

Die Beeinflussung einer bedingten motorischen Fluchtreaktion der Ratte durch Noradrenalin, Serotonin und Lysergsäurediäthylamid

J. SCHMIDT

(Eingegangen am 30. 7. 1962)

Zusammenfassung

Die Beeinflussung einer bedingten motorischen Fluchtreaktion der Ratte (Stabsprung-Test) durch periphere und intracerebrale Injektion von Noradrenalin, Serotonin und Lysergsäurediäthylamid wird untersucht und die Wirkung der beiden Applikationsarten miteinander verglichen.

Bei beiden Injektionsarten führten NA, 5-HT und LSD zu dosisabhängiger Verzögerung der Reaktionszeiten. Zur Erzielung gleicher Effekte waren bei intracerebraler Injektion 1/10—1/20 der peripher notwendigen Dosis erforderlich.

Die Beeinflussung bedingter Reflexe hat sich in letzter Zeit als eine wertvolle Methode zur Wirkungsanalyse psychotroper Verbindungen erwiesen. Dabei ist die Frage der Beeinflussung derartiger Reflexe durch die hypothetischen physiologischen Überträgersubstanzen des ZNS als auch der Psychomimetika von besonderem Interesse. In zahlreichen Arbeiten konnte mittels verschiedenartig ausgearbeiteter Methoden für die biogenen Amine Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin ein hemmender Einfluß auf bedingte Reflexe nachgewiesen werden [2], [4], [5] [9], [10], [11], [13]. Weniger einheitlich sind die Aussagen über die Beeinflussung bedingter Reflexe durch LSD. Hier stehen sich Befunde über fördernde und hemmende Effekte einander gegenüber [15], [16], [17]. Dabei ist zu berücksichtigen, daß eine Änderung des Reflexablaufs nicht immer der Ausdruck eines Angriffs dieser Substanzen an zentralen Strukturen sein muß. Der notwendige periphere Anteil des Reflexbogens gibt, besonders bei peripherer Applikation der Substanzen, die Möglichkeit einer direkten Beeinflussung des Reflexgeschehens über afferente oder efferente Strukturen. Schließlich besteht auch die Möglichkeit, daß durch die Substanzen nicht zum eigentlichen Reflexbogen gehörende afferente Impulse ausgelöst werden, welche den Reflexablauf beeinflussen. Diese Fragen sind auch bei der Beurteilung der Wirkungen von NA und 5-HT von Bedeu-

Abkürzungen: NA = Noradrenalin; 5-HT = Serotonin; LSD = Lysergsäurediäthylamid; A = Adrenalin

tung, zudem durch die geringe Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für diese Amine ihr Zutritt zu zentralen Strukturen erschwert wird. Aus diesem Grunde untersuchten wir die Beeinflussung einer bedingten motorischen Fluchtreaktion der Ratte durch intracerebrale Injektion dieser biogenen Amine sowie des Psychotomimetikums Lysergsäurediäthylamid und stellten diese Befunde den Ergebnissen nach peripherer Applikation gegenüber. Auf diese Weise schien uns eine Möglichkeit der Differenzierung zwischen zentralem und peripherem Angriffspunkt gegeben.

Methodik

Als Versuchstiere dienten weiße Ratten im Gewicht zwischen 100 und 200 g. Für die Untersuchungen benutzten wir die Stabsprung-Methode in Anlehnung an COOK und WEIDLEY [2]. Der Boden des Versuchskäfigs war mit Metalleisten versehen, die es ermöglichten, den Tieren Stromschläge von 50 Hz als unbedingten Reiz zu versetzen. Die Tiere wurden eintrainiert, innerhalb einer sec auf ein Klingelzeichen als bedingten Reiz einen in der Mitte des Versuchskäfigs angebrachten vertikalen Stab zu erklettern. Über eine Kontaktuhr wurde die Reaktionszeit bestimmt, die das Tier von Beginn des bedingten Reizes bis zum Erklettern des

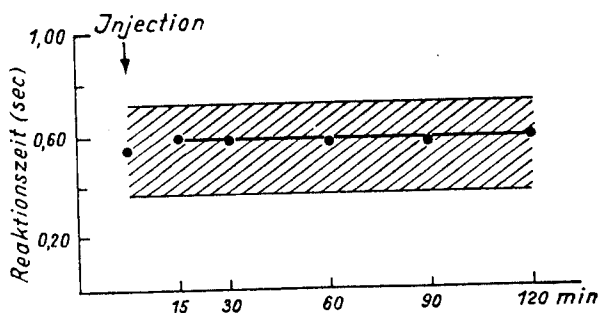


Abb. 1. Verhalten der Reaktionszeiten unter dem Einfluß einer intracerebralen Injektion von $20 \mu\text{l}$ $0,155 \text{ M}$ NaCl-Lösung. Das schraffierte Band zeigt die Vertrauensgrenzen für $P < 0,01$

