MIND FOUNDATION

Für jeden Topf ein Deckel

VERÖFFENTLICHUNGSDATUM

19. April 2017



Übersetzt von Luise von Münchhausen, editiert von Caroline Franzke

Lysergsäurediethylamid (LSD) ist eine der potentesten psychoaktiven Drogen, bei der eine spürbare Wirkung ab einer Dosis von 20-30 µg eintritt und 6-15 Stunden anhält.1,2 Neben der Verwendung als Freizeitdroge in den letzten 50 Jahren, konnten neuere Studien zeigen, dass sich LSD für die Behandlung von Drogenmissbrauch3, Cluster-Kopfschmerzen4 und Angstzuständen in Verbindung mit lebensbedrohlichen Situationen5 eignet. Die vielversprechenden Ergebnisse dieser Studien sind der Grund für ein verstärktes Interesse an dessen Funktionsweise, und auch insbesondere LSD aus einer pharmakologischen Sicht zu verstehen. In den letzten zehn Jahren hat die Neuroimaging-Forschung das Wissen über die Wirkungen von LSD im Gehirn erheblich vergrößert.6

Pharmakologisch gesprochen, bindet LSD an eine Vielzahl von Rezeptoren. Die stärkste Bindungsaffinität hat es zu bestimmten Serotoninrezeptoren, wobei die Effekte hauptsächlich auf die Bindung an den 5-HT2A -Rezeptor zurückzuführen sind. Es gibt im Großen und Ganzem zwei Rezeptorklassen im menschlichen Körper, die Neurotransmitter binden: ionotrope Rezeptoren und metabotrope Rezeptoren. Die Bindung einer Substanz an einen ionotropen Rezeptor induziert die Öffnung einer Pore, durch die Ionen einströmen und die Zelle aktivieren. Wenn metabotrope Rezeptoren gebunden werden, ändern sie ihre Konformation, und aktivieren sowie verbreiten in der Zelle, wie eine angestoßene Dominoreihe, einen oder mehrere Signalwege.

5-HT2A ist ein metabotroper Rezeptor der verschieden stark, je nach gebundener Substanz, mehrere Signalwege aktiviert. Serotonin regt beispielsweise, sowohl den an. Im Vergleich dazu aktiviert LSD den ²Arrestin-Signalweg in einem viel stärkerem Maße. Eine weitere Besonderheit von LSD ist die sehr langanhaltende Wirkung. Dies lässt sich auf die starke Bindung von LSD an den 5-HT2A -Rezeptor zurückführen.

In einer Studie, die Anfang des Jahres in der Fachzeitschrift *Cell* veröffentlicht wurde, analysierten Wacker et al. die Kristallstruktur von LSD am gebundenen 5-HT2B-Rezeptor (der eine große Ähnlichkeit zu 5 HT2A aufweist).7 Die Analyse der Struktur ermöglichte es ihnen die genaue Bindungsstelle von LSD am Rezeptor darzustellen. Beim Vergleich der Bindung von Ergotamin (ein nicht-psychoaktiver Serotoninrezeptor-Agonist) mit der Bindung von LSD, fanden sie weiterhin heraus, dass der Rezeptor einen „Deckel" bildet, welcher das LSD einschließt, wenn es gebunden ist. Dadurch verringert sich die Wahrscheinlichkeit, dass der Rezeptor LSD wieder entlässt.

Sie stellten die Hypothese auf, dass der Deckel für die starke Rezeptorbindung von LSD verantwortlich ist. Durch eine Reihe von Experimenten, in denen das „Schließen des Deckels" gehemmt wurde, konnte die Hypothese bestätig werden. Zeitgleich zeigten sie, dass die langandauernde Bindung des LSD, die starke Aktivierung des ²Arrestin-Weges im Vergleich zu Serotonin erklärt.

Anhand ihrer Studie konnten sie eine molekulare Erklärung für die sehr langanhaltenden Effekte von LSD geben und darüber hinaus die Besonderheiten dieses Rezeptors weiter verstehen. Mit dem Wissen über die Kristallstruktur kann die Bindung von weiteren Serotoninrezeptor-Agonisten und -Antagonisten modelliert werden. Diese Studien könnten Aufschluss über die Unterschiede zwischen psychedelischen und nicht-psychedelischen Substanzen geben. Darüber hinaus zeigt die Studie, dass die Erforschung psychedelischer Substanzen zunehmend an Akzeptanz gewinnt, sogar in höherwertigen Fachzeitschriften wie *Cell*. Dies ist ein wichtiger Schritt, um Forschungsgelder zu akquirieren und die öffentliche Meinung über diese Substanzen zu wandeln.

Dieser Blogpost wurde von Volontären übersetzt und editiert. Die Mitwirkenden repräsentieren nicht die MIND Foundation. Wenn Ihnen Fehler oder Unklarheiten auffallen, lassen Sie es uns bitte wissen – wir sind für jede Verbesserung dankbar (mailto:blog-translation@mind-foundation.org). Wenn Sie unser Projekt zur Mehrsprachigkeit unterstützen wollen, kontaktieren Sie uns bitte um der MIND Blog Translation Group beizutreten!

Quellen:

1. Greiner, T., Burch, N., & Edelbert, R. (1958). Psychopatholgy and psychophysiology of minimal LSD-25 dosage. Neurol. & Psychiat., (79), 208. http://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1958.02340020088016
2. Passie, T., Halpern, J. H., Stichtenoth, D. O., Emrich, H. M., & Hintzen, A. (2008). The Pharmacology of Lysergic Acid Diethylamide: A Review. [Review]. CNS: Neuroscience & Therapeutics, 14(4), 295–314. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19040555/
3. Bogenschutz, M. P., & Johnson, M. W. (2015). Classic hallucinogens in the treatment of addictions. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 1–9. http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.03.002
4. Sewell, R. A., Halpern, J. H., & Pope, H. G. (2006). Response of cluster headache to psilocybin and LSD. Neurology, 66(12), 1920–1922.
5. Gasser, P., Kirchner, K., & Passie, T. (2015). LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: A qualitative study of acute and sustained subjective effects. Journal of Psychopharmacology, 29(1), 57–68. http://doi.org/10.1177/0269881114555249
6. Carhart-Harris, R. L., Muthukumaraswamy, S., Roseman, L., Kaelen, M., Droog, W., Murphy, K., … Nutt, D. J. (2016). Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. Proceedings of the National Academy of Sciences, 113(17), 201518377. http://doi.org/10.1073/pnas.1518377113
7.

Wacker, Wang, McCorvy, Betz, Venkatakrishnan, Levit, Lansu, Schools, Che, Nichols, Shoichet, D. & R. (2017). Crystal Structure of an LSD-Bound Human Serotonin Receptor. Cell, 168(3), 377–389.