

In: "Funktionsstörungen des Gehirns im Alter",
7. Rothenburger Gespräch, 6.-7. Nov. 1980.
Hrsg.: D. Platt, Erlangen-Nürnberg.-
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York, 1981; pp. 83-101.

Forschung und Entwicklung, Pharmazeutisches Departement, Sandoz AG, CH-4002 Basel

Die Wirkung von Mutterkorn-Derivaten auf das Zentralnervensystem: Synaptische Übertragungsmechanismen

D. M. LOEW

Die Neuroparmakologie des Mutterkorns hat in letzter Zeit eine entscheidende Wandlung durchgemacht. Während Jahrzehnten wurden zentrale Wirkungen von Mutterkorn-Derivaten als Ausdruck toxischer oder unerwünschter Wirkungen angesehen (27). Erst mit der Entdeckung der zentralen Wirkungen von LSD-25 und vor allem von Hydergin und Bromocriptin sah sich die Neuroparmakologie vor die Frage gestellt, welchen Beitrag sie zum Verständnis therapeutischer Wirkungen leisten könnte.

In unserer Übersichtsarbeit für Heffter-Heubner's Handbuch der experimentellen Pharmakologie (19) haben wir zum ersten Mal eine Zusammenfassung der Wirkungen von Mutterkorn-Derivaten auf die synaptische Übertragung gegeben. Dabei haben wir drei Effekte in den Vordergrund gestellt:

Noradrenalin (NA)-antagonistische,
Dopamin (DA)-agonistische und
Serotonin (5-HT)-agonistische Effekte.

Neuere Zusammenstellungen sind zu finden bei (12, 13, 20, 21, 33, 35).

Für diese Übersichtsarbeit seien aus der großen Zahl von Mutterkornabkömmlingen drei Vertreter ausgewählt, deren zentrale Wirkungen am Menschen am besten untersucht sind: Hydergin wird in einer Tagesdosis von 3-4,5 mg p.o. bei der Behandlung des psychoorganischen Syndroms alter Patienten verwendet (10). Bei Bromocriptin (4) interessiert uns hier seine therapeutische Verwendung bei Morbus Parkinson. In dieser Indikation liegen die Tagesdosen bei 30-150 mg (11). LSD-25 wirkt am Menschen halluzinogen. Die wirksamen Dosen liegen um 50 µg (9).

Monoaminerge Bahnen im Gehirn

Monoamine sind im Hirn nicht diffus verteilt, sondern in diskreten Nervenbahnen lokalisiert (16). Die *noradrenergen* Nerven haben ihren Ursprung in Zellgebieten von Pons und Medulla. Absteigende Bahnen finden wir im Rückenmark.

Aufsteigende Bahnen enden im Kleinhirn, in der Großhirnrinde, im Hippocampus und im Hypothalamus. *Dopaminerge* Bahnen haben ihre Zellkörper einerseits in der Substantia nigra. Ihre Endungen finden wir im Nucleus caudatus, im limbischen Cortex und im Tuberculum olfactorium. Eine kurze Bahn verbindet andererseits den N. arcuatus mit der Eminentia mediana des Hypothalamus. Die *serotoninerger* Bahnen haben ihre Zellkörper in dem großen System der Raphe-Kerne in der Medulla oblongata und im Pons. Die Zellen in der Medulla senden absteigende Axone ins Rückenmark. Aufsteigende Bahnen enden im Kleinhirn, in der Großhirnrinde, in verschiedenen Teilen der Formatio reticularis und u.a. im Hypothalamus, dem Thalamus und der Amygdala. Gewisse Ähnlichkeiten der Innervation mit noradrenergen Neuronen sind auffällig. Entsprechend werden bei der Regulation der Funktionen von Rückenmark, Kleinhirn, Großhirn, Hypothalamus auch regelmäßig noradrenerge und serotoninerge Einflüsse diskutiert. Beim Hypothalamus z.B., besonders bei der Eminentia mediana, kommt die dopaminerge Innervation dazu.

Wenden wir uns nun wieder den Mutterkorn-Derivaten zu.

NA-antagonistische Wirkungen

Wenn wir im Zentralnervensystem NA-antagonistische Effekte diskutieren, sind wir weitgehend auf biochemische Methoden angewiesen (Tab. 1). Es bestehen keine anerkannten funktionellen Tests, bzw. es liegen bis jetzt keine vergleichenden Untersuchungen mit Mutterkorn-Derivaten vor.

Nach parenteraler Verabreichung erhöhen alle drei Vertreter den NA-Umsatz im Hirnstamm der Ratte in vivo. LSD-25 ist mit einer wirksamen Dosis ($ED_{50} + 120\%$) von 0,5 mg/kg s.c. die wirksamste Substanz, während Bromocriptin (6 mg/kg i.p.) und Hydergin (38 mg/kg s.c.) bedeutend weniger wirksam sind.

In vitro dagegen sind alle drei Substanzen Hemmer der NA-empfindlichen Adenylatzyklase, dabei ist Hydergin mit einer ED_{50} von 5,8 ng/ml bedeutend wirksamer als Bromocriptin oder LSD-25. Diese beiden Beispiele belegen, daß trotz vergleichbarem Wirkprofil, die Wirksamkeit je nach Versuchsanordnung verschieden ist. Dafür können sowohl pharmakodynamische als auch pharmakokinetische Faktoren verantwortlich sein.

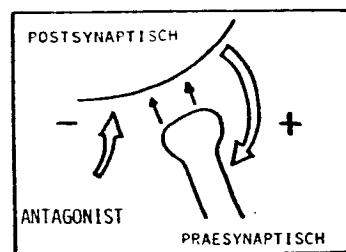
Tab. 1. Noradrenalin-antagonistische Wirkungen.

Erhöhung des NA-Umsatzes
Hemmung präsynaptischer NA-Rezeptoren
Hemmung der NA-empfindlichen Adenylatzyklase
Bindung an NA-Rezeptoren

Den
(Abb. 1
xyphen
Derivat
dieses
und Al
schen
Feed-b

Abb. 1.

Den NA-Umsatz haben BÜRKI u. Mitarb. (3) im Hirnstamm der Ratte gemessen (Abb. 1). Als wichtigster NA-Metabolit wird der Gehalt an 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl-äthylenglykolsulfat (MOPEG-SO) bestimmt. Alle drei Mutterkorn-Derivate führen zu einer Zunahme von MOPEG über 8 Stunden. Die Zunahme dieses Abbauproduktes von NA weist uns auf einen erhöhten Umsatz (Synthese und Abbau) von NA hin. Diese Umsatzsteigerung kann über einen antagonistischen Effekt am postsynaptischen Rezeptor zustandekommen, der über einen Feed-back-Mechanismus zu einer Aktivierung der Synthese von NA im präsynap-



WIRKUNGEN AUF MOPEG-SO₄
IM HIRNSTAMM DER RATTE
(NA-UMSATZ)

