

Aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Sandoz AG., Basel

Über die Verteilung des Lysergsäurediäthylamids im Organismus

Von U. Lanz, A. Cerletti und E. Rothlin

Eingegangen am 4. Juli 1955

(1 Abbildung)

Bekanntlich übt das Lysergsäurediäthylamid (LSD) schon in auffallend kleinen Dosen (0,5–1 γ /kg) beim Menschen Wirkungen aus, welche erst einzelne vegetative Funktionen, dann aber vor allem die psychische Sphäre betreffen. Die diesbezügliche Literatur ist recht umfangreich; es sei an dieser Stelle nur auf einige dieser Arbeiten verwiesen [1, 8, 10]. Über den Wirkungsmechanismus dieser hochaktiven Substanz sind wohl verschiedene theoretische Überlegungen gemacht worden, doch ist man bis heute kaum über das Stadium der Hypothese hinausgekommen. Es erschien uns von besonderem Interesse, der Frage nachzugehen, wie sich der Gehalt des Blutes und verschiedener Organe an LSD im Laufe der Zeit nach i.v. Verabreichung dieses halbsynthetischen Alkaloids verändert.

Methodik

A. Zur Frage des quantitativen Nachweises von LSD

Im Tierversuch können proportional viel größere Mengen von LSD verabreicht werden als in den Versuchen am Menschen, so daß a priori günstigere Nachweismöglichkeiten bestehen. Wie Rothlin [7] für den Fall der hochmolekularen genuinen und hydrierten Mutterkornalkaloide dargelegt hat, ist die biologische Nachweismethode dieser Körper mit Hilfe des Adrenolysetests an der isolierten Samenblase des Meerschweinchens dem chemisch präparativen Verfahren an Empfindlichkeit weit überlegen. In Ermangelung eines ähnlich geeigneten biologischen Testverfahrens für LSD schien vorerst nur der Weg über radioaktiv markiertes LSD aussichtsreich.¹ Nachdem jedoch der ausgeprägte Antagonismus zwischen LSD und 5-Hydroxytryptamin bzw. Serotonin gefunden war (Gaddum [5]), hat sich wenigstens theoretisch die Möglichkeit einer empfindlichen biologischen Nach-

¹ C¹⁴-markiertes LSD ist seither durch Stoll und Rutschmann [10] hergestellt worden. Über einige erste Untersuchungen mit dieser Substanz haben Boyd et al. [2] kurz berichtet, worauf im Abschnitt «Diskussion» noch eingegangen wird. Über weitere Untersuchungen mit C¹⁴-LSD berichteten Stoll et al. [9].

weismethode für LSD ergeben. Nachdem entsprechende Voruntersuchungen dies bestätigt hatten, wurde das Verfahren wie folgt ausgebaut:

Als Testobjekt für den Serotonin-LSD-Antagonismus wurde ausschließlich der isolierte Rattenuterus benutzt, nachdem analoge Versuche am Meerschweinchendarm weniger günstig ausfielen. Die Uteri entnahmen wir 3–4 Monate alten Ratten, die einen Tag vorher 1 mg/kg Stilboestrol i.m. erhalten hatten. Nur im Anfangsstadium unserer Untersuchungen benützten wir auch kastrierte Ratten, die 3–6 Tage vor der Uterusentnahme 1 mg/kg Ovocyclin i.m. erhielten [4]. Als Badeflüssigkeit benützten wir die von *de Jalon* angegebene Lösung [6], welche nur auf 30° C. erwärmt wird, um Spontankontraktionen zu verhüten. Die Organe werden in Abständen von 15 Min. durch Serotonin in der Konzentration von 5–100 γ /l (als Serotoninkreatininsulfat) zur Kontraktion gebracht. Nachdem die Uteruskontraktion ihren Höhepunkt erreicht, wird gespült. Der Zusatz von LSD bzw. von Blut- oder Organextrakt erfolgt jeweils 10 Min. vor der nächsten Serotoningabe. LSD sowie die auf LSD-Gehalt zu prüfenden Extrakte bewirken eine Hemmung der nachfolgenden Serotoninkontraktionen, wobei typischerweise trotz der Spülung meist erst die zweite auf die LSD-Gabe folgende Serotoninkontraktion am intensivsten gehemmt wird. Nach durchschnittlich 1½ Std. erreichen die Serotoninkontraktionen wieder ihre Ausgangshöhe, so daß eine neue LSD-Gabe erfolgen kann. Die relativ lange Überlebensdauer der Organe erlaubt meist je 2 Gaben der LSD-Standard-Lösung und des Organextrakts. Die am stärksten gehemmte Serotoninkontraktion wurde mit dem Ausgangswert verglichen, die Hemmung in Prozenten des Ausgangswertes ausgedrückt und der Gehalt des Extrakts an serotoninhemmendem Stoff durch Vergleich mit der Wirkung der LSD-Standard-Lösung mit Hilfe des Probit-Verfahrens ermittelt. Die durchschnittlich hemmende Schwellendosis von LSD betrug in unseren Versuchen 1–2 γ pro Liter.

