte nicht oder nur teilweise in meßbarer Form zum Ausdruck kommen. Erst nach Schaffung besonderer Verhältnisse, meist auf künstliche, willkürliche Art, werden die betreffenden Wirkungen manifest. Dies ist für die zentralnervösen Wirkungen der Mutterkornalkaloide und besonders ihrer Dihydroderivate zum Teil in ausgesprochenem Maße der Fall.

Eine klinisch als sedativ zu bezeichnende Wirkung dieser Pharmaka ist dem mit Mutterkornpräparaten vertrauten Therapeuten kein Novum. In pharmakodynamischer Beziehung aber können diese Medikamente keineswegs als Sedativa im gewöhnlichen Sinne dieses Terminus aufgefaßt werden, da ihr Einfluß auf animale Funktionen nicht primär die entsprechenden zentralnervösen Substrate betrifft, sondern vielmehr indirekt durch hemmende Einwirkung auf die Funktion vegetativer Hirnstammzentren zustande kommt. Ähnliche Überlegungen dürften auch Geltung haben für Beobachtungen aus neuester Zeit, wonach hydrierte Mutterkornalkaloide die analgetische Morphinwirkung signifikant verstärken (11) oder zu eindeutiger Beeinflussung provozierter Krämpfe (Herabsetzung der Krampfbereitschaft, Milderung der Krampfintensität) führen (12).

Die angeborene Drehsucht bei den von uns untersuchten Mäusen hat sich erfolgreich als eine weitere Möglichkeit für die Demonstration der zentralnervösen Wirksamkeit der Mutterkornalkaloide erwiesen. Was uns dabei als besonders bemerkenswert erscheint, ist das Differenzierungsvermögen der Drehmäuse, die sich gegenüber Ergotamin und Dihydroergotamin refraktär verhalten, durch die DH-Alkaloide des Hydergin jedoch in prägnanter Weise beruhigt werden. Derart scharfe Wirkungsunterschiede innerhalb der Reihe von hydrierten hochmolekularen Mutterkornalkaloiden, die in bezug auf manche ihrer anderen Wirkungskomponenten mehr quantitativ als qualitativ differieren, dürfen sowohl als Bereicherung der pharmakologischen Test-Methodik bewertet werden, als auch im Hinblick auf die zum Teil bereits realisierte therapeutische Ausnutzung der zentraldämpfenden Eigenschaften dieser Medikamente von Interesse sein.

Was den hemmenden Einfluß des Mono- und Diäthylamids der Lysergsäure auf den Drehzwang unserer Tiere betrifft, so handelt es sich offenkundig um eine grundsätzlich verschiedenartige Wirkung als beim Hydergin. LSD führt wohl auch bei Normaltieren zu Erregung, die aber gerade bei der Maus wenig ausgeprägt ist und erst nach höheren subtoxischen Dosen auftritt. Die in den vorliegenden Versuchen angewandten LSD-Dosen betragen jedoch im Maximum 3% der LD_{50} von LSD, so daß eine erhöhte Ansprechbarkeit der Drehmäuse für die exzitatorische LSD-Wirkung im Vergleich zu ihren normalen Stammverwandten vorliegt. Bei normalen Mäusen ist oft sogar ein leicht beruhigender Effekt nach diesen Dosen bemerkbar.

Direkte Beziehungen der Ergebnisse an der Drehmaus zu den interessanten LSD-Befunden von Witt (13) im Spinnentest dürften kaum vorliegen. Es ist dabei vor allem zu beachten, daß in unseren Versuchen sowohl LSD als auch LAE in gleicher Dosis dieselbe Wirkung hatten. Nach den bisherigen Kenntnissen differiert aber das LAE in vielen Wirkungseigenschaften sehr signifikant vom LSD, was sowohl für den Spinnentest als auch besonders für die beim Menschen feststellbare psychische Funktionsbeeinflussung gilt. Die dem LSD- bzw. LAE-Effekt ganz analogen Pervitin-

ergebnisse an der Drehmaus bestätigen, daß es bei der Wirkung dieser Lysergsäure-Derivate auf den kongenitalen Drehzwang nicht auf die am meisten spezifizierten Eigenschaften, sondern vorab auf die beiden Substanzen gemeinsame erregende Wirkungskomponente ankommt.