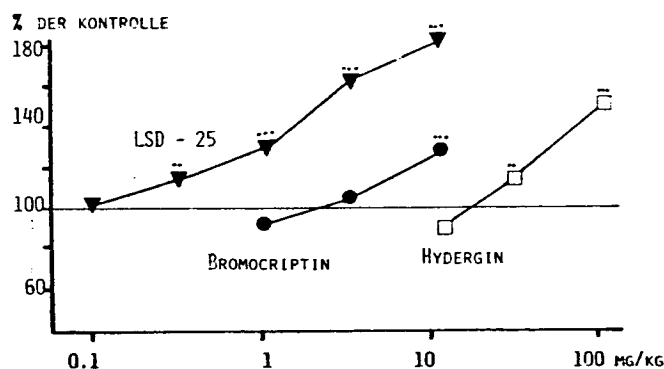
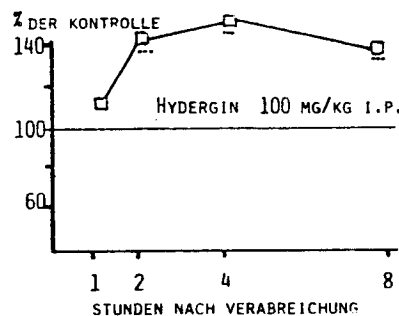
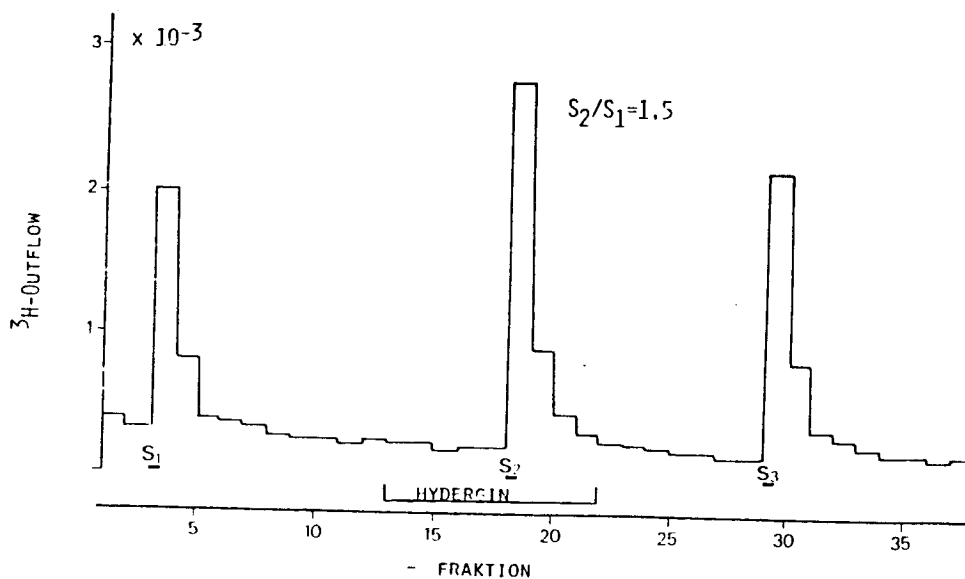


Abb. 1. Wirkungen auf den MOPEG-Gehalt im Hirnstamm der Ratte (NA-Umsatz) (nach [3]).

tischen Teil führt. Andererseits hat MARKSTEIN (22) kürzlich direkte präsynaptische Wirkungen nachgewiesen. Wie Abb. 2 zeigt, erhöht Hydergin die aus Rattenkortex-Schnitten durch elektrische Stimulation freigesetzte NA-Menge. Diese Wirkung kann auf einen Antagonismus an Rezeptoren an der noradrenergen Nervenendigung, sogenannten α_2 -Rezeptoren, zurückgeführt werden, welche die pro Impuls freigesetzte NA-Menge regulieren. Diese präsynaptische Wirkung tritt in niedrigen Konzentrationen auf und nur dann, wenn gleichzeitig ein elektrischer Reiz gegeben wird.

Als weiteres Maß für eine zentrale NA-antagonistische Wirkung können wir die Hemmung der NA-empfindlichen Adenylatzyklase in der Hirnrinde der Ratte nehmen. NA aktiviert die in der postsynaptischen Membran lokalisierte Adenylatzyklase, weshalb der Gehalt an zyklischem Adenylmonophosphat, an zyklischem AMP, zunimmt.

Die in vitro Untersuchungen von MARKSTEIN u. WAGNER (24) an Schnitten von Rattenkortex zeigen, daß exogen zugeführtes NA zu einer konzentrationsabhängigen Zunahme des Gehaltes an zyklischem AMP führt. Sowohl Alpha- wie Beta-adrenerge Blocker führen zu einer kompetitiven Hemmung dieses NA-Effektes. Dagegen ist die Hemmung durch Hydergin nicht-kompetitiver Natur, was besagt, daß auch bei hohen NA-Konzentrationen die Hemmwirkung von Hydergin nicht



S₁, S₂, S₃. ELEKTRISCHE REIZUNG (5 Hz, 12 mA, 2 Min.)

Abb. 2. Wirkung einer Konzentration von 10^{-8} M Hydergin auf spontane und stimulations-induzierte Freisetzung von ³H-Noradrenalin aus Schnitten von Ratten-Kortex. (S₁, S₂, S₃ elektrische Reizung mit 5 Hz, 12mA während 2 Min.) (nach [22]).

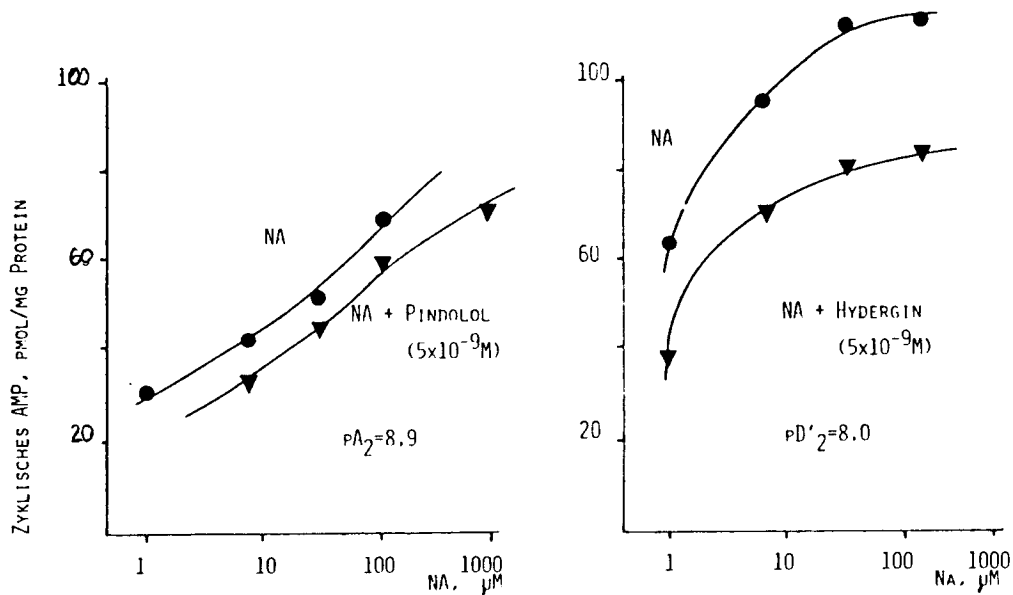


Abb.3. Hemmung der Noradrenalin-bedingten Zunahme von zyklischem AMP in Schnitten von Ratten-Kortex durch Pindolol und Hydergin (nach [24]).

überwunden werden kann (Abb.3). Neben NA führen auch Isoproterenol und Adenosin zu einer Erhöhung des Gehaltes an zyklischem AMP im Rattenkortex. Der Vergleich der Affinitäten zu den verschiedenen Rezeptoren, die auf NA, Isoproterenol oder Adenosin empfindlich sind, zeigt jedoch, daß die Affinität von Hydergin zu den von NA besetzten Alpha-Rezeptoren etwa $10000 \times$ höher ist als zu den anderen beiden Rezeptoren (24).

MARKSTEIN u. WAGNER haben Hydergin auch in vivo über 6 Wochen verabreicht (Abb. 4). Nach 1, 3 und 6 Wochen wurden Kortex-Schnitte entnommen und deren Empfindlichkeit auf verschiedene Konzentrationen von NA bestimmt. In der Kontrollgruppe nimmt die Empfindlichkeit auf NA, vermutlich in Abhängigkeit vom Alter, zu. Diese Zunahme ist in der Hydergin-Gruppe unterdrückt. MARKSTEIN nimmt an, daß es bei längerer Verabreichung von Hydergin zu einer Akkumulation im Rattenhirn kommt, und hat eine akkumulierte Konzentration von 10^{-8}M errechnet. Diese Konzentration entspricht derjenigen, die in vitro wirksam ist (24).