Stabes (alle 4 Extremitäten am Stab) benötigt. Zu Beginn des Trainings wurden als unbedingter Reiz Stromstöße mit einer Spannung von 60 V gewählt, die später zur Bekräftigung auf 110 V erhöht wurden. Im Versuch wurde der unbedingte Reiz 2 sec nach Beginn des bedingten Reizes gesetzt.

Die Applikation der Substanzen erfolgte i. p., s. c. oder intracerebral. Die intracerebrale Injektion der Substanzen erfolgte durch das Schädeldach hindurch in das Vorderhirn entsprechend der für Mäuse angegebenen Technik [6], [14].

In Vorversuchen konnte nachgewiesen werden, daß die intracerebrale Injektion des doppelten normalerweise benutzten Lösungsvolumens ($20 \mu\text{l}$) 15 min nach Injektion ohne Einfluß auf das Reflexverhalten der Ratte ist (Abb. 1). Die für die intracerebrale Injektion angegebenen Dosen bezeichnen die absolut gespritzte Menge, eine Umrechnung auf das Körpergewicht erfolgt nicht.

Die Untersuchungen wurden in Gruppen zu je 5 Tieren durchgeführt. Vor dem Versuch ermittelten wir von jedem Tier 10 Reaktionszeiten und bestimmten den Gruppenmittelwert. Die Versuchswerte sind die zu den verschiedenen Zeiten nach Injektion bestimmten Gruppenmittelwerte (5 Tiere mit je 5 Spritzen). Für jeden Versuch wurde eine neue Versuchstiergruppe genommen.

Ergebnisse

Noradrenalin

Noradrenalin führte sowohl nach s.c. als auch nach intracerebraler Injektion zur Hemmung des bedingten Reflexes. Nach intracerebraler Injektion ist die Hemmung ab einer Dosierung von $1 \cdot 10^{-8}$ Mol NA nachweisbar. Bei s.c. Injektion führten $6 \cdot 10^{-8}$ Mol/kg NA zu signifikanter Verzögerung der Reaktionszeit. Die Wirkungsdauer ist abhängig von der Dosis, nach $1 \cdot 10^{-7}$ Mol NA intracerebral oder $1 \cdot 10^{-6}$ Mol/kg NA s.c. sind die Ausgangswerte nach 2 Std. wieder erreicht (Abb. 2). Das Allgemeinverhalten der Tiere ist bei beiden Injektionsarten gleich. Sowohl nach s.c. als auch nach intracerebraler Injektion kommt es zu Piloerektion, Atemfrequenzbeschleunigung und Erniedrigung des Muskeltonus. Die Tiere

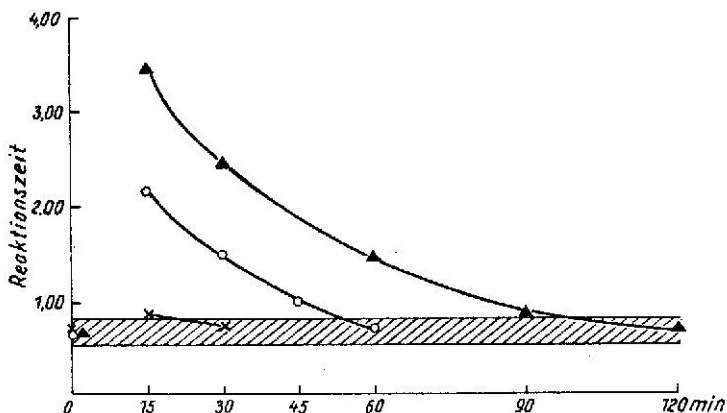


Abb. 2. Die Beeinflussung der Reaktionszeiten durch intracerebrale Injektion von Noradrenalin. $\times - \times$ 1×10^{-8} Mol NA VH; $\circ - \circ$ 5×10^{-8} Mol NA VH; $\triangle - \triangle$ 1×10^{-7} Mol NA VH

liegen meist langgestreckt im Käfig und reagieren wenig auf äußere Reize. Initiale Erregung konnten wir nicht beobachten.