Zusammenfassung

An weißen Mäusen, die mit hereditärer Drehsucht behaftet sind, wird der Einfluß verschiedener Pharmaka auf diese motorische Verhaltensanomalie untersucht. Nach Erwähnung der wesentlichsten Merkmale dieses Tiermaterials werden die Wirkungen von Mutterkornalkaloiden und Lysergsäurederivaten an der Drehmaus beschrieben. Im Gegensatz zu Ergotamin und Dihydroergotamin, welche die motorische Aktivität der Drehmäuse unbeeinflusst lassen, bewirken die im Hydergin vereinigten hydrierten Alkaloide (DH-ergocornin, DH-ergocristin, DH-ergokryptin) eine ausgeprägte Beruhigung der Tiere mit meist vollständiger Einstellung des Drehzwangs. Eine Hemmung der Drehbewegungen ist auch nach Injektion des Mono- und Diäthylamids der Lysergsäure zu beobachten, wobei jedoch keine beruhigende Wirkung wie beim Hydergin dafür verantwortlich ist, sondern eine allgemeine Erregungssteigerung, welche den Drehautomatismus durchbricht bzw. überlagert, was in gleicher Weise auch nach Pervitin der Fall ist.

Summary

The behaviour of mice with a waltzing anomaly, which spontaneously developed in our laboratory strain, is described. The effects of ergot alkaloids on such animals were studied. Whereas Ergotamine as well as its hydrogenated derivative, Dihydroergotamine, do not influence the activity of our waltzing mice, Hydergine (an equal parts mixture of Dihydroergo-cornine, -cristine, -kryptine) leads to dampening and even to a complete inhibition of the circling movements. Inhibition of the waltzing activity is also produced by the preparations LAE and LSD, i.e. the mono- and diethylamide of lysergic acid. This result, however, is accomplished in an absolutely different manner than with Hydergine. Instead of sedation there is rather an increase of the general excitatory state, but with simultaneous suppression of waltzing movements.

1. Wolf-Heidegger G., Schürmann F. und Meier J.: Erbliche Drehbewegungen bei Mäusen. Verh. schweiz. Naturforsch. Ges. 1941, 265.
2. Schürmann F.: Funktionelle Prüfung am Basler Drehmausstamm. Acta otolaryngol. (Schwd.) 32, 221 (1944).
3. Grüneberg H.: The genetics of the mouse. II. Aufl. M. Nijhoff, Den Haag 1952.
4. Rothlin E.: Über Wechselbeziehungen in der Wirkung neurovegetativer Pharmaka. Schweiz. med. Wschr. 64, 188 (1934).
5. Pritsker B.: Die Beeinflussung der psychomotorischen Erregung durch Dihydroergotamin. Schweiz. med. Wschr. 77, 985 (1947).

6. Solms H.: Psychosedativer Effekt der Secale-Alkaloide auf psychomotorisch Erregte. Schweiz. Arch. Neur. **68**, 64 (1951).
7. Stoll W. A.: Lysergsäure-diäthylamid, ein Phantastieum aus der Mutterkorngruppe. Schweiz. Arch. Neur. **60**, 279 (1947).
8. Becker A. M.: Zur Psychopathologie der Lysergsäurediäthylamidwirkung. Wien. Z. Nervenhk. **2**, 402 (1949).
9. Porro G. R. and Goldner R. D.: Experimental physiological studies with Lysergie Acid Diethylamide. Arch. Neur. (Am.) **65**, 581 (1951).
10. Rinkel M., de Shon H. A., Hyde R. W. and Solomon H. C.: Experimental Schizophrenia-like Symptoms. Amer. J. Psychiatry **108**, 572 (1952).
11. David N. A. and Seidler H. J.: L-isomethadone and morphine analgesia: potentiation by dihydrogenated ergot alkaloids in the rat. Fed. Proc. **11**, 335 (1952).
12. Jätten J.: Die Beeinflussung der paroxysmalen Durchblutungsstörungen und des Auftretens provozierter Krämpfe durch sympathikolytische Stoffe. Arch. Psychiatr. und Z. Neur. **187**, 153 (1951).
13. Witt P. N.: d-Lysergsäure-diäthylamid (LSD 25) im Spinnentest. Exper. **7**, 310 (1951).