

Summary

Differences in the Pharmacologic Action of Hallucinogenic and Non-Hallucinogenic Derivatives of Lysergic acid (LSD-25, Deseril, Lysenyl, Mesenyl)

Four hallucinogenic and non-hallucinogenic derivatives of D-lysergic acid (LSD-25 and Deseril®) and analogous substances (Lysenyl® and Mesenyl®) were compared as to differences in action. In animal experiments, investigations concerning the anti-serotonin activity in vivo (rats), mydriasis (mice), and behaviour (rats, cats, monkeys) revealed no specific action of LSD-25. In human subjects, LSD-25 was observed to produce specific effects only in the psychic sphere, while the autonomic and EEG effects manifested themselves also under the influence of the non-hallucinogenic substances.

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité de Recherche de Neuropsychopharmacologie, (Directeur: Dr. J. Thuillier), Hôpital Ste. Anne, Paris (France)

Analogies et différences neuropharmacologiques entre les hallucinogènes et les antidépresseurs

Par Jean Thuillier et Hiroshi Nakajima

Introduction

Au cours de nos études sur les effets antirésérpiniques des thymoanaleptiques, nous avons rencontré la difficulté de faire la distinction entre l'action des thymoanaleptiques (imipramine), des psychostimulants (métamphétamine) et des psychodysléptiques (psilocybine), ces trois produits possédant une action curative vis-à-vis du ptosis (blépharospasme) réserpinique [7].

Or, ceux-ci agissent différemment sur certains phénomènes physiologiques (activité motrice statique et dynamique, sommeil, température corporelle, effets neuro-végétatifs), chez les animaux normaux.

En même temps, nous avons caractérisé [6] les effets hyperthermisants des hallucinogènes (LSD-25 et psilocybine) chez le lapin et chez le rat, en les comparant avec les effets des précurseurs des amines biogènes (5-HTP et DOPA). Nous avons constaté que les effets hyperthermisants d'un hallucinogène, chez le lapin, doivent être dus aux effets tryptaminergiques (sérotoninergiques) de ces produits et pourraient être en étroite relation avec le mécanisme des hallucinations.

Or, récemment, plusieurs auteurs [1, 3, 4] ont fait des rapports sur les phénomènes psychopathologiques dus aux produits anticholinergiques (Ditran et 7360 RP).

Ceux-ci provoqueraient des hallucinations avec troubles de conscience (autrement dit, confusion ouïrrique); ce syndrome se rapprocherait des syndromes dits «type de la réaction exogène aiguë de Bonhoeffer», en Allemagne, qui est sensiblement égale au syndrome confusionnel aigu en France.

De plus on observe assez souvent la provocation de syndromes aigus par l'imipramine [2] (hallucinations, délire, excitation anxieuse) dans la schizophrénie chronique aboulique, alors que des hallucinations avaient déjà disparu.

Ces thymoanaleptiques posséderaient des caractéristiques anticholinergiques, et pourtant, chez l'homme normal, ils provoquent seulement une légère somnolence.

Literatur

- Cerletti, A., Doepfner, W., J. Pharmacol. exp. Ther. 122, 124 (1958)
 Doepfner, W. u. Cerletti, A., Int. Arch. Allergy 12, 89 (1958)
 Gaddum, J. H. u. Hameed, K. A., Brit. J. Pharmacol. 9, 240 (1954)
 Fanchamps, A., Doepfner, W., Weidmann, H. u. Cerletti, A., Schweiz. med. Wschr. 90, 1040 (1960)
 Freedman, D. X., Giarmann, N. J., Ann. N.Y. Acad. Sci. 96, 98 (1962)
 Pulewka, P., Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 168, 307 (1952)
 Rothlin, E. u. Cerletti, A., Nature (Lond.) 176, 785 (1955)
 Stoll, W. A., Arch. Neurol. Psychiat. 60, 279 (1947)
 Votava, Z. u. Lamplová, I., Neuro-Psychopharmacology 2, 37 (1965)
 Votava, Z. u. Lamplová, I., Bohemoslov. 12, 57 (1965)
 Votava, Z. u. Lamplová, I., Therapie 19, 733 (1964)
 Woolley, D. W., Shaw, E., Brit. med. J. II, 122 (1954)
 Woolley, D. W., Shaw, E., Proc. nat. Acad. Sci. 40, 228 (1954)
 Für die Verf.: Prof. Dr. Z. Votava, Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie, Vinohrady Kourimská 17, Praha 5 (Tschechoslowakei)

Par ailleurs, plusieurs auteurs [5] ont étudié les effets schizophrénomimétiques de la phencyclidine qui possède une activité analgésique centrale, donnant lieu à des phénomènes anesthésiques très particuliers.