B. Versuche in vivo und Zubereitung der Extrakte

Die Verteilung des LSD im Organismus wurde an Mäusen geprüft. Tiere beiderlei Geschlechts im Gewicht von 20–30 g erhielten 35 mg/kg LSD in die Schwanzvene eingespritzt, was durchschnittlich der maximaltolerierten Dosis entspricht. Injektionsdauer: 1 Min. Die gleiche Dosis wurde jeweils einer Serie von 2–4 Tieren verabreicht und die Tiere gleichzeitig 10, 20, 30, 60 oder 120 Min. nach Injektionsbeginn durch Dekapitation oder Entbluten getötet. Bei den Kontrollversuchen wurde in genau gleicher Weise vorgegangen, nur daß an Stelle der 10/100 LSD-Lösung isotonische NaCl-Lösung injiziert wurde.

Die gleichen *Organe* der ganzen Tierserie wurden zusammengegeben und pro Organ 0,5 g Sand zugesetzt. Nach Verreiben im Mörser wurde mit einer 20/100 Weinsäure enthaltenden Tyrodelösung 5mal verdünnt. Das Homogenat wurde während 1 Std. im Kühlschrank unter periodischem Umrühren extrahiert und dann filtriert. Das Filtrat wurde anschließend sofort auf seine serotoninhemmende Wirkung geprüft. Das durch Dekapitation gewonnene *Blut* wurde nach Heparinzusatz (0,1 cm³ Heparin 50/100 pro cm³ Blut) ebenfalls mit der 20/100 Weinsäure enthaltenden Tyrodelösung 5fach verdünnt und analog den Organhomogenaten während 1 Std. im Kühlschrank extrahiert.

C. Versuche in vitro

Diese Versuche sollten zeigen, ob das diversen Organhomogenaten zugesetzte LSD quantitativ wieder gewonnen werden kann. Die Herstellung der Organhomogenate unbehandelter Tiere erfolgte wie oben, jedoch zunächst ohne Verdünnung mit Weinsäure-Tyrode. Pro g Gewebe bzw. cm³ Blut wurde 1 cm³ Tyrodelösung, die 0,020/100

LSD enthielt, zugesetzt und die Gemische nach innigem Verreiben bzw. Schütteln auf Eis oder im Brutschrank aufbewahrt. Erst nach der gewünschten Inkubationsdauer wurde soviel Weinsäure-Tyrolösung zugegeben, daß wieder eine 5fache Verdünnung resultierte, worauf – wie unter B angegeben – die Extraktion bei Kühlschranktemperatur erfolgte. In den Kontrollversuchen wurde Tyrolösung ohne LSD zugesetzt.

Resultate

1. Versuche *in vitro*

a) *Vollblut und LSD*: Es zeigte sich, daß selbst nach sechsständiger Aufbewahrung bei 38° immer noch 100% der zugefügten LSD-Menge sicher nachgewiesen werden kann. LSD scheint somit, ähnlich wie die natürlichen und hydrierten hochmolekularen Mutterkornalkaloide, keine engere Bindung mit den Plasmaproteinen einzugehen.