Daß Mutterkorn-Derivate eine hohe Affinität zu NA-Rezeptoren im Gehirn haben, geht aus den Bindungsstudien von GOLDSTEIN (14) hervor. Dieser Autor hat untersucht, ob Hydergin und Bromocriptin radioaktiv markierte Alpha-Blocker aus Membranen vom Rattenhirn verdrängen können. WB-4101 ist ein

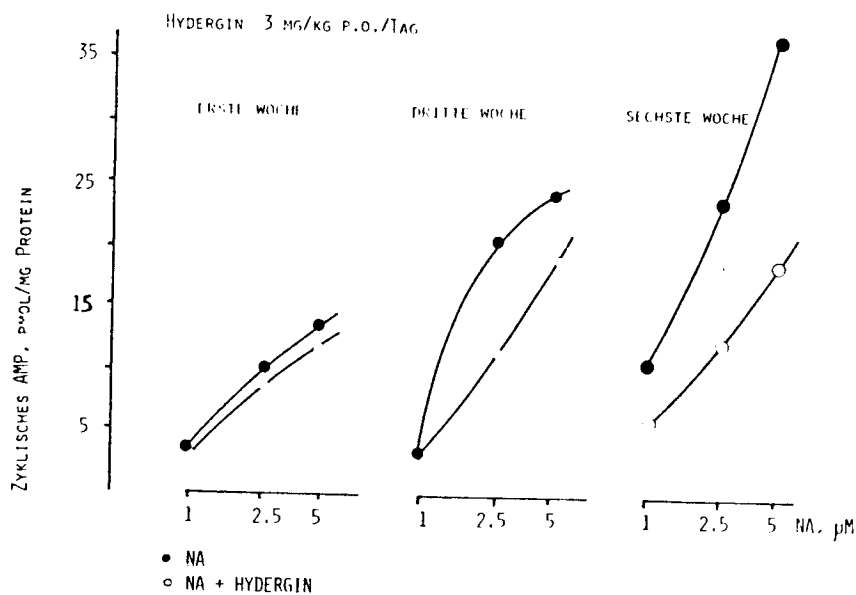


Abb. 4. Hemmung der Noradrenalin-bedingten Zunahme von zyklischem AMP im Ratten-Kortex nach Verabreichung von Hydergin (3 mg/kg/Tag p. o.) über 1, 3 und 6 Wochen (nach [24]).

weltweit für derartige Studien verwendetes Benzidoxan-Derivat, Dihydroergokryptin ist als Hydergin-Komponente bekannt. Sowohl Hydergin als auch Bromocriptin verdrängen in Konzentrationen zwischen 10^{-6} und 10^{-9} M die beiden Radioliganden, wobei der Alpha-Blocker Phentolamin in ähnlichen Konzentrationen wie Hydergin die Radioliganden verdrängen kann, während der DA-Antagonist Haloperidol und vor allem der DA-Agonist Bromocriptin erst in deutlich höheren Konzentrationen wirksam sind (Tab. 2).

In-vitro-Studien zeigen eine hohe Affinität vor allem von dihydrogenierten Ergopeptin-Derivaten an zentrale Alpha-adrenerge Rezeptoren, der im pharmakologischen Versuch sowohl präsynaptische wie postsynaptische antagonistische Wirkungen entsprechen. Nach einmaliger Verabreichung am Ganztier, also in

Tab. 2. Hemmung der Bindung an Rattenkortex-Membranen.

Substanz	^3H -WB-4101 K_i , nM	^3H -Dihydroergokryptin K_i , nM
WB-4101	0,57	23
Dihydroergokryptin	3,8	15
Phentolamin	9,5	75
Haloperidol	48	—
Hydergin	6,7	30
Bromocriptin	9,5	470

vivo, treten entsprechende Effekte von Hydergin erst in hohen Dosen auf. Es scheint jedoch, daß niedrige Dosen, über Tage oder Wochen verabreicht, auch in vivo zu einer NA-antagonistischen Wirkung führen. Es bleibt abzuklären, ob es sich um eine Akkumulation der Substanz im Gehirngewebe handelt, oder ob die chronische Behandlung eine Veränderung der Empfindlichkeit zentraler Substrate herbeiführt.

Dopamin-agonistische Wirkungen

Zum Studium der DA-agonistischen Wirkung steht uns eine große Reihe von Versuchsanordnungen zur Verfügung (Tab. 3). Vor allem sind es auch funktionelle Wirkungen, die wir im Zentralnervensystem untersuchen können. Ich nenne nur die Emesis, eine altbekannte Wirkung von Mutterkorn-Alkaloiden, dann die erst in den letzten Jahren erkannten Wirkungen wie Stereotypie oder Prolaktin-Hemmung. Die wirksamen Dosen sind in den verschiedenen funktionellen Tests je nach Mutterkorn-Derivat außerordentlich verschieden. Hydergin ist am Hund ein ausgesprochen starkes Emetikum (ED_{50} 5,7 $\mu\text{g/kg}$ i.v.); die emetische Wirkung beruht vermutlich auf einem Angriffspunkt an dopaminergen Substraten in der Medulla oblongata, die bei der Ratte nicht nachgewiesen sind. Bromocriptin ist ein starker Prolaktin-Senker (ED_{50} Implantationshemmung 0,75 mg/kg s.c. am Tag 5), ebenso hervorstechend ist seine Potenz im Ungerstedt-Modell (minimal wirksame Dosis 0,1 mg/kg s.c.). Für die Prolaktin-Senkung kommen die vom N. arcuatus in die Eminentia mediana des Hypothalamus ziehenden Bahnen und die Adenohypophyse in Betracht. Das Substrat des Drehverhaltens sind die nigrostriatalen Bahnen, für die Stereotypien sind es die in den limbischen Kortex ziehenden Bahnen, möglicherweise auch Teile des nigro-striatalen Systems. LSD-25 ist die wirksamste Substanz, um Stereotypien zu erzeugen (minimal wirksame Dosis bei 1 mg/kg s.c.). Aus dem Vergleich der Potenz verschiedener Mutterkorn-Derivate als DA-Agonisten wird deutlich, daß die anatomisch voneinander differenzierten dopaminergen Systeme unterschiedlich auf einzelne Substanzen reagieren. Die Voraussetzungen für eine selektive Beeinflussung einzelner Systeme sind gegeben (18, 21).

Tab. 3. Dopamin-agonistische Wirkungen.

Emesis
Stereotypien
Prolaktin-Hemmung
Kontralaterale Drehbewegungen an Ungerstedt-Ratten
Senkung des Dopamin-Umsatzes
Wirkungen auf DA-empfindliche Adenylatzyklase
Bindung an DA-Rezeptoren

Ein klassisches Modell für die Untersuchung von DA-agonistischen Effekten hat UNGERSTEDT (32) entwickelt (Abb. 5). Durch eine Injektion von 6-Hydroxy-Dopamin in die Substantia nigra einer Seite führen wir eine gezielte Degeneration der nigrostriatalen Bahnen herbei. Auf der denervierten Seite (unten in der Abbildung) entwickelt sich in der Folge eine Überempfindlichkeit in den postsynaptischen Teilen im Nucleus caudatus. Wenn wir jetzt von außen DA oder einen DA-Antagonisten zuführen, reagieren die überempfindlichen Rezeptoren der geschädigten Seite stärker als diejenigen der gesunden Seite. Dieser Effekt drückt sich in Asymmetrie der Körperhaltung und schließlich Drehbewegungen aus, die wir leicht zählen können (32). Das faszinierende an diesem Modell ist die Tatsache, daß die hier experimentell gesetzte Läsion weitgehend dem pathologisch-anatomischen Befund im Gehirn von Parkinsonikern entspricht. Nur ist sie beim M. Parkinson in der Regel doppelseitig.

