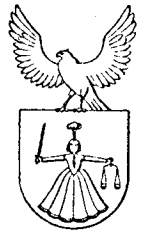


ARZNEIMITTEL-

FORSCHUNG



18. Jahrgang / Heft 12 / Dezember 1968 / 796 Aulendorf i. Württ.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn; Direktor: Professor Dr. R. Domenjoz

Die Wirkungen hoher Dosen von d-Lysergsäurediäthylamid auf die Atmung, den Kreislauf und den zentralen Sympathicus-Tonus der Katze

Herrn Professor Dr. R. Domenjoz zum 60. Geburtstag gewidmet

Von G. Tauberger und O. R. Klimmer

Die bisherigen tierexperimentellen Untersuchungen haben ergeben, daß d-Lysergsäurediäthylamid (LSD) nach iv. Injektion oder nach Applikation in die Hirnventrikel zu Symptomen führt, die u. a. auf eine Erregung des vegetativen Nervensystems schließen lassen. Dabei stehen sympathicusaktivierende Wirkungen im Vordergrund. Es treten aber auch vaguserregende, atmungsstimulierende und nach Vorbehandlung mit Reserpin analeptische Weckwirkungen auf (Rothlin, Cerletti u. Konzett 1956; Rothlin u. Cerletti, 1956; Burton, Sodd u. Goldin 1957; Neuhold, Taeschler u. Cerletti 1957; Haley u. Dasgupta 1958). Andererseits werden bereits nach verhältnismäßig niedrigen LSD-Dosen auch hemmende Wirkungen beobachtet: Speziell eine Hemmung verschiedener pressorischer Kreislaufreflexe (Ginzel 1958; Weidmann u. Cerletti 1958), die wahrscheinlich zentral bedingt ist, und eine periphere Hemmung der Erregungsübertragung in Sympathicusganglien (Broghammer, Takagi u. Schaeffer 1957). Die sympathicuserregende Wirkungskomponente wird durch 5-Chlor-10-(5-dimethylaminopropyl)-phenothiazin (Chlorpromazin) abgeschwächt (Elder u. Dille 1962). Es ist aber nicht geklärt, ob dieser Antagonismus auf einer zentralnervösen oder ganglienblockierenden Wirkung beruht.

Im folgenden werden die zentralen sympathicuserregenden LSD-Wirkungen und die zentrale Komponente des Chlorpromazin-Antagonismus mit elektrophysiologischer Methode untersucht. Die Veränderungen der efferenten Aktionspotentiale des Sympathicus werden mit den Veränderungen des Kreislaufs, der Pupillenweite und der Atmung verglichen.

Methode

Die Versuche wurden an wachen oder narkotisierten spontan atmenden oder künstlich beatmeten Katzen durchgeführt. Zur Narkose wurden entweder 50 mg Chloralose/kg und 250 mg Urethan/kg iv. oder Äther verwendet. Im letzteren Falle wurde der Äther nur während der Präparation zugeführt. Die LSD-Injektionen erfolgten nach Absetzen der Narkose bei künstlich beatmeten Tieren, die in Abständen von 10–15 min Injektionen von 2 mg Succinylcholin/kg erhielten.

In Versuchen an spontan atmenden Tieren wurde die Atmung mit Hilfe eines Ganzkörperplethysmographen registriert. Bei künstlicher Beatmung wurden die Aktionspotentiale eines Halsastes des N. phrenicus abgeleitet. Synchron erfolgten Ableitungen der präganglionären Aktionspotentiale des rechten Halsympathicus. Die Aktionspotentiale wurden mit einem Oszillographen „Tektronix 565“ verstärkt (Einschübe 3A3 und 3A74, Vorverstärker „Tektronix 122“) und mit einer Filmkamera registriert. Synchron wurde das Mittelwertintegral der Sympathicusentladungen mit Hilfe einer RC-Einheit aufgenommen, um eine planimetrische Auswertung der Summenaktionspotentiale zu ermöglichen. In allen Versuchen wurde außerdem der Blutdruck in der linken A. femoralis registriert. Alle Injektionen erfolgten in die V. femoralis.

Es wurden folgende Präparate benutzt: d-Lysergsäurediäthylamid (tartrat**), Chlorpromazin (Megaphen® „Bayer“) und Bis-cholin-succinic. didilorat. (Suxamethonium; Succinyl Asta®).