b) *Leberhomogenat und LSD*: Wird Leberbrei mit LSD inkubiert, so lassen sich nach 1 Std. nur noch 56% des zugefügten LSD nachweisen, gleichgültig ob der Organbrei bei 3° oder 38° inkubiert worden war. Ein Absinken auf diesen Wert stellt man schon nach wenigen Min. fest und umgekehrt waren auch nach einer Inkubation von 17 Std. bei Kühlschranktemperatur durchschnittlich noch 53%, bei Brutschranktemperatur noch 50% nachweisbar. Der Unterschied zwischen diesen beiden Zahlen ist nicht signifikant, so daß offenbar LSD von Leberbrei auch über Std. nicht abgebaut wird. Der schon unmittelbar nach dem Zusatz nicht mehr nachweisbare Anteil dürfte wohl an Eiweiß gebunden sein und dadurch dem von uns angewandten Extraktionsverfahren entgehen.

c) *Gehirnbrei und LSD*: Wird Gehirnbrei mit LSD versetzt und für 10 Min. in den Kühlschrank gestellt, so sind nachher 42%, nach 17 Std. nur noch 21% der zugefügten LSD-Menge nachweisbar. Ob dieser Unterschied, der statistisch nur mit einem $p = 0,05$ gesichert ist, durch zunehmend festere Bindung des LSD an Eiweiß usw. oder durch Metabolisierung zustande kommt, haben wir vorläufig noch nicht abgeklärt.

d) *Muskelbrei und LSD*: Nach 30minütigem Verreiben bei einer Temperatur von 3° sind nur noch 46% des zugesetzten LSD nachweisbar, also ein analoges Verhalten, wie es bei der Leber beobachtet wurde.

Das Ergebnis dieser *in-vitro*-Versuche läßt sich dahin zusammenfassen, daß mit unserem Extraktionsverfahren eine praktisch vollständige Ausbeute des sich im Blut befindlichen LSD erzielen läßt, während jedoch die Möglichkeit besteht, daß bis zu 50% des in der Leber vorhandenen LSD der Bestimmung entgeht. Beim Muskel und beim Gehirn ist die Ausbeute eventuell noch geringer.

2. Versuche *in vivo*

A. *Kontrollversuche*: Diese sollten zeigen, ob Organextrakte nicht vorbehandelter Tiere die Serotoninreaktion unseres Testobjekts beeinflussen. Da viele körpereigene Stoffe wie Adrenalin, Noradrenalin, Histamin und auch

Serotonin selbst (*Erspamer* [4]) mit der Serotoninwirkung interferieren können, waren diese Kontrollversuche notwendig. Sie gingen jeweils den Hauptversuchen parallel. Es zeigte sich, daß in den meisten von uns angewandten Blut- und Extraktverdünnungen solche Störfaktoren nicht in Erscheinung traten. Sie erschwerten jedoch die Bestimmung der geringen LSD-Mengen, welche 120 Min. nach der Injektion sich noch in der Mäuseleber befinden.

B. Hauptversuche: Über deren Ergebnis orientiert Tab. 1. Auf dieser Tabelle und – wenn nichts anderes angegeben ist – in den nachfolgenden Ausführungen entsprechen die angeführten Organkonzentrationen nur dem effektiv nachgewiesenen Wert und nicht der tatsächlich im Organ vorhandenen Konzentration, die entsprechend den sub A gemachten Angaben um das Doppelte höher liegen dürfte. Es sind stets die geometrischen Mittelwerte aus je 3–5 Serien angeführt, wobei die Streuungsangabe dem mittleren Fehler des Mittelwerts entspricht. Die Zeitangaben bedeuten stets Anzahl Min. nach Injektionsbeginn.

Tabelle 1

Mäuse	10 Min.	20 Min.	30 Min.	60 Min.	120 Min.
Blut (γ/cm^3)	$12,1^{+1,2}_{-1,0}$	$5,5^{+0,7}_{-0,6}$	–	$2,7^{+0,4}_{-0,3}$	$0,87^{+0,17}_{-0,14}$
Leber (γ/g Feuchtgewicht) mit Gallenblase	$20,0 \pm 2,0$	$16,7 \pm 2,0$	–	$8,3 \pm 0,4$	–
ohne Gallenblase	–	$16,7^{+2,3}_{-1,9}$	–	–	–
Gehirn (γ/g Frischgewicht)	$6,8 \pm 0,5$	$2,9^{+0,6}_{-0,5}$	$1,7 \pm 0,15$	–	–
Muskel (γ/g Frischgewicht)	–	ca. 9,0	–	–	–