Partant de cette constatation, nous avons pensé que les variations de l'état de conscience jouent un rôle très important pour apprécier la qualité des hallucinations. Nous avons complété nos travaux antérieurs par des études électroencéphalographiques, électrocardiographiques, électromyographiques au niveau des muscles du globe oculaire, à la fois chez le lapin normal et chez le lapin réserpiné.

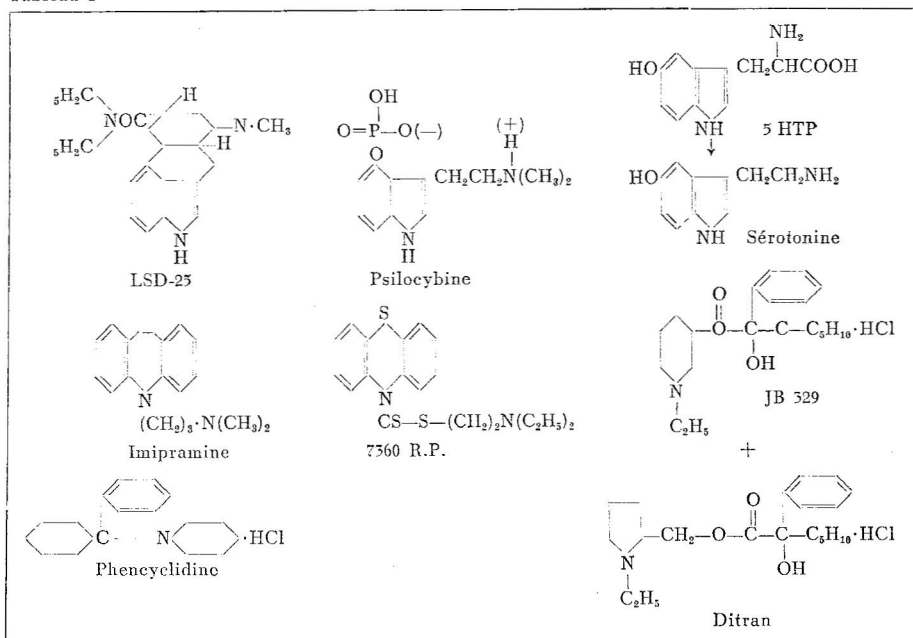
Nous présenterons ici les analogies et les différences phénoménologiques en neuropsychopharmacologie des substances hallucinogènes sérotoninergiques et tryptaminergiques et des antidépresseurs anticholinergiques.

Méthode

Nous avons utilisé des lapins «Géants des Flandres» et «Fauves de Bourgogne», mâles, d'un poids moyen de 3 kg.

La raison pour laquelle nous avons choisi ces lapins, est que, d'après nos études comparées entre les rats et les lapins, ces derniers possèdent une sensibilité accrue vis-à-vis des effets séro-

Tableau 1



toninergiques, et répondent assez bien sur le plan EEG aux effets anticholinergiques, mais sont très peu sensibles aux effets adrénergiques.

D'autre part, nous savons depuis longtemps que le LSD-25 et la psilocybine ont une action beaucoup plus sensible chez le lapin que chez le rat.

Pour l'électroencéphalogramme (EEG), nous avons implanté l'électrode corticale, selon la dérivation du frontal postérieur — pariétal. L'électromyogramme des yeux (EMG_y) a été pris en traversant les sinus nasaux. L'électrocardiogramme (ECG) a été pris en D₂.

En dehors de l'EEG, l'EMG_y et l'ECG, nous avons observé, chez le lapin normal, la température rectale, le diamètre de la pupille et l'écartement des paupières, enfin, le comportement de l'animal.