Ergebnisse

1. Versuche an wachen Katzen

Nach iv. Injektion von 200 µg LSD/kg wurde eine Reihe von Erregungssymptomen beobachtet: Motori-

sche Unruhe, Schreckhaftigkeit und Hyperventilation (Atemfrequenz bis 48/min). Die Pupillen waren maximal weit. Die Tiere speichelten stark. 15 min nach der Injektion bildeten sich zuerst die motorische Erregung und das Speicheln zurück. Dagegen war die Pupille nach 90 min noch stark erweitert und die Atemfrequenz erhöht. Nach 2–3 h schliefen die Versuchstiere ein und waren am folgenden Tage vollständig erholt.

Nach 400 µg LSD/kg war die Erregung stärker ausgeprägt. Die Tachypnoe erreichte eine Frequenz von 90/min. Erst nach 1 h war eine deutliche Rückbildung der Erscheinungen bemerkbar. Nach 800 µg LSD/kg kam es schon während der Injektion zu Tremor und leichten Cloni. Danach waren die Tiere stark ataktisch, sie zeigten eine eigenartige, steife Körperhaltung und nahmen schließlich Seitenlage ein. Die Pupillen waren 60 min nach der Injektion noch maximal erweitert und die Atemfrequenz erreichte 180–200/min. Auch nach dieser Dosis erholten sich die Versuchstiere langsam und überlebten. Erst bei einer Dosierung von 1600 µg LSD/kg kam es zum Tode durch Atemlähmung, die 75 min nach der Injektion eintrat.

2. Versuche an narkotisierten Katzen

Die Veränderungen der Atmung, des Blutdrucks und der Herzfrequenz nach iv. Injektionen von 100–200 µg LSD/kg bei spontan atmenden Katzen in Chloralose-Urethan-Narkose sind in Tab. 1 demonstriert. Nach

Tab. 1: Wirkungen von LSD auf den Blutdruck, die Herzfrequenz und die Atmung narkotisierter Katzen. Angaben in % der Ausgangslage. Mittelwerte aus 2–5 Versuchen.

	Vagi und Carotissinus intakt				Vagi und Carotissinus ausgeschaltet			
	Blut- druck	Herz- fre- quenz	A t m u n g		Blut- druck	Herz- fre- quenz	A t m u n g	
			Ampl.	Fre- quenz			Ampl.	Fre- quenz
100 µg LSD/kg	—10,5	— 5	—11	+3	—19,5	—13	—40	+16
200 µg LSD/kg	—28	—21	—35	+4				

Bivagotomie und Ausschaltung des Carotissinus traten diese Veränderungen verstärkt auf. In Versuchen mit wiederholten Injektionen von 50–200 µg LSD/kg starben die Tiere an Atemlähmung, die bei intakten Rezeptoren nach Summendosen von 700–750 µg LSD/kg eintrat und nach Ausschaltung der Rezeptoren nach Summendosen von 250–400 µg/kg. Bei elektrischen Ableitungen der efferenten Aktionspotentiale des Halsympathicus wurden bei künstlich beatmeten und kura-rierten Katzen nach Einzelinjektionen bis zu 400 µg LSD/kg nur geringe Veränderungen registriert, die in einer Zunahme oder Abnahme der Summenaktivität bestanden.

Da die Vermutung nahelag, daß das Fehlen einer eindeutigen Sympathicuserregung Folge der Chloralose-Urethan-Narkose war, wurden einige Versuche in flacher Äthernarkose durchgeführt (vgl. Methode). Es wurden in der Regel Einzelinjektionen von höchstens 200 µg LSD/kg verabfolgt.

*) Wir danken der Bundesanstalt für zivilen Bevölkerungsschutz, Bad Godesberg, für die leihweise Überlassung der Geräte.