a) *Blutkonzentration:* Trägt man die in Tab. 1 angeführten Mittelwerte der Blutkonzentration in ein Koordinatensystem ein, dessen Abszisse der Zeit und dessen Ordinate dem Logarithmus der Blutkonzentration entspricht, und verbindet man die betreffenden Punkte miteinander, so ergibt sich ein Kurvenverlauf, der nach *Dost* [3] für viele intravenös verabreichte Stoffe charakteristisch ist. Nach einem anfänglich steileren Abfall sinkt der Blutspiegel von der 20. Min. an linear ab.

Mit Hilfe der Regressions- und Korrelationsrechnung sowie der Streuungszerlegung läßt sich auch in diesem Falle zeigen, daß eine logarithmische Regression tatsächlich besteht ($p = 0,001$). Nach *Dost* [3] muß der anfänglich steilere Abfall auf die Diffusion des betreffenden Stoffes in das extravasale Gewebe zurückgeführt werden. Verlängert man den exponentiellen Abschnitt der Blutspiegelkurve im halblogarithmischen Netz geradlinig bis zur Ordinate zurück, so erhält man zur Zeit $t = 0$ einen (fiktiven) Blutspiegel (a), der der Blutkonzentration entspricht, die sich ergeben würde, wenn das Diffusionsgleichgewicht des i.v. injizierten LSD zwischen

Blut und Gewebsflüssigkeit schon unmittelbar nach der Injektion bestünde. Der Wert a läßt sich natürlich ebenso gut auch rechnerisch ermitteln, indem die oben erwähnte Exponentialfunktion sich allgemein so formulieren läßt:

$$c_t = a \cdot e^{-k_E t}$$

wobei c_t = Blutkonzentration zur Zeit t

t = Zeit

a = fiktive Blutkonzentration zur Zeit $t = 0$

k_E = Eliminationskonstante

e = Basis der nat. Logarithmen ($\approx 2,718$)

$\ln 2$ = nat. Log. der Zahl 2 ($\approx 0,693$).

Zur rechnerischen Ermittlung von a muß also zusätzlich die Eliminationskonstante k_E bekannt sein, d. h. das Maß für die Elimination des betreffenden Stoffes aus der Blutbahn. Natürlich sagt diese Konstante nicht aus, ob der betreffende Stoff durch Ausscheidungsvorgänge, chemischen Ab- oder Umbau oder durch endgültige Fixation im Gewebe aus dem Blute verschwindet. Wenn man nicht ausgesprochen toxisch wirkende Dosen verwendet, so erweist sich die Eliminationskonstante für die betreffende Tierart und den betreffenden Stoff als gleichbleibend und unabhängig von der Applikationsart.

Die sogenannte Halbwertszeit t_H , d. h. die Zeit, innert welcher die Blutkonzentration auf die Hälfte absinkt, läßt sich mit Hilfe der Eliminationskonstante wie folgt berechnen: $t_H = \frac{1}{k_E} \cdot \ln 2$. Allerdings ist zu bemerken, daß t_H erst von dem Zeitpunkt an von Dosis und Applikationsart unabhängig ist, in dem das Diffusionsgleichgewicht zwischen Blut und Gewebe erreicht wird.

Das Verhältnis zwischen Blutkonzentration und durchschnittlicher Gewebekonzentration läßt sich durch eine einfache Rechnung ermitteln, wenn man a , d. h. den fiktiven Blutspiegel zur Zeit 0, mit der verabfolgten Dosis vergleicht. Die Auswertung unserer Befunde nach dem obigen Verfahren ergibt folgende Größen:

$$a = 8\gamma\text{LSD}/\text{cm}^3$$

$$k_E = 1,12/\text{Std.}$$

$$t_H = 37 \text{ Min.}$$

Durchschnittliche Konzentration im extravasalen Gewebe = $37 \gamma/\text{g}$.

Relation der durchschnittlichen Konzentration Gewebe:Blut = 4,5:1.