Die Wirkung verschiedener DA-Agonisten zeigt Abb. 6. Apomorphin führt zu kontralateralem Drehen. Seine Wirkung dauert 2 Stunden. Ähnlich kurz wirkt LSD-25. Dagegen zeigt Bromocriptin eine während mehr als 7 Stunden anhaltende Wirkung, die jedoch verzögert einsetzt. Auch Hydergin führt nach einer Latenz von etwa 2 Stunden zu kontralateralem Drehen; die wirksamen Dosen

UNGERSTEDT-MODELL

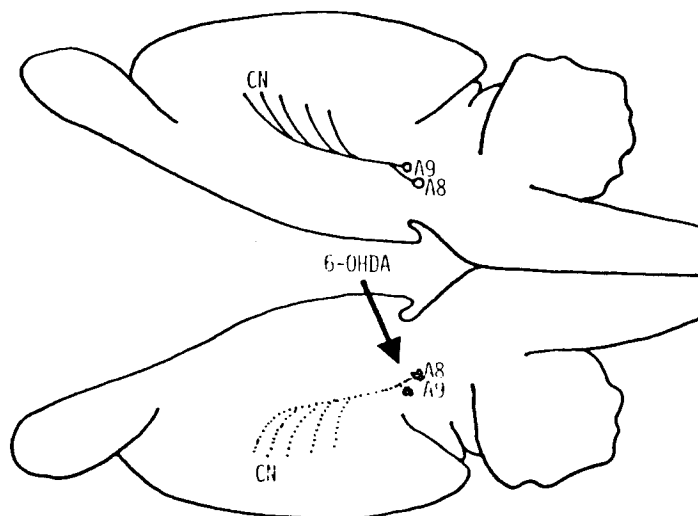


Abb. 5. Das Modell von Ungerstedt (32). Eine unilaterale Injektion von 6-Hydroxydopamin (6-OHDA) in die Substantia nigra (A 8, A 9) führt zu einer einseitigen Degeneration der nigrostriatalen Bahnen. Auf der betroffenen Seite entwickelt sich eine Überempfindlichkeit der postsynaptischen DA-Rezeptoren im Nucleus caudatus (CN).

Abb.

liege
Late
p.o.
4 St
auf 1
Eine
Tag
schei
Subs
vity
könn
chem
(32)
A
der

KONTRALATERALE DREHBEWEGUNGEN BEI UNGERSTEDT-RATTEN

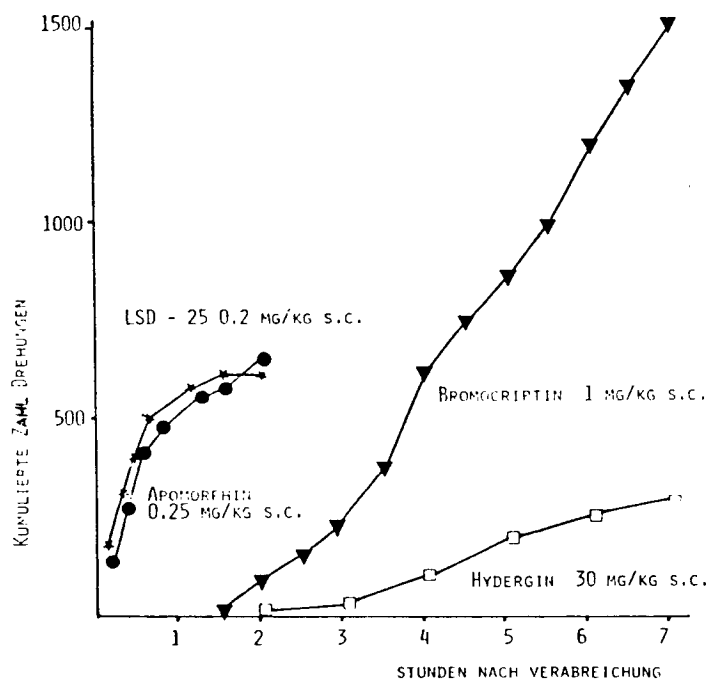


Abb. 6. Wirkungen von Apomorphin, LSD-25, Bromocriptin und Hydergin am Ungerstedt-Modell.

liegen jedoch bedeutend höher (15, 20). Es ist interessant zu sehen, daß diese Latenz nach wiederholter Verabreichung verschwindet (Abb. 7). Nach 20 mg/kg p.o. Hydergin finden wir bei der ersten Verabreichung eine Latenz von gegen 4 Stunden. Nach der zweiten Verabreichung, 24 Stunden später, ist diese Latenz auf 1 Stunde verkürzt. Zusätzlich nimmt die Anzahl der Drehungen bedeutend zu. Eine solche Verstärkung der Wirkung finden wir jedoch nur, wenn wir am ersten Tag eine knapp überschwellige, also gerade wirksame Dosis verabreichen (34). Es scheint, daß sich unter diesen Versuchsbedingungen die Empfindlichkeit des Substrates gegenüber dem Pharmakon erhöht, sich also eine Art »Supersensitivität« einstellt. Veränderungen der Empfindlichkeit der dopaminergen Substrate können auch durch andere Manipulationen erzeugt werden: So zum Beispiel chemische Zerstörung der dopaminergen Bahnen wie im Modell von UNGERSTEDT (32) und durch wiederholte Verabreichung von DA-Agonisten (25, 26, 29).

Abb. 8 zeigt Befunde von BÜRKI et al. (3) über den Umsatz von DA im Striatum der Ratte. Wieder wurde die Konzentration eines Hauptmetaboliten, der 3,4-

KONTRALATERALE DREHBEWEGUNGEN BEI UNGERSTEDT-RATTEN
WIEDERHOLTE VERABREICHUNG

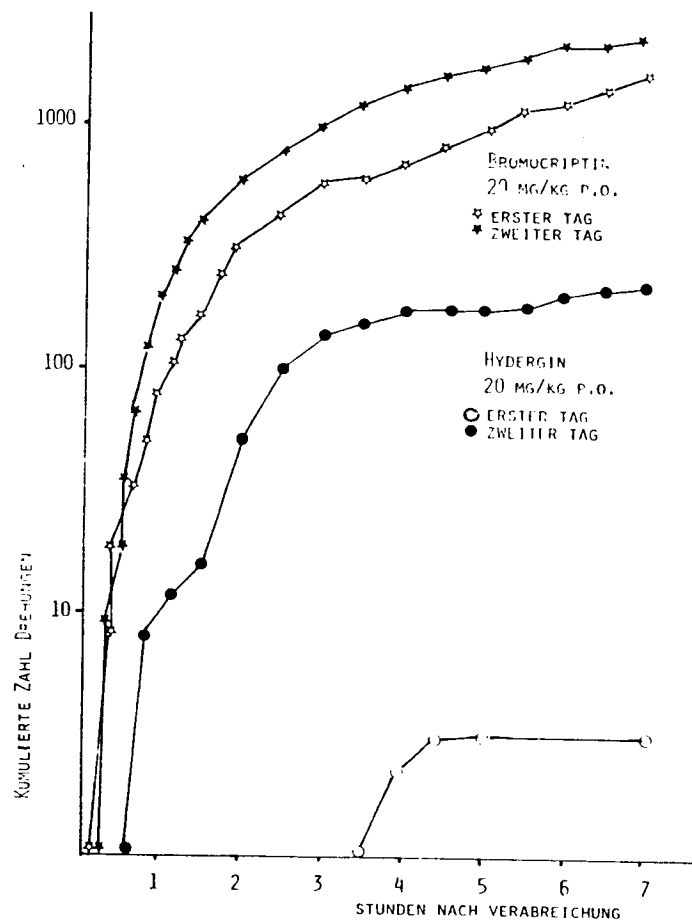
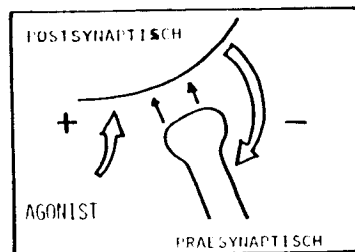


Abb. 7. Wirkung von Bromocriptin und Hydergin am Ungerstedt-Modell nach wiederholter Verabreichung.

Dihydroxyphenylethylsäure (DOPAC) gemessen. Nach Bromocriptin finden wir eine langanhaltende Senkung der DOPAC-Konzentration. Bürki et al. nehmen an, daß Bromocriptin durch einen agonistischen Effekt am postsynaptischen Teil der Synapse einen negativen Feed-back aktiviert, der zu einer Abnahme von Synthese und damit Abbau des DA führt. Die Wirkung von Bromocriptin ist dosisabhängig (ED 80% 1,2 mg/kg s.c.). 4 Stunden nach Substanzgabe gemessen, ist Hydergin (ED 80% 100 mg/kg s.c.) in bedeutend höheren Dosen wirksam.