**) Wir danken Herrn Professor Dr. A. Cerletti und der Sandoz AG, Basel, für die Überlassung der Versuchssubstanz.

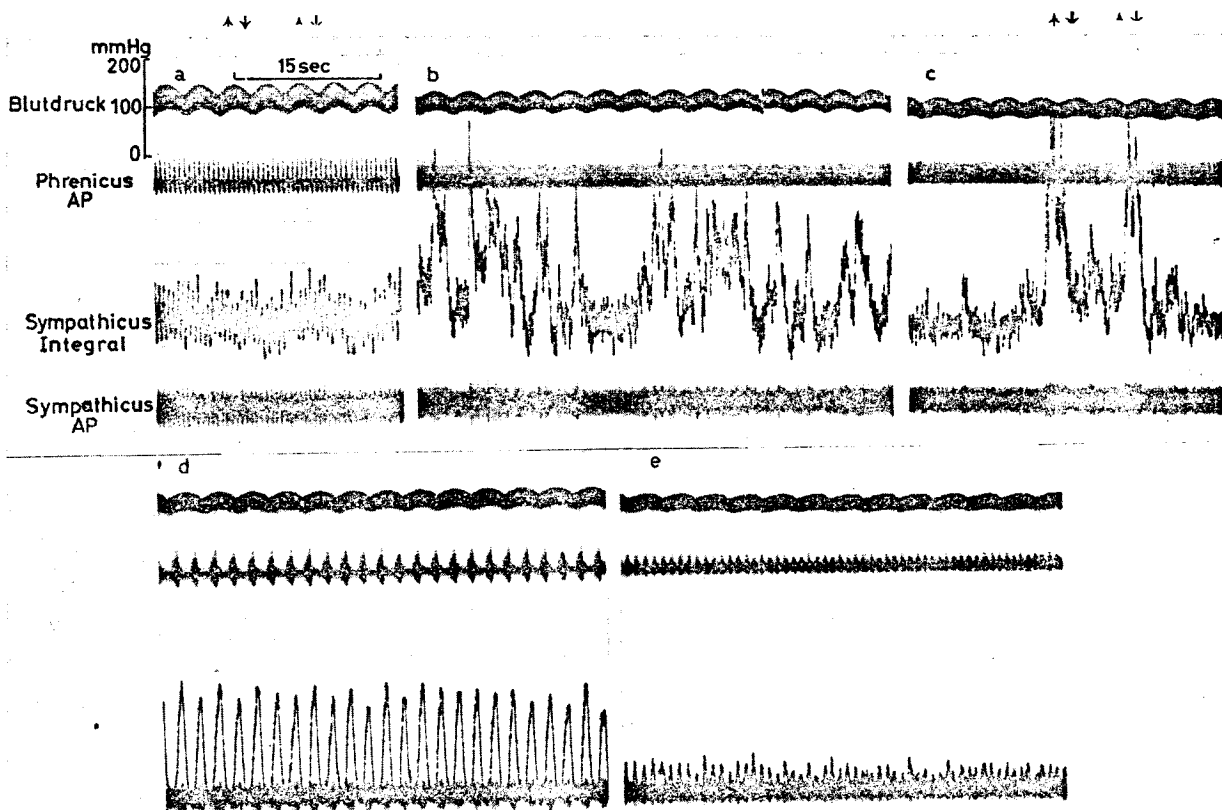


Abb. 1: Wirkungen von LSD vor und nach Chlorpromazin-Gabe. Katze ♀, 2,8 kg. Flache Äthernarkose, Bivagotomie, Künstliche Beatmung, Succinylcholin. a: Ausgangslage. Durch Pfeile gekennzeichnet ist das Ein- und Ausschalten eines akustischen Signals. Das Signal wurde mit einem Reisewecker erzeugt, der in 1,5 m Entfernung vom Kopf des Versuchstieres aufgestellt war. b: 4 min nach 100 µg LSD/kg nach Vorbehandlung mit 300 µg LSD/kg. c: 50 min nach 100 µg LSD/kg. d: 5 min nach 7,5 mg Chlorpromazin/kg. e: 4 min nach 100 µg LSD/kg, 10 min nach Chlorpromazin.

Abb. 1 demonstriert die Wirkungen einer Summendosis von 400 µg LSD/kg. Es trat eine starke Aktivierung der efferenten Sympathicusentladungen auf. Gleichzeitig kam es zu einer Pupillenerweiterung auf der kontralateralen Seite, deren Halssympathicus intakt war. Auch nach Abklingen der spontanen Erregung konnten eindeutige Sympathicus- und Pupillenreaktionen durch akustische Signale ausgelöst werden, die vor der LSD-Injektion unwirksam waren (vgl. Abb. 1a u. c). Bemerkenswert ist, daß der Blutdruck nach LSD auch in der Phase der Sympathicusaktivierung trotz Bivagotomie abgesunken war. Nach Injektion von 7,5 mg Chlorpromazin/kg kam es zu einer Dämpfung der kontinuierlichen Sympathicusaktivität, was sich in einer Senkung der Fußpunkte der phrenicussynchronen Schwankungen des Sympathicusintegrals bemerkbar machte. Obwohl gleichzeitig eine Zunahme der phrenicussynchronen Aktionspotentiale auftrat, war die Gesamtaktivität der efferenten Sympathicusentladungen nach Chlorpromazin stark vermindert. Eine nachfolgende Injektion von 100 µg LSD/kg erzeugte keine Erregung, sondern eine zusätzliche Dämpfung der Sympathicusentladungen (Abb. 1e).