Adrenalin führte zu qualitativ und quantitativ gleichartigen Effekten wie Noradrenalin.

Serotonin

Serotonin führte ebenfalls zur Hemmung der bedingten Reflexe, ist jedoch um eine Zehnerpotenz weniger wirksam als Noradrenalin. Bei intracerebraler Injektion von Serotonin war durch $1 \cdot 10^{-7}$ Mol der gleiche Effekt zu erzielen wie durch $1 \cdot 10^{-8}$ Mol NA. $1 \cdot 10^{-6}$ Mol/kg 5-HT waren bei s.c. Injektion zur Hemmung notwendig. Auch für 5-HT ergab sich eine Dosisabhängigkeit.

Das Allgemeinverhalten der Tiere zeigte nach s.c. Injektion von 5-HT stärkere Störungen als nach intracerebraler Injektion. Ebenso wie nach NA-Injektion lagen die Tiere lang ausgestreckt im Käfig und haben einen

verminderten Muskeltonus. Die Tiere reagieren jedoch im Verhältnis zum Zustand nach NA-Injektion stärker auf äußere Reize (Berührung, Kneifen). Sie versuchten auszuweichen, wobei starke ataktische Störungen, besonders der Hinterextremitäten, auftraten. Besonders nach s.c. Injektion zeigte sich eine starke blau-livide Verfärbung der Extremitäten und der Schnauzenpartie. Wir hatten nach s.c. Injektion häufig den Eindruck, daß die Verlängerung der Reaktionszeit zu einem gewissen Teil nicht Ausdruck einer zentralen Hemmung des bedingten Reflexvorganges ist, sondern durch die motorischen Störungen hervorgerufen wird.

Lysergsäurediäthylamid

Im Gegensatz zu dem nach Noradrenalin oder Serotonin zu beobachtenden Verhalten sind die Tiere nach i. p. oder intracerebraler Injektion von LSD äußerst schreckhaft. Bereits geringe äußere Reize führten zu schreckhaften Fluchtbewegungen unter kräftigen Lautäußerungen. Die Tiere zeigen wenig Orientierungsneigung, liegen langgestreckt in Bauchlage im Käfig und versuchen bei geringsten äußeren Reizen auszuweichen. Sie sind nicht angriffslustig.

Der bedingte Reflex konnte sowohl durch i. p. als auch durch intracerebrale Injektion von LSD gehemmt werden. Bei intracerebraler Injektion

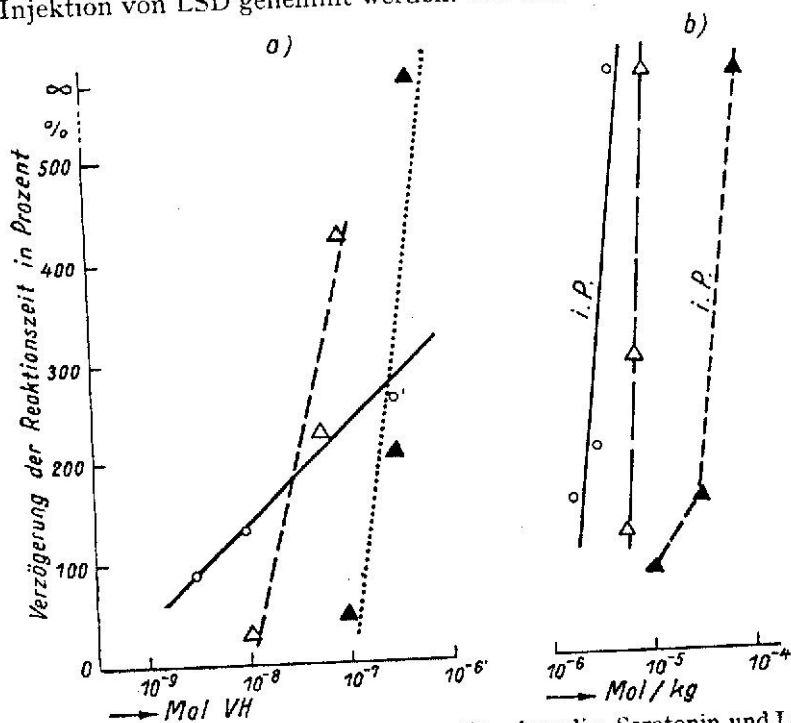


Abb. 3. Die Dosis-Wirkungs-Beziehungen von Noradrenalin, Serotonin und Lysergsäurediäthylamid bei intracerebraler (a) und peripherer (b) Applikation

beginnt die Hemmung des bedingten Reflexes bei $3 \cdot 10^{-9}$ Mol. Die Dosis-Wirkungskurve zeigt jedoch einen relativ flachen Verlauf (Abb. 3). $1 \cdot 10^{-6}$ Mol/kg LSD führten bei i. p. Injektion zur Hemmung des bedingten Reflexes und $3 \cdot 10^{-6}$ Mol/kg bereits zur Hemmung des unbedingten Reflexes. Die LSD-Wirkung war nach 60 min abgeklungen.