WIRKUNGEN AUF DOPAC IM
STRIATUM DER RATTE
(DA-UMSATZ)

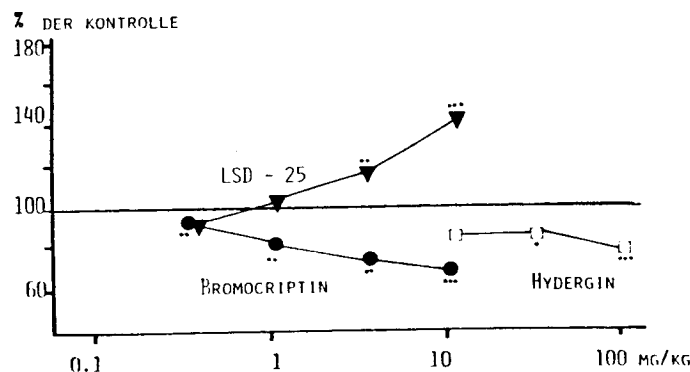
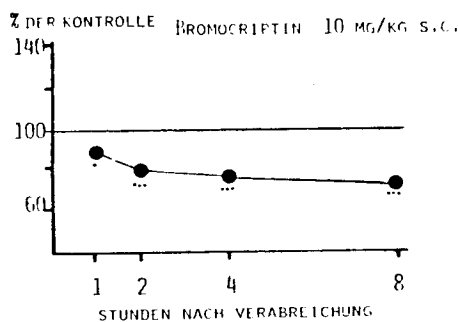


Abb. 8. Wirkungen auf den DOPAC-Gehalt im Striatum der Ratte (DA-Umsatz) (nach [3]).

LSD-25 führt in diesen Versuchen zu einer Zunahme des DOPAC-Gehaltes im Striatum. Diese Wirkung könnte als DA-antagonistische Wirkung erklärt werden. Eine andere Erklärung ist allerdings die, daß die Zunahme von DOPAC eine Folge einer Wirkung von LSD-25 auf ein anderes Überträgersystem, besonders auf serotoninerge Mechanismen sein könnte (3).

Eine nächste Frage ist die Wirkung auf die DA-empfindliche Adenylatzyklase. Von einem DA-Agonisten würden wir erwarten, daß er die Aktivität der DA-

Tab. 4. Hemmung der Bindung an Ratten-Caudatum-Membranen.

Substanz	³ H-Haloperidol IC ₅₀ (nM)
Haloperidol	0,5
Apomorphin	40
Dopamin	2200
Noradrenalin	> 10000
Serotonin	> 10000
Hydergin	3
Bromocriptin	3

empfindlichen Adenylatzyklase im Striatum erhöht und damit zu einer Zunahme des Gehaltes an zyklischem AMP führt. Das ist der Fall nach der Zugabe von DA zu Striatum-Homogenaten. Bromocriptin allein führt jedoch in vitro zu keiner Zunahme der DA-empfindlichen Adenylatzyklase. Im Gegenteil, in hohen Konzentrationen wird die Konzentrations-Wirkungskurve von DA nach rechts verschoben. Die Hemmung ist nach den Untersuchungen von MARKSTEIN kompetitiv (22, 23) und ist von verschiedenen Autoren bestätigt worden. Allerdings hat SCHORDERET (28) an der intakten Kaninchen-Retina eine Zunahme von zyklischem AMP z.B. nach Zugabe von 10^{-4} M Bromocriptin gefunden. Ebenso haben TRABUCCHI et al. (31) nach parenteraler Verabreichung von 2 mg/kg eine Zunahme des Gehaltes an zyklischem AMP-Gehalt im Striatum von Ratten gezeigt. Es scheint, daß der am Gantzter und im therapeutischen Versuch nachweisbare DA-Agonismus nicht auf einer Erhöhung der DA-empfindlichen Adenylatzyklase beruht. KEBABIAN u. CALNE (17) haben deshalb einen besonderen sogenannten D₂-Rezeptor postuliert, der nicht an die Adenylatzyklase gekoppelt ist, an welchem jedoch Mutterkorn-Derivate als Agonisten wirken (5).

Es erstaunt nicht, daß Mutterkorn-Derivate markiertes DA oder Haloperidol von ihren Bindungsstellen im Striatum verdrängen. Wie Apomorphin verdrängen Bromocriptin und Hydergin beide Radioliganden, wobei in den Versuchen von GOLDSTEIN (14) Bromocriptin eine stärkere Affinität zu den Bindungsstellen von Haloperidol zu besitzen scheint, während Hydergin sich etwas mehr an die Bindungsstellen von DA bindet. Tab. 4 zeigt, daß sowohl Hydergin wie Bromocriptin in außerordentlich niedrigen Konzentrationen markiertes Haloperidol von seinen Bindungsstellen im Striatum von Ratten verdrängen können.

Serotonin-agonistische Wirkungen

Als Maß für zentrale, 5-HT-agonistische Effekte bieten sich eine Reihe von funktionellen Versuchsanordnungen an, in denen wir verschiedene Mutterkorn-

Tab. 5. Serotonin-agonistische Wirkungen.

Hyperthermie
Verkürzung des REM-Schlafes
Abnahme der PGO-Spikes
Senkung des 5-HT-Umsatzes
Bindung an 5-HT-Rezeptoren

Derivate vergleichend geprüft haben (Tab. 5). Zusätzlich können wir den Serotonin-Umsatz untersuchen sowie die Fähigkeit der Substanzen, markiertes Serotonin von Bindungsstellen im Gehirn zu verdrängen. Erst wenige Untersuchungen liegen vor über 5-HT-empfindliche Adenylatzyklasten (22), weshalb ich diesen Aspekt hier nicht weiter diskutiere.

Wenn wir die Wirksamkeit der drei Mutterkorn-Derivate vergleichen, dann zeigt sich LSD-25 als wirksamste Substanz. In Dosen von 3 µg/kg i.v. erhöht LSD-25 die Rektaltemperatur bei Kaninchen, nach 30 µg/kg i.v. sind die PGO-Spikes erniedrigt, und nach 1 mg/kg i.p. ist an Ratten der REM-Schlaf unterdrückt und der 5-HT-Umsatz gesenkt. Dabei kommt einerseits eine direkte Beeinflussung der Raphe-Kerne in Pons und Medulla, also präsynaptischer Substrate in Betracht. Andererseits ahmt LSD-25 die 5-HT-Wirkung am postsynaptischen Teil nach, wie es das Beispiel der 5-HT-Umsatzmessungen in der Hirnrinde belegt (1).

Eine funktionelle Methode zur Untersuchung serotoninerger Effekte ist das Versuchsmodell der »PGO-Spikes« (36). Wenn Katzen mit 0,5 mg/kg i.p. Reserpin behandelt werden, treten im Pons (P), im Corpus geniculatum laterale des Thalamus (G) und in der Sehrinde im optischen Kortex (O) charakteristische hohe Potentiale auf. Sie kommen durch eine Entleerung der Speicher von Monoaminen, vor allem von 5-HT zustande. Ähnliche Potentiale treten auch während des Traumschlafes, des REM-Schlafes, spontan auf. Man stellt sich vor, daß ein Schrittmacher im Pons (Locus coeruleus) durch die Serotonin-Depletion enthemmt wird und wie ein Generator-System diese 30–50 ×/Minute auftretenden Entladungen auslöst. Wenn wir solchen mit Reserpin vorbehandelten Katzen nun 5-Hydroxytryptophan verabreichen, so reduziert sich in Abhängigkeit von der Dosis die Zahl der PGO-Spikes (Abb. 9). 5-Hydroxytryptophan ist die physiologische Vorstufe von 5-HT, dringt leicht ins Gehirn ein und wird dort rasch zu 5-HT decarboxyliert.