Diskussion

Die Veränderungen des zentralen Sympathicustonus wurden in den vorliegenden Untersuchungen auf Grund der efferenten Aktivität des Halssympathicus beurteilt: Zahlreiche Untersucher haben nachgewiesen, daß die efferenten Entladungsmuster in den praeganglionären Halssympathicusästen und in den postganglionären Ästen des cardialen und abdominalen Sympathicus übereinstimmen und daß die sympathischen Zentren in ihrer Gesamtheit reagieren (Lit. s. Weidinger et al. 1961; Peiper 1964; Tauberger 1968). Das gleiche gilt für die zentralen Vaguskerne, da sowohl die Spontanaktivität als auch ihre Veränderungen bei zentraler Erregung oder Dämpfung in den cardialen, bronchopulmonalen oder abdominalen Vagusästen qualitativ übereinstimmen (Tauberger 1964). Die Ursachen für qualitativ verschiedene Reaktionen der einzelnen Organe beruhen nach unserer bisherigen Kenntnis in

erster Linie auf Unterschieden in der Struktur der Organe selbst.

In unseren Versuchen an Katzen in flacher Äthernarkose war die registrierte Aktivierung der efferenten Sympathicusentladungen nach LSD-Gabe stets von einer Pupillenerweiterung begleitet. Ein Blutdruckanstieg als zu erwartende Folge der zentralen Sympathicuserregung blieb aber in der Mehrzahl der Versuche aus. Statt dessen wurden in der Regel Blutdrucksenkung und Herzverlangsamung registriert, die auch nach Bivagotomie auftraten. Nach Untersuchungen von Ginzell (1958) führt LSD auch nach Atropin-Injektion in den meisten Fällen zu Blutdrucksenkung. Obwohl die herzverlangsamende Wirkung nach Rothlin u. Cerletti (1956) teilweise auf einer zentralen Vaguserregung beruht, muß also angenommen werden, daß LSD auch periphere kreislaufdepressorische Wirkungen besitzt.

Die bei wachen Tieren außerordentlich stark ausgeprägte sympathicuserregende LSD-Wirkung war bei Ableitungen der efferenten Sympathicusentladungen bei künstlich beatmeten Katzen in Chloralose-Urethan-Narkose nicht eindeutig. Im Gegensatz dazu bereitet der Nachweis der sympathicuserregenden Wirkungen der zentralen Analeptica in gleicher Versuchsanordnung keine Schwierigkeiten. Das gilt sowohl für die überwiegend medullär angreifenden Verbindungen wie einer Mischung aus 2-(Crotonylpropylamino)-N,N-dimethylbutylamid und 2-(Crotonyläthylamino)-N,N-dimethylbutylamid (Prethamid) und N,N-Diäthylnicotinamid (Nikethamid) als auch für die überwiegend in höheren Abschnitten des ZNS wirksamen Analeptica β -Äthyl- β -methylglutarimid (Bemegrid) und 6,7,8,9-Tetrahydro-5-azepotetrazol (Pentetrazol) (Tauberger u. Brus unveröffentlicht). Auch verschiedene Gifte wie z. B. Nicotin und Cyanid führen bei Katzen in Chloralose-Urethan-Narkose zu einer eindeutigen Aktivierung der efferenten Entladungen in verschiedenen Sympathicusästen (Tauberger 1968).

Die Besonderheiten der sympathicuserregenden LSD-Wirkungen beruhen vielleicht darauf, daß für ihr Zu-

standekommen das Intaktsein höherer corticaler Funktionen erforderlich ist, wie z. B. das Bewußtsein äußerer Reizeinflüsse. In unseren Versuchen konnten sympathische Antwortreaktionen nach akustischen Reizen unter LSD-Einfluß auch dann ausgelöst werden, wenn die Spontanaktivität des Sympathicus im Vergleich zur Ausgangslage vermindert war. Die akustischen Signale wirkten wahrscheinlich gleichzeitig als Weckreize.