Von der 20. Min. an beträgt also die Blutkonzentration der Maus nach 35 mg/kg LSD i.v.:

$$c_t = 8\gamma\text{LSD}/\text{cm}^3 \cdot e^{-1,12 \cdot t}$$

b) *LSD-Konzentration in der Leber*: Schon 10 Min. nach der Injektion ist die in der Leber feststellbare Konzentration an LSD größer als die des Blutes, nach 20 Min. beträgt sie das dreifache der Blutkonzentration, ebenso

LSD Verteilung in Blut und Geweben der Maus
(Biologische Bestimmung des LSD mit dem Anti-Serotoninest am Uterus der Ratte)

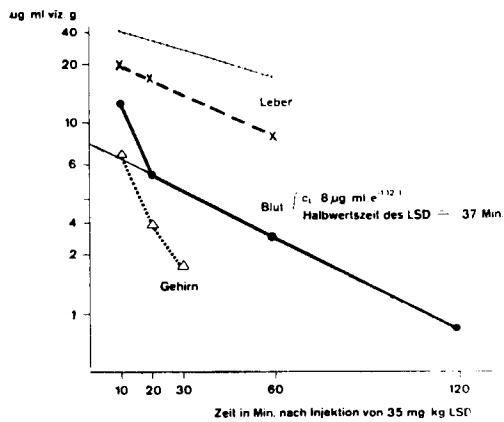


Abb. 1. Außer den effektiv in Blut, Leber und Gehirn gefundenen Werten ist in der Abb. noch der Lebergehalt angegeben, wie er auf Grund der Versuche in vitro vermutbar ist.

noch nach 60 Min. Wenn man nun aber berücksichtigt, daß in den Versuchen *in vitro* nur 50% der zugesetzten LSD-Menge nachgewiesen werden konnten, so dürfte das Konzentrationsverhältnis zwischen Blut und Leber noch größer sein als 1:3, vielleicht sogar 1:6.

Eine Differenz des LSD-Gehaltes zwischen Lebern, die mit und solchen, die ohne Gallenblase verarbeitet wurden, konnte nicht festgestellt werden. Dieser Befund darf dahin interpretiert werden, daß die relativ hohen Leberkonzentrationen bei der Maus nicht auf eine exzessive Anreicherung von LSD in der Gallenblase zurückzuführen sind.

c) *LSD-Konzentration im Gehirn*: Die LSD-Konzentration des Gehirns ist kleiner als die des Blutes, und das Verhältnis zwischen Blut- und Gehirnkonzentration scheint sich mit der Zeit noch mehr zugunsten des Blutes zu verändern. Kontrollversuche haben ergeben, daß das in den Gehirnextrakten nachgewiesene LSD nicht auf die Beimischung von LSD-haltigem Blut aus den Gehirngefäßen zurückzuführen ist.

d) *LSD-Konzentration im Skelettmuskel*: Der LSD-Gehalt des Muskels wurde nur 20 Min. nach der Injektion bestimmt und liegt mit 9 γ /g näher dem Blut- als dem Lebergehalt. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Konzentration im Blut und in der Skelettmuskulatur konnte nicht gefunden werden.

Diskussion

1. Spezifität des LSD-Nachweises

Die Tatsache, daß verschiedene körpereigene und körperfremde Stoffe bekannt sind [4], welche die Serotoninkontraktion des Rattenuterus hemmen, wirft die Frage auf, ob die Serotoninhemmung durch Organextrakte von LSD-vorbehandelten Tieren tatsächlich auf dem Gehalt an chemisch unverändertem LSD beruht. So könnte ein bis heute allerdings noch unbekanntes LSD-Abbauprodukt für die Serotoninhemmung der betreffenden Extrakte verantwortlich sein. Es wäre auch denkbar, daß durch die Verabreichung von LSD in gewissen Organen Stoffe entstehen, die eine serotoninhemmende Wirkung aufweisen.