Chez le lapin résérpiné, 3 heures après l'injection intraveineuse de 2 mg/kg de résérpine, en dehors du paramètre d'observation précédent, nous avons surtout regardé s'il n'y avait pas de levée du ptosis et de modifications des états cataleptiques. Par contre, nous n'avons pas tenu compte de la modification de la température rectale.

Les formules chimiques des produits utilisés sont présentées dans le tableau 1.

Le LSD 25 et la psilocybine ont été gracieusement fournis par les Laboratoires Sandoz de Bâle.

Le 7360 RP a été fourni par Specia — Rhône-Poulenc (Paris).

La phencyclidine a été fournie par les Laboratoires Park & Davis (USA).

Le diltan a été offert par le Laboratoire Lake Side, USA; nous leur adressons nos remerciements.

Tous ces produits, sauf le 7360 RP que nous avons dissous dans 25% de tween 80, sont solubles dans l'eau distillée et administrés dans la veine marginale de l'oreille.

Résultats

Nous ne présenterons ici que les phénomènes nouveaux que nous avons obtenus au cours de nos études polygraphiques.

1. Modifications de l'EEG provoquées par la psilocybine chez le lapin normal et chez le lapin résérpiné

La figure 1 montre l'extrait du tracé polygraphique.

Fig. 1: Effet de la psilocybine sur l'ECG, l'EMG et l'EEG chez le lapin normal (A1—C1) et chez le lapin résérpiné (A2—D2).

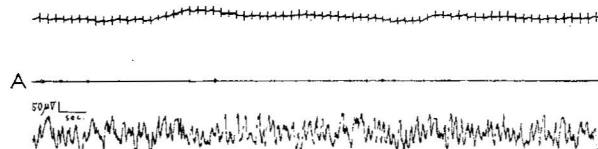


Fig. 1, A1: Tracés de départ ECG, EMG, EEG.

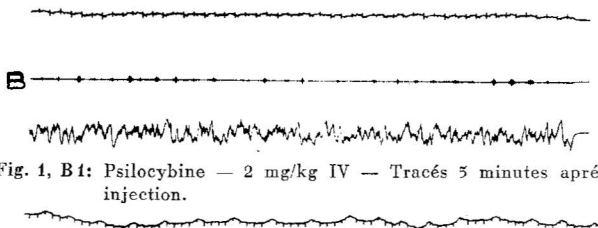


Fig. 1, B1: Psilocybine — 2 mg/kg IV — Tracés 5 minutes après injection.

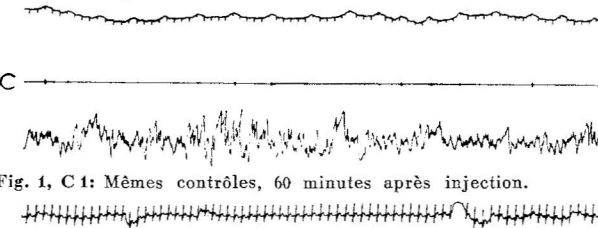


Fig. 1, C1: Mêmes contrôles, 60 minutes après injection.

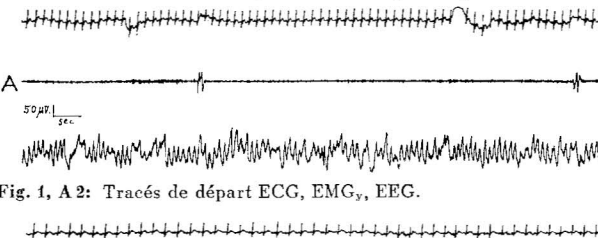


Fig. 1, A2: Tracés de départ ECG, EMG, EEG.

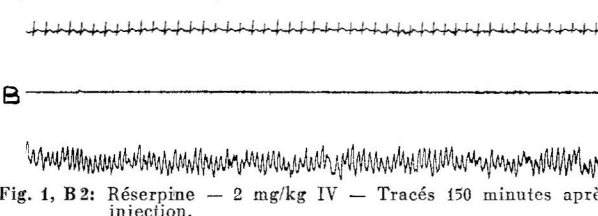


Fig. 1, B2: Résérpine — 2 mg/kg IV — Tracés 150 minutes après injection.