Zusammenfassung

Bei wachen Katzen wurden nach iv. Injektionen von d-Lysergsäurediäthylamid (LSD) u. a. atmungs- und sympathicusstimulierende Wirkungen beobachtet. Bei Katzen in Chloralose-Urethan-Narkose kam es dagegen hauptsächlich zu atmungs- und kreislaufdepressorischen Wirkungen. Bei Katzen in flacher Äthernarkose war die atmungsanaleptische LSD-Wirkung in der Mehrzahl der Versuche nachweisbar, die Kreislaufwirkungen bestanden aber auch in diesem Falle hauptsächlich in Blutdrucksenkung und Bradycardie. Diese Effekte müssen zumindest teilweise auf einen peripheren Wirkungsmechanismus zurückgeführt werden, da sie auch nach Bivagotomie und Ausschaltung der Carotissinus auftraten und keinen Zusammenhang mit einer zentralen Sympathicusdämpfung erkennen ließen.

Bei Ableitungen der efferenten präganglionären Aktionspotentiale des Halsympathicus waren in Chloralose-Urethan-Narkose bis zu einer Dosierung von 400 µg LSD/kg nur schwache Veränderungen nachweisbar. Im Gegensatz zu den früher untersuchten zentralen Analeptica konnte eine eindeutige Stimulierung der Sympathicusentladungen nach LSD nur bei Katzen in flacher Äthernarkose registriert werden. Wahrscheinlich ist für das Zustandekommen der sympathicus-erregenden LSD-Wirkung die Funktionsfähigkeit höherer corticaler Zentren erforderlich.

Sowohl die registrierten sympathicus-erregenden als auch die atmungsaktivierenden LSD-Wirkungen konnten bei narkotisierten Katzen durch 3-Chlor-10-(5-dimethylaminopropyl)-phenothiazin (Chlorpromazin) aufgehoben werden. Der Antagonismus beruht auf einer primär zentralen Wirkung.

Summary

Effects of Large Doses of d-Lysergic Acid Diethylamide (LSD) on Respiration, Blood Circulation, and Central Sympathicus Tone of Cats

After i.v. injections of d-lysergic acid diethylamide (LSD) to non-anesthetized cats, among other effects

stimulations of respiration and sympathicus were observed. In cats anesthetized with chloralose urethane, on the other hand, chiefly depressor effects on respiration and circulation showed. In cats with slight ether narcosis, in the majority of experiments an analeptic effect on the respiration by LSD could be demonstrated. As circulatory effects also in these cases, drop of blood pressure and bradycardia prevailed. At least part of these effects must be ascribed to a peripheral mechanism of action since they occurred also after bivagotomy and blocking of carotis sinus and showed no relation to a central suppression of the sympathicus.

In animals anesthetized with chloralose urethane leads from the efferent preganglionic action potentials of the neck sympathicus showed only slight changes up to a dose of 400 µg LSD/kg. In contrast to the previously studied central analeptics, an unmistakable stimulation of sympathicus discharges after application of LSD was registered only in cats with slight ether narcosis. Probably the sympathicus-stimulating effect of LSD requires the intact function of higher cortical centres.

By applications of 3-chloro-10-(5-dimethylaminopropyl)-phenothiazine (chlorpromazine) both the registered sympathicus-stimulating and respiration-activating effects of LSD could be neutralized. The antagonism is explained by a primarily central effect.