Diskussion

Der komplexe Charakter des Reaktionsablaufes nach Schließung eines bedingten Reflexes spiegelt sich in der Vielseitigkeit seiner Beeinflussbarkeit wider. So erhebt sich auch für die durch NA, 5-HT oder LSD zu beobachtende Beeinflussung bedingter Reflexe die Frage, ob dieser Effekt primär zentral oder peripher bedingt ist. In bisher durchgeführten Untersuchungen, in denen vorwiegend Adrenalin untersucht wurde, konnte ein hemmender Einfluß von Adrenalin auf bedingte Reflexe nachgewiesen werden (GANTT und FREILE [4]; KOSMAN und GERARD [9]; SHARPLESS [13]). Lediglich PRIBYTKOVA [11] berichtet über eine Verstärkung der Intensität bedingter Reflexe in niedrigen Adrenaldosen, die erst bei Erhöhung der Dosis in eine Hemmung übergeht. PRIBYTKOVA [11] arbeitet jedoch im Unterschied zu den anderen Untersuchungen mit der Methode eines bedingten Nahrungsreflexes von Hunden. Dies bekräftigt die schon mehrfach hervorgehobene Tatsache, daß verschiedenartige bedingte Reflexe sehr unterschiedlich beeinflußt werden können.

Für 5-HT konnte von GRANDJEAN und BÄTTIG [5] die Hemmung einer bedingten Fluchtreaktion der Ratte nachgewiesen werden. Die Untersuchungen mit LSD führten zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während WINTER und FLATAKER [16], [17] durch LSD eine dosisabhängige Hemmung bedingter Reflexe erzielten, fanden TAESCHLER, WEIDMANN und CERLETTI [15] eine Verkürzung der Reaktionszeiten und lediglich bei 2 mg/kg eine Verzögerung der Reaktionszeiten.

In unseren Untersuchungen bedienten wir uns eines relativ einfachen aber sehr festen Reflexes, der in vieler Hinsicht, speziell im Hinblick auf die Stärke des unbedingten Reizes, Beziehungen zu dem von KNOLL [7] ausgearbeiteten Sprungtest aufweist. Gewisse Unterschiede scheinen uns jedoch schon dadurch gegeben, daß für die Ratte die Flucht an einen Stab eine viel unökologischere Reaktion darstellt als die Flucht durch ein Loch. Dies ist vielleicht auch eine der Ursachen dafür, daß der von uns ausgearbeitete Reflex auslöschar ist. Der Reflex ist zwar über Wochen stabil, erlischt aber dann allmählich. In unseren Untersuchungen führten NA, 5-HT und LSD zunächst zu dosisabhängiger Verzögerung der Reaktionszeiten, die bei entsprechend hoher Dosierung bis zur vollständigen Hemmung sowohl des bedingten als auch des unbedingten Reflexes führte. Die intracerebrale Injektion dieser Substanzen verursachte qualitativ gleichartige Ergebnisse wie die periphere Applikation. Lediglich der quantitative Vergleich der beiden Injektionsarten zeigt,

daß bei intracerebraler Injektion, bezogen auf das Körpergewicht, $1/10$ bis $1/20$ der peripher notwendigen Dosis bereits zu gleichen Ergebnissen führt wie die periphere Injektion (Abb. 3). Dies spricht für die durch intracerebrale Injektion zu erzielende Reflexbeeinflussung für einen zentralen Wirkungsmechanismus. Über die Art dieses zentralen Wirkungsmechanismus gestatten unsere Untersuchungen jedoch keine Aussage. Speziell für NA und A erhebt sich hierbei die Frage, inwieweit diese Wirkung durch eine Beeinflussung der Hirndurchblutung zu erklären ist. Wir möchten diese Möglichkeit nicht ausschließen, erachten sie aber auf Grund der Tatsache, daß Adrenalin und Noradrenalin bei peripherer Applikation zu cerebraler Vasodilatation, bei zentraler Verabreichung aber zu Vaskonstriktion führen (FORBES, FINLEY und NASON [3]), wir bei beiden Injektionsarten jedoch qualitativ gleichartige Effekte erzielten als von untergeordneter Bedeutung. Hierfür sprechen auch zur Zeit noch laufende Untersuchungen, in denen nachweisbar war, daß Isoproterenol ebenfalls zur Verzögerung der Reaktionszeiten führt.