Wenn vielleicht der letzte Beweis dafür auch aussteht, daß die nachgewiesene serotoninhemmende Aktivität von Blut und Organextrakten vorbehandelter Tiere wirklich dem Gehalt an chemisch unverändertem LSD entspricht, so gibt es doch folgende Anhaltspunkte für die Annahme, daß in unseren Untersuchungen tatsächlich LSD nachgewiesen wurde:

a) Die Eigenschaft des LSD, am isolierten Rattenuterus trotz Spülung erst nach längerer Zeit die maximale Serotoninhemmung zu erreichen, war auch bei den Extrakten der mit LSD vorbehandelten Tiere festzustellen. Unter sehr vielen von uns am isolierten Rattenuterus geprüften Serotonin-antagonisten waren es nur wenige, die diese Eigenschaft auch aufwiesen und von denen sich keiner aus dem LSD ableiten ließe.

b) Der gleiche Extrakt wurde jeweils an 2 Uterushörnern verschiedener Tiere getestet. Dabei zeigte es sich, daß trotz großer Empfindlichkeitsunterschiede der beiden Testobjekte die Empfindlichkeit auf eine reine LSD-Lösung stets jener der Extrakte parallel ging.

c) Ein überzeugendes Argument für die Auffassung, daß wirklich LSD in den Extrakten nachgewiesen wurde, ergäbe sich dann, wenn das den Tieren verabreichte LSD, abzüglich des inzwischen ausgeschiedenen, sich gesamthaft wieder fassen ließe. Nachdem die LSD-Bestimmung in Extrakten von homogenisierten Ganztieren wegen verschiedener Störfaktoren keine verwertbaren Ergebnisse zeigte, sind wir darauf angewiesen, den LSD-Gehalt der Ganztiere mit Hilfe einer Überschlagsrechnung zu schätzen:

20 Min. nach der Injektion von 35 mg/kg LSD konnten in der Muskulatur 9 γ /g, in der Leber 16 γ /g nachgewiesen werden. Die Resultate der Versuche *in vitro* machen es wahrscheinlich, daß der wirkliche Gehalt der beiden Gewebe doppelt so hoch sein dürfte, also ca. 18 γ /g bzw. 32 γ /g. Danach darf die durchschnittliche Gewebskonzentration des Ganztieres nach 20 Min. auf ca. 20–30 γ /g geschätzt werden. Andererseits sind bei einer Eliminationskonstante von 1,12/Stunde⁻¹ von einer Dosis von 35 mg/kg nach 20 Min. noch 25 mg/kg bzw. γ /g vorhanden. Die Übereinstimmung dieser beiden Werte, von denen einer – die Eliminationskonstante – auf Grund von Blutkonzentrationsbestimmungen, der andere auf Grund von davon unabhängig bestimmten Organkonzentrationen abgeleitet wurde, bildet ein weiteres Indiz für die Spezifität unseres LSD-Nachweises.

d) Mit Hilfe der für Lysergsäurederivate spezifischen Farbreaktion nach *van Urk-Smith* (P-Dimethylaminobenzaldehyd + Schwefelsäure) konnte in den von uns indirekt auf LSD-Gehalt geprüften Leberextrakten eindeutig die Anwesenheit quantitativ gut faßbarer Mengen eines Lysergsäurederivates festgestellt werden. Bei den von uns unwirksam gefundenen, aus Kontrolltieren gewonnenen Extrakten fiel auch der kolorimetrische Test negativ aus. Es kann somit als weitgehend gesichert gelten, daß die von uns ermittelte serotoninantagonistische Aktivität von Blut und Organextrakten auf der Anwesenheit von unverändertem LSD beruht.

2. Anreicherung in den Organen

Der mit unserem Extraktionsverfahren ermittelte Lebergehalt an LSD liegt rund 3fach höher als der Blutgehalt und dürfte, entsprechend unseren Befunden *in vitro* (s. S. 209), in Wirklichkeit sogar das 6fache betragen. Diese Feststellung steht in Parallele zu früheren Beobachtungen über die Verteilung hochmolekularer Mutterkornalkaloide im Organismus [7], welche ebenfalls in der Leber stärker konzentriert gefunden wurden als im Blut oder in anderen Organen. Im Zusammenhang mit der spezifischen Wirksamkeit kleiner LSD-Dosen auf die Psyche des Menschen ist schon öfters die Frage

einer eventuellen besonderen Bedeutung der Leber beim LSD-Syndrom aufgeworfen worden. Es scheint uns verfrüht, derartige Zusammenhänge an dieser Stelle zu diskutieren, wenn auch dieser Befund unter einem solchen Gesichtspunkt bemerkenswert ist.