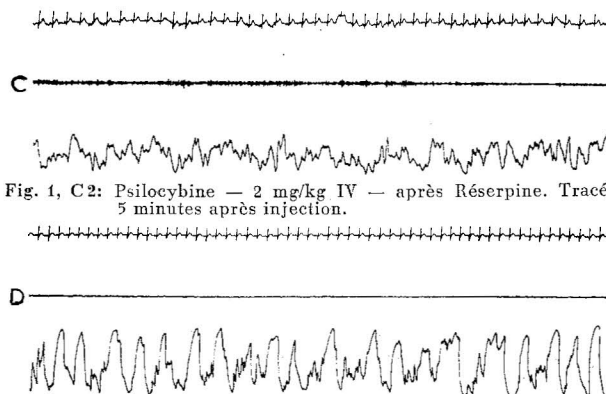


Fig. 1, C2: Psilocybine — 2 mg/kg IV — après Résérpine. Tracés 5 minutes après injection.

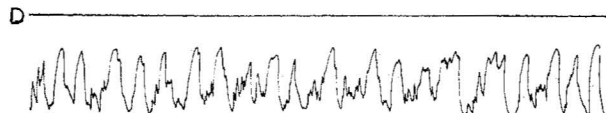


Fig. 1, D2: Mêmes contrôles, 60 minutes après injection.

Nous avons remarqué une nette différence entre le tracé EEG chez les sujets normaux, qui est plutôt du type «éveillé» désorganisé, et chez les sujets résérpinés chez lesquels ce produit provoque de grandes ondes lentes asynchrones et très proches des tracés EEG des anticholinergiques et de la phencyclidine.

Nous avons remarqué le même type de modifications avec le 5 HTP chez le lapin résérpiné.

D'autre part, on remarque la disparition du ptosis avec l'apparition de mydriase. Cependant, les attitudes cataleptiques qui sont induites déjà par la résérpine s'accroissent, et on peut obtenir les différents types d'attitudes forcées, y compris les «pattes croisées».

Notre observation montre que chez le lapin résérpiné, les hallucinogènes sérotoninergiques agissent comme antidépresseurs anticholinergiques, l'action du LSD-25 étant cependant moins nette.

2. Modifications de l'EEG provoquées par les antidépresseurs anticholinergiques (imipramine) et les psychodysléptiques anticholinergiques (Diltan et 7360 RP)

Dans les figures 2, 3, 4, nous présentons des tracés obtenus chez des animaux normaux et chez des animaux résérpinés.

Fig. 2: Effet de l'imipramine sur l'ECG, l'EMG et l'EEG chez le lapin normal (A1—C1) et chez le lapin résérpiné (A2—D2).

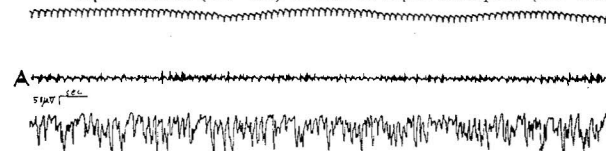


Fig. 2, A1: Tracés de départ ECG, EMG, EEG.

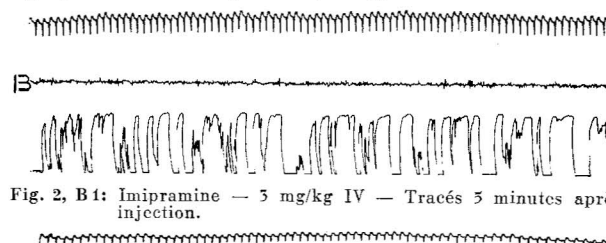


Fig. 2, B1: Imipramine — 3 mg/kg IV — Tracés 5 minutes après injection.

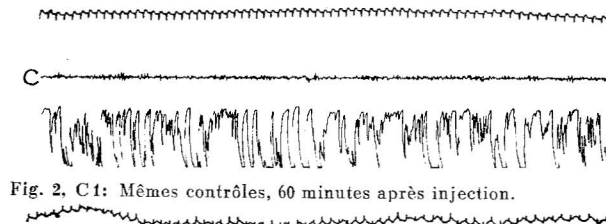


Fig. 2, C1: Mêmes contrôles, 60 minutes après injection.