Das Allgemeinverhalten der Tiere nach LSD-Injektion unterscheidet sich wesentlich von dem nach Noradrenalin- oder Serotonin-Injektion. Im Gegensatz zu den Untersuchungen von TAESCHLER, WEIDMANN und CERLETTI [15] konnten wir keine Verkürzung der Reaktionszeiten durch LSD beobachten. Dieser Widerspruch soll mit einer weiteren bedingreflektorischen Methode, die eine bessere Erfassung von Reaktionszeitverkürzungen als die hier benutzte Methode gestattet, noch aufgeklärt werden.

Literatur

- [1] COOK, L., E. WEIDLEY, R. MORRIS u. P. MATTLE: J. Pharmacol. exp. Therap. 113, 11, (1955).
- [2] COOK, L. u. E. WEIDLEY: Ann. N. Y. Acad. Sci. 66, 740, (1957).
- [3] FORBES, H. S., K. H. FINLEY u. G. I. NASON: Arch. Neurol. Psychiat., Chicago 30, 937 (1933).
- [4] GANTT, W. H. u. M. FREILE: Trans. Amer. neurol. Ass. 70, 180 (1944).
- [5] GRANDJEAN, E. u. K. BÄTTIG: Helv. Physiol. Acta 15, 366 (1957).
- [6] HALEY, T. J. u. W. G. McCORMICK: Brit. J. Pharmacol. 12, 12 (1957).
- [7] KNOLL, J. u. B. KNOLL: Arzneimittel-Forsch. 8, 330 (1958).
- [8] KNOLL, J., K. KELEMEN u. B. KNOLL: Acta Physiol. Hung. 8, 327, 347, 369 (1955).
- [9] KOSMAN, M. E. u. R. W. GERARD: J. comp. physiol. Psychol. 48, 506 (1955).
- [10] MATTHIES, H. u. W. POHLE: Acta biol. med. germ. 7, 617 (1961).
- [11] PRIBYTKOVA, G. N.: Psychol. Abstr. 12, 574 (1938).
- [12] SHAPIESS, S. K.: Eastern Psychological Assoc., Philadelphia, April 1938.
- [13] SHARPLESS, S. K.: Psychopharmacologia 1, 140 (1959).
- [14] SCHMIDT, J. u. H. MATTHIES: Acta biol. med. germ. 7, 443 (1961).
- [15] TAESCHLER, M., H. WEIDMANN u. A. CERLETTI: Helv. physiol. pharmacol. Acta 18, 43 (1960).
- [16] WINTER, C. A. u. L. FLATAKER: J. Pharmacol. exp. Therap. 101, 156 (1951).
- [17] WINTER, C. A. u. L. FLATAKER: Proc. Soc. exp. biol. Med. 92, 295, (1956).

Summary

J. SCHMIDT: The effect of noradrenalin, serotonin and lysergic acid diethylamide on a conditioned motoric escape reaction of rats.

The author examined the influence of noradrenalin (NA), serotonin (5-HT) and lysergic acid diethylamide (LSD) by peripheral and intracerebral injection on a conditioned motoric escape reaction of rats (staff-jump test) and compared the effect of the two methods of application. With both types of injection NA, 5-HT and LSD effected a dose-dependent delay of the reactions times. 1/10th—1/20th of the peripherally necessary dose, was required to achieve equal effects with intracerebral injection.

Резюме

И. Шмидт: Влияние норадреналина, серотонина и диэтиламида лизерговой кислоты на условную двигательную реакцию бегства у крысы.

Влияние периферической и внутримозговой инъекции норадреналина (НА), серотонина (5-ГТ) и диэтиламида лизерговой кислоты (ДЛК) на условную двигательную реакцию бегства крысы (тест прыжка через палку) подвергалось исследованию и действия обоих способов введения сравнивались между собой.

Оба способа инъекции показали, что НА, 5-ГТ и ДЛК вызывают зависимость от дозы задержку времени реакции. Чтобы вызвать одинаковые эффекты при внутримозговом введении требовались 1/10—1/20 дозы, необходимой на периферии.