Wegen der starken psychischen Wirkung des LSD ist natürlich sein Nachweis im Gehirn von besonderem Interesse. Es muß allerdings hervorgehoben werden, daß wir sehr viel größere Mengen i.v. verabreichten, als es der durchschnittlich peroral wirksamen Menshendosis von 0,5–1 γ /kg entspricht. Während Rothlin [7] im Gehirn nach i.v. Applikation von Dihydroergocornin und Dihydroergotamin trotz hoher Dosierung und einer sehr empfindlichen Nachweismethode kein Alkaloid nachweisen konnte, gelang der sichere Nachweis von LSD. Das differente Verhalten könnte durch die verschiedene Größe der Moleküle bedingt sein, die im einen Fall die Blut-Liquorschranke leichter passieren können als im anderen Fall. Daß die Blut-Liquorschranke aber auch die Verteilung von LSD zwischen Blut und Hirngewebe beeinflußt, läßt sich aus dem relativ starken Abfall der LSD-Konzentration im Gehirn ersehen. Die Blut-Liquorschranke verhindert offenbar, daß nach Erreichung eines bestimmten Diffusionsgleichgewichts das Konzentrationsverhältnis zwischen Hirn- und Blut-LSD konstant bleibt und führt so zu einem prinzipiell anderen Verhalten als zwischen Leber und Blut.

3. Elimination des LSD

Die von Boyd et al. [2] mit radioaktivem LSD erhobenen Befunde lassen erkennen, daß vom verabreichten LSD innert 12 Std. weder intaktes noch abgebautes Alkaloid in größeren Mengen den Körper verläßt. In Urin, Faeces und Ausatemungsluft wurden bis 12 Std. nach der Injektion insgesamt nur 7–8% der verabreichten Gesamtkonzentration aufgefunden. Hingegen hatten sich nach dieser Zeit ca. 70% der ursprünglichen Radioaktivität im Darminhalt angesammelt. Durch die Niere werden also weder LSD noch LSD-Abbauprodukte in nennenswertem Umfang ausgeschieden. Hingegen kommt es, vermutlich via Leber und Galle, zu einer fast selektiven Ausscheidung in den Darm, ohne daß allerdings bekannt ist, wie groß der Anteil an unverändertem LSD ist. Da die Galle eine deutliche serotoninhemmende Wirkung am Rattenuterus entfaltet, war es nicht möglich, mit der angewandten Methode die LSD-Konzentration in der Galle zu bestimmen. Versuche mit Darminhalt wurden von uns bisher noch nicht unternommen. Immerhin weisen unsere Ergebnisse im Blut und die daraus berechnete Eliminationskonstante darauf hin, daß an der im Darminhalt gefundenen Radioaktivität nach Verabreichung von C^{14} -markiertem LSD das intakte Molekül kaum mehr beteiligt ist. Die Eliminationskonstante (k_E) sowie die daraus abgeleitete Halbwertszeit (t_H) für LSD sind abschließend nochmals angeführt, wobei zum besseren Vergleich die entsprechenden Größen einiger anderer, gut bekannter Substanzen aus der Tabelle von Dost [3, S. 194] ange-

geben sind. Mit 37 Min. Halbwertszeit ist LSD deutlich verschieden vom höher melokularen Mutterkornalkaloid Dihydroergocornin, dessen Halbwertszeit aus den Daten von Rothlin [7] sich als ca. 2½fach größer berechnen läßt.

Tabelle 2

Stoff	Versuchsobjekt	k_E	t_H
Penicillin G	Hund	1,37 Std. ⁻¹	30 Min.
Bilirubin	Mensch (lebergesund)	1,22 Std. ⁻¹	34 Min.
Inulin	Mensch	1,14 Std. ⁻¹	36 Min.
LSD	Maus	1,12 Std. ⁻¹	37 Min.
Dihydroergocornin	Kaninchen	0,45 Std. ⁻¹	1 Std. 37 Min. [7]
Sulfathiazol	Mensch	0,2 Std. ⁻¹	3 Std. 29 Min.
Diphtherieantitoxin	Pferd	0,18 Wochen ⁻¹	5 Tage 6 Std.