LSD-25, Hydergin und Bromocriptin führen zu einer dosisabhängigen Abnahme der PGO-Spikes, wobei LSD-25 etwa 13 × wirksamer als Hydergin und 70 × wirksamer als Bromocriptin ist. Die untersuchten Mutterkorn-Derivate verhalten sich ähnlich wie 5-Hydroxytryptophan, indem sie nicht nur die Zahl der PGO-Spikes reduzieren, sondern auch das hochfrequente elektroenzephalographische Bild im kortikalen EEG umkehren (3, 36). Methiothepin, ein zentraler 5-HT-Antagonist verschiebt die Dosiswirkungskurven von 5-Hydroxytryptophan und

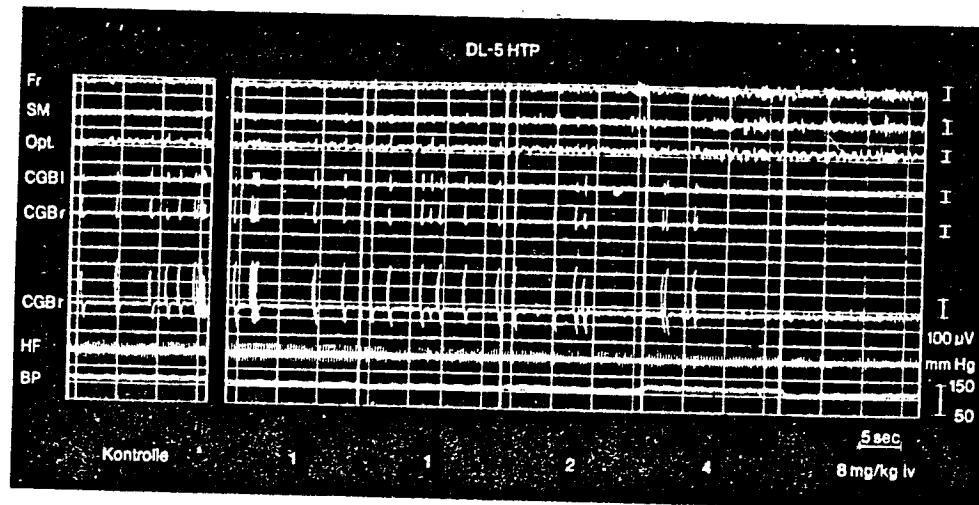


Abb. 9. Wirkung von 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) auf Reserpin-induzierte PGO-Spikes.

von Hydergin nach rechts, antagonisiert also die Hemmwirkungen dieser Substanzen auf die PGO-Spikes (Abb. 10). Wir nehmen an, daß es sich bei dieser Wirkung entweder um einen direkten Effekt auf Raphe-Zellkörper handelt oder daß Hydergin die Wirkungen des Serotonins an Neuronen nachahmt, die von serotoninergen Endigungen innerviert werden, also z.B. im Corpus geniculatum laterale des Thalamus. Beide Angriffspunkte wurden von AGHAJANIAN in elektrophysiologischen Versuchen mit LSD-25 an Einzelzellen der Ratte nachgewiesen (1). Abb. 11 zeigt, daß LSD-25 und Hydergin im Rattenkortex den Gehalt an 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) senken. 5-HIAA ist der Hauptmetabolit des 5-HT. Eine Abnahme des Metabolitengehaltes wird als eine Senkung des Umsatzes von Serotonin im präsynaptischen Teil des serotoninergen Neurons interpretiert. Sie kommt zustande durch eine 5-HT-agonistische Wirkung auf die postsynaptische Membran und durch die folgende Aktivierung eines negativen Feed-backs. In diesen Versuchen von BÜRKE hat Bromocriptin den Serotonin-Umsatz nicht erhöht (3).

Es erstaunt nicht, daß Mutterkorn-Derivate auch markiertes 5-HT von seiner Bindung an Gehirn-Membranen verdrängen. Schon vor einigen Jahren hat die Gruppe von SNYDER (2) gezeigt, daß z.B. LSD-25 Serotonin von seinen Bindungsstellen verdrängen kann. Die wirksamen Konzentrationen liegen in einem Bereich, der vergleichbar ist demjenigen, wo auch eine Verdrängung von Alpha-Blockern und Dopamin-Antagonisten nachweisbar ist. Es stellt sich nun die Frage, ob wir es hier mit einer sehr allgemeinen Wirkung zu tun haben, die möglicherweise mit einem spezifischen pharmakodynamischen Effekt auf ein bestimmtes Übertra-

Abb.

gung
CLO
marl
daß
hat.
fällt
Bere
fests
klein
Schl
5-HT
kurv
aus s

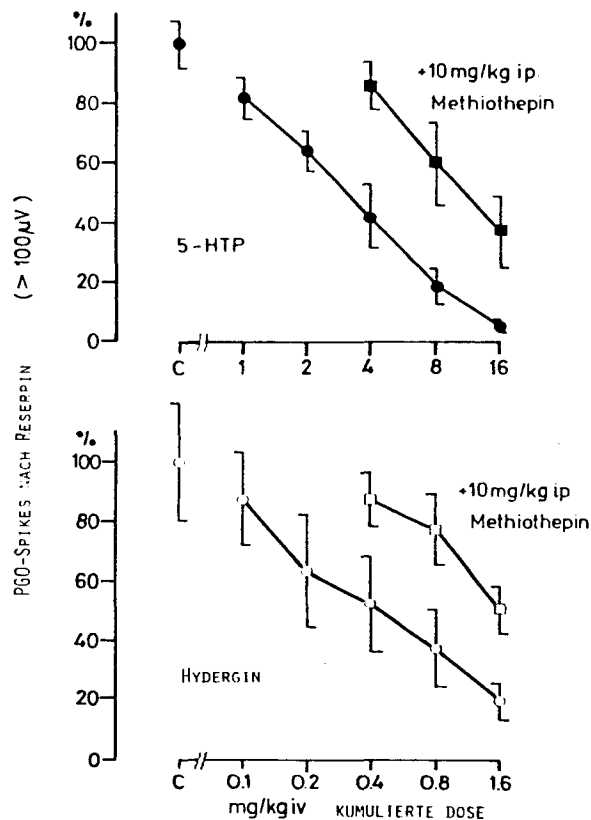
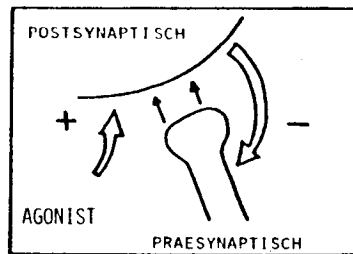


Abb. 10. Die Wirkung einer Vorbehandlung mit Methiothepin auf die Unterdrückung der PGO-Spikes durch 5-HTP und Hydergin (35).

gungssystem keine Beziehung mehr hat. Dagegen sprechen die Befunde von CLOSSE u. HAUSER (8). Die Verdrängungskurven in Abb. 12 zeigen, daß 5-HT zwar markiertes Dihydroergotamin aus seinen Bindungsstellen zu verdrängen vermag, daß diese Verdrängungskurve jedoch einen eigentümlichen, biphasischen Verlauf hat. Sie erinnert an eine Summenkurve zweier Verdrängungskurven. Der eine Teil fällt in den Konzentrationsbereich von 10^{-8} – 10^{-7} M, ein zweiter Teil liegt im Bereich von 5×10^{-6} bis 10^{-4} M. Solche Diskontinuitäten lassen sich nur dann feststellen, wenn die Konzentrationsabstufungen des Wirkstoffes außerordentlich klein sind. Aufgrund der Bindungskurven von 5-HT und NA würden wir nun zwei Schlußfolgerungen ziehen: Dihydroergotamin läßt sich als Ligand sowohl durch 5-HT als auch durch NA verdrängen. Die beiden Konzentrations-Verdrängungskurven zeigen jedoch, daß 5-HT Dihydroergotamin in niedrigerer Konzentration aus seinen Bindungsstellen zu verdrängen vermag als NA. Die Zweiphasigkeit der



WIRKUNGEN AUF 5-HIAA IM

CORTEX DER RATTE

(5-HT-UMSATZ)