Literatur

- Broghammer, H., Takagi, K. u. Schaefer, H., Arch. exper. Path. Pharmacol. 250, 558 (1957)
 Burton, R. M., Sodd, M. A. u. Goldin, A., Arch. internat. Pharmacodyn. 112, 188 (1957)
 Elder, J. T. jr. u. Dille, J. M., J. Pharmacol. exper. Therap. 156, 162 (1962)
 Ginzel, K. H., Brit. J. Pharmacol. 13, 250 (1958)
 Haley, T. J. u. Das Gupta, S. R., Arch. internat. Pharmacodyn. 115, 296 (1958)
 Neuhold, K., Taeschler, M. u. Cerletti, A., Helvet. physiol. pharmacol. acta 15, 1 (1957)
 Peiper, U., Fortschr. Med. 82, 789 (1964)
 Rothlin, E. u. Cerletti, A., Lysergic acid diethylamide and mescaline in experimental psychiatry. Grune and Stratton 1956
 Rothlin, E., Cerletti, A., Konzett, H., Schalch, W. R. u. Taeschler, M., Experientia (Basel) 12, 154 (1956)
 Tauberger, G., Med. exper. (Basel) 11, 75 (1964)
 Tauberger, G., Arch. internat. Pharmacodyn. im Druck
 Weidmann, H. u. Cerletti, A., Helvet. physiol. pharmacol. acta 16, C 58 (1958)
 Weidinger, H., Fedina, L., Kehrel, H. u. Schaefer, H., Z. Kreisl.-Forsch. 50, 229 (1961)

Anschrift der Verf.: Priv.-Doz. Dr. G. Tauberger, Professor Dr. O. R. Klimmer, Pharmakologisches Institut der Universität, 53 Bonn, Reuterstraße 2 b

Aus den Forschungslaboratorien der J. R. Geigy AG, Basel (Schweiz)

Pharmakologische Untersuchungen zur Wirkung von Neuroleptica am Tier nach einmaliger und wiederholter Applikation

Herrn Professor Dr. R. Domenjoz zum 60. Geburtstag gewidmet

Von W. Theobald, O. Büch, A. Delini-Stula, R. Eigenmann und Ph. Levin

Bei der klinischen Wirkung von Neuroleptica unterscheidet man den initialen, sedativ-schlafanstoßenden Effekt, der nach mehrtägiger Behandlungsdauer abnimmt, sowie den mittelüberdauernden, „antipsychotischen“ Effekt. Da die letztere Wirkung erst nach mehrtägiger Behandlung sichtbar wird, ist die vor allem von klinischer Seite immer wieder erhobene Forderung verständlich, pharmakologische Prüfungen potentieller Neuroleptica am Tier unter der Bedingung der chronischen Applikation durchzuführen. Der Realisierbarkeit dieser Forderung steht die bekannte Tatsache entgegen, daß uns für die pharmakologische Prüfung potentieller Antipsychotica keine psychotischen Tiere zur Verfügung stehen. Dies schließt jedoch nicht aus, pharmakologische Wirkungen am Normaltier zu finden, die mit dem therapeutischen Effekt von Neuroleptica in causalem Zusammenhang stehen oder wenigstens für diese Präparate als charakteristisch angesehen werden können. Dabei stellt sich die Frage, ob solche Eigenschaften nur im akuten Versuch stark ausgeprägt sind und bei Applikation über eine längere Zeit abnehmen, ob sie über längere Zeit konstant bleiben oder entsprechend dem verzögerten Auftreten des antipsy-

chotischen Effektes beim Kranken erst nach mehrmaliger Applikation beobachtet werden können.

Im folgenden möchten wir über einige tierexperimentelle Untersuchungen berichten, bei denen wir die 3 Neuroleptica 2-Chlor-10-(5-dimethylaminopropyl)-phenothiazin (Chlorpromazin), N,N-Dimethyl-10-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-propyl]-2-phenothiazin-sulfonamid (Thiopropazin) und 10-[2-(1-Methylpiperid-2-yl)äthyl]-2-(methylthio)phenothiazin (Thioridazin) während 4–5 Tagen verabreicht haben. Verwendet wurden Ampullen (2,5%) von Largactil® (Chlorpromazin HCl), Ampullen (1%) von Majeptil® (Thiopropazin-bismethansulfonat) und Thioridazin-Hydrochlorid, Wirksubstanz von Melleril®.

Methoden und Resultate

Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten Katzen (Bastarde) verschiedener Herkunft, Mäuse (NMRI) und Ratten (Wistar SIV) der Fa. Ivanovas (Dr. Haack). Kistlegg/Allgäu, sowie Ratten (Wistar CF — für Katalepsieversuche) und Goldhamster vom Tierzuchtinstitut der Universität Zürich. Alle Tiere waren konventionell. Das Futter bestand für die Katzen in Pferdefleisch, Sardinen und Milch, für die Ratten und Mäuse in Futterwürfeln Nafag 153 und Wasser. Die Goldhamster erhielten Nafagwürfel 196 und Gelbrüben. Die Katzen wurden wäh-