Zusammenfassung

Es wird versucht, die Verteilung des Lysergsäurediäthylamids (LSD) im Organismus zu bestimmen. Als Nachweismethode wird die Testierung auf Serotoninantagonismus des LSD am isolierten Rattenuterus benützt. Blut- und Organextrakte von LSD-vorbehandelten Tieren zeigen eine spezifische serotoninhemmende Wirkung, die sich quantitativ bestimmen läßt. Auf Grund der Ergebnisse zeigt sich, daß i.v. verabreichtes LSD relativ rasch aus dem Blut verschwindet und in verschiedenen Organen nachgewiesen werden kann, so im Gehirn, in der Leber und im quergestreiften Muskel. Durch besonders hohen LSD-Gehalt zeichnet sich die Leber aus, wobei das Konzentrationsverhältnis von Gewebs-LSD zu Blut-LSD konstant ist. Im Gehirn sinkt der LSD-Gehalt jedoch unabhängig vom Blutspiegel schneller ab. Die Berechnung der Eliminationskonstante ergibt für das LSD eine Halbwertszeit im Blut von 37 Min. Die Bedeutung dieser Resultate wird diskutiert.

Summary

An attempt was made to determine the distribution of lysergic acid diethylamide (LSD) in the organism. The method employed consisted of testing the antagonism of LSD to serotonin on the isolated rat uterus. Blood and organ extracts of animals pretreated with LSD exerted a specific inhibiting effect on serotonin which could be determined quantitatively. The findings show that LSD administered intravenously disappears relatively rapidly from the blood, and its presence can be detected in various organs such as in the brain, liver and striated muscle. The LSD content of the liver is especially high, the ratio for LSD in hepatic tissue and blood remaining constant. Independent of the blood level, the LSD content of the brain, however, diminishes more rapidly. By calculating the elimination constant,

the half-life time of LSD in the blood can be estimated to be 37 min. The significance of these results is discussed.

1. *Anderson E. W. and Rawnsley K.*: Clinical studies of lysergic acid diethylamide. *Msschr. Psychiatr.* **128**, 38–55 (1954).
2. *Boyd E. S., Rothlin E., Bonner J. F., Slater J. H. and Hodge H. C.*: Preliminary studies on the metabolism of lysergic acid diethylamide. *J. Pharmacol.* **113**, 6–7 (1955).
3. *Dost F. H.*: *Der Blutspiegel*. G. Thieme-Verlag, Leipzig 1953.
4. *Erspamer V.*: Il sistema cellulare enterocromaffine e l'enteramina (5-idrossitriptamina). *Rendiconti scientifici Farmitalia*, Vol. 1, 1–193 (1954).
5. *Gaddum J. H. and Hameed K. A.*: Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine. *Brit. J. Pharmacol.* **9**, 240–248 (1954).
6. *Gaddum J. H., Peart W. S. and Vogt M.*: The estimation of adrenaline and allied substances in blood. *J. Physiol.* **108**, 467–481 (1949).
7. *Rothlin E.*: Über das Schicksal der natürlichen und dihydrierten Mutterkornalkaloide im Organismus. *Schweiz. med. Wschr.* **77**, 1161–1163 (1947).
8. *Sloane B. and Doust J. W. L.*: Psychophysiological investigations in experimental psychoses: Results of the exhibition of d-lysergic acid diethylamide to psychiatric patients. *J. ment. Sci.* **100**, 129–144 (1954).
9. *Stoll A., Rothlin E., Rutschmann J. and Schalch W. R.*: Distribution and fate of ¹⁴C-labeled lysergic acid diethylamide (LSD 25) in the animal body. *Experientia* **11**, 396–397 (1955).
10. *Stoll A., Rutschmann J. und Hofmann A.*: Über die Synthese von ¹⁴C-Diäthylamin und ¹⁴C-Lysergsäurediäthylamid. (34. Mitteilung über Mutterkornalkaloide). *Helv. chim. Acta* **37**, 820–824 (1954).
11. *Stoll W. A.*: Lysergsäurediäthylamid, ein Phantastikum aus der Mutterkorngruppe. *Schweiz. Arch. Neurol.* **60**, 279–323 (1947).