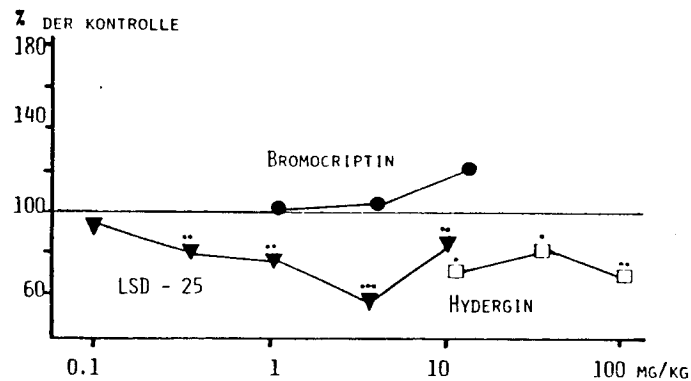
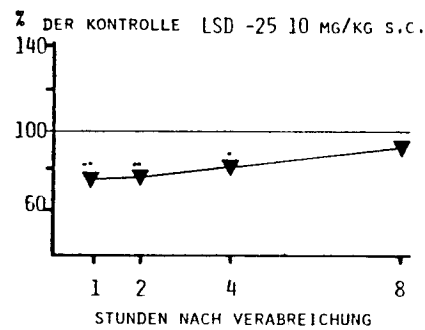
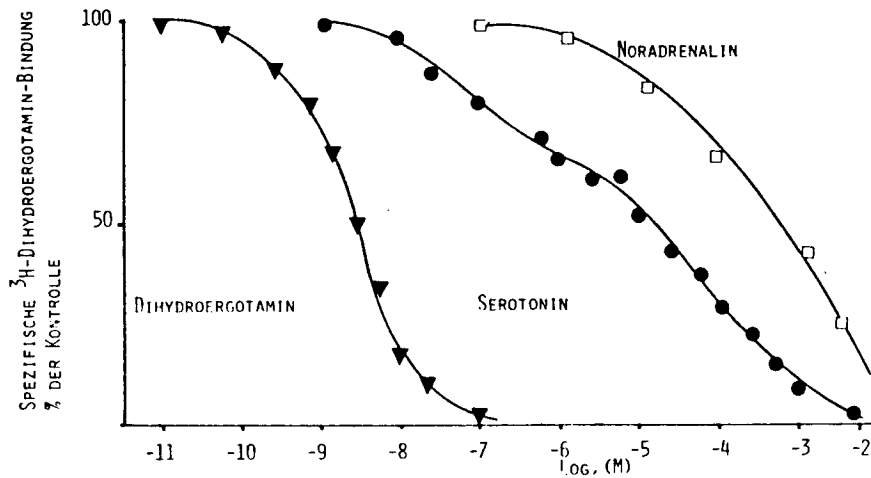


Abb. 11. Wirkungen auf den Gehalt an 5-HIAA im Kortex der Ratte (5-HT-Umsatz) (nach [3]).

Verdrängungskurve kann so interpretiert werden, daß Dihydroergotamin an zwei »High affinity sites« gebunden wird (6, 7, 30).

Eine weitere Möglichkeit ergibt sich aus den Daten in Tab. 6. Hier sehen wir, daß 5-HT zur Dihydroergotamin-Bindungsstelle eine höhere Affinität besitzt als DA und NA. Umgekehrt zeigen NA und DA eine höhere Affinität zur Bindungsstelle von Dihydro- α -ergokryptin. Stellen wir uns nun vor, was vor sich geht, wenn ein Mutterkorn-Derivat systemisch verabreicht wird, durch die Blut-

Abb. 12. Hemmung der ^3H -Dihydroergotamin-Bindung an Ratten-Kortex-Membranen (8).

Hirn-Schranke tritt und sich im Gehirn an spezifische Bindungsstellen, also an Rezeptoren, anlagert. Dihydroergotamin wird sich zu etwa $\frac{2}{3}$ an 5-HT-Bindungsstellen anlagern, zu einem Drittel an anderen Stellen, darunter Bindungsstellen für NA und DA. Umgekehrt dagegen Dihydro- α -ergokryptin. Es wird sich zu $\frac{2}{3}$ oder sogar zu $\frac{3}{4}$ an NA- oder DA-Bindungsstellen anlagern. Seine übrige Aktivität wird es u. a. über 5-HT-Bindungsstellen entfalten (6, 7).

Schlußfolgerungen

Die hohe Affinität von Mutterkorn-Derivaten zu spezifischen Rezeptoren im Gehirn stellt heute die Grundlage dar für das Verständnis ihrer pharmakodynamischen Wirkungen. Im Tierversuch binden sich Mutterkorn-Derivate an spezifische NA-, DA- und 5-HT-Rezeptoren, wobei die relative Affinität zu einer dieser drei Bindungsstellen von der chemischen Struktur des Ergot-Derivates abhängt.

Tab. 6. Hemmung der Bindung an Ratten-Kortex-Membranen.

Substanz	^3H -Dihydroergotamin $\text{IC}_{50} \text{ (nM)} \pm \text{S.E.M.}$	^3H -Dihydro- α -Ergokryptin $\text{IC}_{50} \text{ (nM)} \pm \text{S.E.M.}$
Dihydroergotamin	$1,6 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,2$
Dihydro- α -ergokryptin	$9,8 \pm 2,6$	$2,7 \pm 0,5$
Serotonin	1150 ± 350	28300 ± 2200
Noradrenalin	130000	1150 ± 50
Dopamin	85000	14300 ± 700

Im funktionellen Versuch sind es NA-antagonistische, DA-agonistische und 5-HT-agonistische Wirkungen, die das zentrale Wirkungsbild der Mutterkorn-Derivate beherrschen. Die anatomische Lokalisation der monoaminergen Systeme sowie die Verteilung von Rezeptoren im prä- und postsynaptischen Bereich schafft die Voraussetzung für eine Vielfalt von Wirkungen auf Verhalten, Befinden, neurologische Regelkreise und Endokrinum.

Für ihre Beiträge danke ich folgenden Kolleginnen und Kollegen aus den Sandoz-Laboratorien: Fräulein Annemarie Clossé, Fräulein Anne-Lise Jatón und den Herren Vigouret, Bürki, Markstein und Hauser. Für die Hilfe bei der Abfassung des Manuskriptes danke ich Fräulein Elisabeth Stücklin.

Literatur

- (1) AGHAJANIAN, G.: LSD and 2-bromo-LSD: Comparison of effects on serotonergic neurons and on neurons in two serotonergic projection areas, the ventral lateral geniculate and amygdala. *Neuropharmacology* 15: 521-528 (1967).
- (2) BENNETT, J. P., S. H. SNYDER: Serotonin and lysergic acid diethylamide binding in rat brain membranes: relationship to postsynaptic serotonin receptors. *Mol. Pharmacol.* 12: 373-389 (1970).
- (3) BÜRKI, H. R., H. ASPER, W. RUCH, P. E. ZÜGER: Bromocriptine, dihydroergotoxine, methysergide, d-LSD, CF 25-397, and 29-712: Effects on the metabolism of the biogenic amines in the brain of the rat. *Psychopharmacology* 57: 227-237 (1978).
- (4) CALNE, D. B.: Developments in the Treatment of Parkinsonism. *The New England Journal of Medicine* 295: 1433-1434 (1976).
- (5) CLARK, B. J., E. FLÜCKIGER, D. M. LOEW, J. M. VIGOURET: Über den Wirkungsmechanismus von Bromokriptin. *Triangel* 17: 21-31 (1978).
- (6) CLOSSE, A., W. FRICK, D. HAUSER, A. SAUTER: Characterization of ^3H -bromocriptine binding to calf caudate membranes. Conference on the Psychopharmacology and Biochemistry of Neurotransmitter Receptors, Tucson, Ariz. 1980 (in press).
- (7) CLOSSE, A., D. HAUSER: Vergleich der spezifischen Bindungsstellen von ^3H -Dihydroergotamin und ^3H -Dihydroergokriptin an Rattenhirnmembranen. Unpubliziertes Manuskript 1978.
- (8) CLOSSE, A., D. HAUSER: Dihydroergotamine binding to rat brain membranes. *Life Sci.* 19: 1851-1854 (1976).
- (9) FANCHAMPS, A.: Some compounds with hallucinogenic activity. In: BERDE, B., SCHILD, H. O. (eds.): *Ergot Alkaloids and Related Compounds. Handbuch der experimentellen Pharmakologie.* 49: 567-614. Springer, Berlin 1978.
- (10) FANCHAMPS, A.: Controlled studies with dihydroergotoxine in senile cerebral insufficiency. In: K. NANDY (ed.): *Geriatric Psychopharmacology. Developments in Neurology* 3: 195-212. Elsevier/N.-Holland, Amsterdam 1979.
- (11) FLÜCKIGER, E., E. DEL POZO: Influence on the endocrine system. In: BERDE, B., SCHILD, H. O. (eds.): *Ergot Alkaloids and Related Compounds. Handbuch der experimentellen Pharmakologie* 49: 615-690. Springer, Berlin 1978.
- (12) FUXE, K., D. B. CALNE (eds.): *Dopaminergic Ergot Derivatives and Motor Function.* Pergamon Press, Oxford 1979.
- (13) GOLDSTEIN, M., D. B. CALNE, A. LIEBERMAN, M. O. THORNER (eds.): *Ergot Compounds and Brain Function. Neuroendocrine and Neuropsychiatric Aspects. Adv. Biochem. Psychopharmacol.* Raven Press, New York 1980.
- (14) GOLDSTEIN, M., J. Y. LEW, F. HATA, A. LIEBERMAN: Binding interactions of ergot alkaloids with monoaminergic receptors in the brain. *Gerontology (Basel)* 24: Suppl. 1, 76-85 (1978).

(15) Jo
de
Ph
(16) Iv
Y
(17) Ki
(18) La
all
(19) La
Bi
ex
(20) La
El
(e
H
(21) La
to
Er
Bi
(22) M
Sy
Er
(23) M
ra
(1
(24) M
ce
(25) M
ch
be
(26) N
hy
11
(27) R
Se
(28) Sc
of
(29) Sa
af
(30) Ti
N
(31) Ti
de
(32) U
th
(33) V
ne
to
(34) V
er
(35) V
se
(36) Z
by

- (15) JOHNSON, A. M., D. M. LOEW, J. M. VIGOURET: Stimulant properties of bromocriptine on central dopamine receptors in comparison to apomorphine, (+)-amphetamine and l-DOPA. *Brit. J. Pharmac.* 56: 59-68 (1976).
- (16) IVERSEN, S. D., L. L. IVERSEN (eds.): *Behavioral Pharmacology*. Oxford University Press, New York, Oxford 1975.
- (17) KEBABIAN, J. W., D. B. CALNE: Multiple receptors for dopamine. *Nature* 277: 93-96, 1979.
- (18) LOEW, D. M., A. L. JATON, J. M. VIGOURET: Neuropharmacological investigations with two ergot alkaloids, Hydergine and bromocriptine. *Postgrad. Med. J.* 52: Suppl. 1, 40-46 (1976).
- (19) LOEW, D. M., E. B. VAN DEUSEN, W. MEIER-RUGE: Effects on the central nervous system. In: BERDE, B., SCHILD, H. O. (eds.) *Ergot alkaloids and related compounds. Handbuch der experimentellen Pharmakologie* 49: 421-532. Springer, Berlin 1978.
- (20) LOEW, D. M., J. M. VIGOURET, A. L. JATON: Ergot derivatives and the central nervous system: Effects of co-der-gocrine mesylate (Hydergine®) on cerebral synaptic transmission. In: NANDY, K. (ed.): *Geriatric Psychopharmacology. Developments in Neurology*, 3: 173-193. Elsevier/N.-Holland, Amsterdam 1979.
- (21) LOEW, D. M., J. M. VIGOURET, A. JATON: Neuropharmacology of bromocriptine and dihydroergotoxine (Hydergine®). In: GOLDSTEIN, M., D. B. CALNE, A. LIEBERMAN, M. O. THORNER (eds.): *Ergot Compounds and Brain Function. Neuroendocrine and Neuropsychiatric Aspects. Advan. Biochem. Psychopharmacol.* 23: 63-74 (1979).
- (22) MARKSTEIN, R.: Interaction of ergot alkaloids with central neurotransmitters. *Proc. Ergot-Symposium Amsterdam, May 2-3, 1980* (in press). In: VAN ZWIETEN P. A., KUITERT J. J. (eds.): *Ergot Symposium, Part 1*, pp. 53-63. Sandoz B. V., Uden 1980.
- (23) MARKSTEIN, R., P. L. HERRLING, H. R. BÜRKI, H. ASPER, W. RUCH: The effect of bromocriptine on rat striatal adenylate cyclase and rat brain monoamine metabolism. *J. Neurochem.* 31: 1163-1172 (1978).
- (24) MARKSTEIN, R., H. WAGNER: Effect of dihydroergotoxine on cyclic AMP-generating systems in rat cerebral cortex slices. *Gerontology (Basel)* 24: Suppl. 1, 94-105 (1978).
- (25) MARTRES, M. P., J. COSTENTIN, M. BAUDRY, H. MARCAIS, P. PROTAIS, S. C. SCHWARTZ: Long-term changes in the sensitivity of pre- and post-synaptic dopamine receptors in mouse evidenced by behavioural and biochemical studies. *Brain Res.* 136: 319-337 (1977).
- (26) NAUSIEDA, P. A., W. J. WEINER, D. J. KANAPA, H. L. KLAUANS: Bromocriptine induced behavioral hypersensitivity: implications for the therapy of parkinsonism. *Neurology (Minneapolis)* 28: 1183-1188 (1978).
- (27) ROTHLIN, E.: Recherches expérimentales sur l'Ergotamine, alcaloïde spécifique de l'Ergot de Seigle. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 27: 459-479 (1923).
- (28) SCHORDERET, M.: Dopamine-mimetic activity of ergot derivatives, as measured by the production of cyclic AMP in isolated retinas of the rabbit. *Gerontology* 24: Suppl. 1, 86-93 (1978).
- (29) SMITH, R. C., J. R. STRONG, P. B. HICKS, T. SAMORAJSKI: Behavioral evidence for supersensitivity after chronic bromocriptine administration. *Psychopharmacology* 60: 241-246 (1979).
- (30) TITELER, M., P. WEINREICH, D. SINCLAIR, P. SEEMAN: Multiple receptors for brain dopamine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75: 1153-1156 (1978).
- (31) TRABUCCHI, M., P. F. SPANO, G. C. TONON, L. FRATTOLA: Effects of bromocriptine on central dopaminergic receptors. *Life Sci.* 19: 225-232 (1976).
- (32) UNGERSTEDT, U.: Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxy-dopamine induced degeneration of the nigrostriatal dopamine system. *Acta physiol. scand., Suppl.* 367: 69-73 (1971).
- (33) VIGOURET, J. M., H. R. BÜRKI, A. L. JATON, P. E. ZÜGER, D. M. LOEW: Neurochemical and neuropharmacological investigations with four ergot derivatives: Bromocriptine, dihydroergotoxine, CF 25-397 and CM 29-712. *Pharmacology* 16: Suppl. 1, 156-173 (1978).
- (34) VIGOURET, J. M., A. L. JATON, D. M. LOEW: Increased sensitivity after repeated administration of ergot derivatives to rats. *Experientia (Basel)* 35: (7) 41 (1979).
- (35) VIGOURET, J. M., D. M. LOEW, A.-L. JATON, MARKSTEIN, R.: Actions des dérivés de l'ergot de seigle sur le système nerveux central. *J. Pharmacol. (Paris)* 10: 503-515 (1979).
- (36) ZÜGER, P. E., J. M. VIGOURET, D. M. LOEW: Inhibition of reserpine induced PGO waves in the cat by ergot derivatives. *Experientia (Basel)* 34: 637-639 (1978).