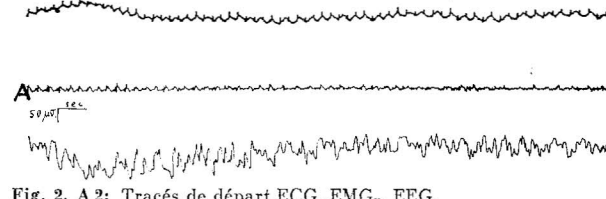


Fig. 2, A2: Tracés de départ ECG, EMG, EEG.

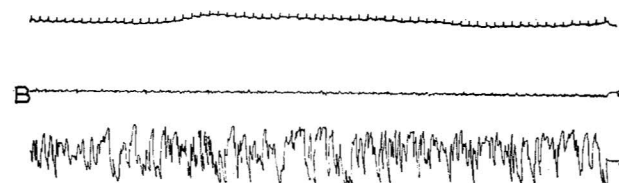


Fig. 2, B2: Résérpine — 2 mg/kg IV — Tracés 150 minutes après injection.

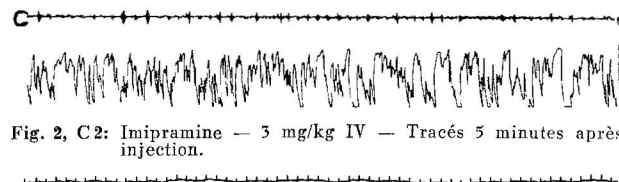


Fig. 2, C2: Imipramine — 3 mg/kg IV — Tracés 5 minutes après injection.

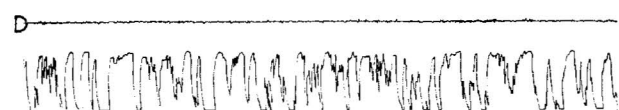


Fig. 2, D2: Mêmes contrôles, 60 minutes après injection.

Fig. 3: Effet de la Ditrane sur l'ECG, l'EMG_y, l'EEG chez le lapin normal (A1—C1) et chez le lapin réserpiné (A2—D2).

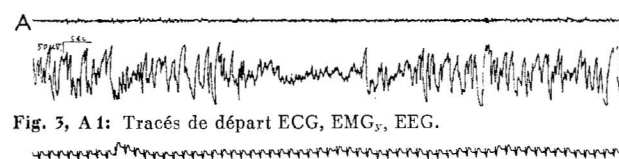


Fig. 3, A1: Tracés de départ ECG, EMG_y, EEG.

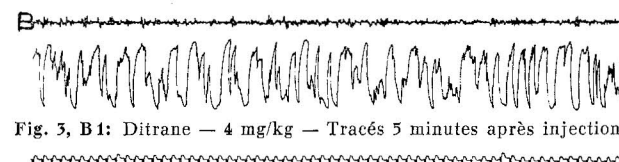


Fig. 3, B1: Ditrane — 4 mg/kg — Tracés 5 minutes après injection.

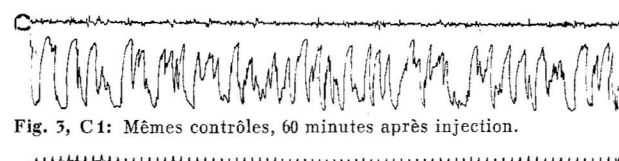


Fig. 3, C1: Mêmes contrôles, 60 minutes après injection.

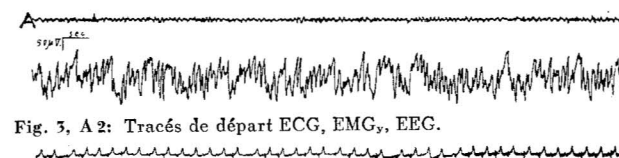


Fig. 3, A2: Tracés de départ ECG, EMG_y, EEG.

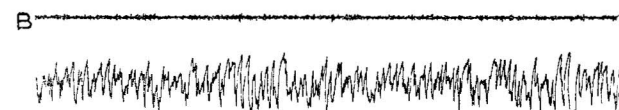


Fig. 3, B2: Résérpine — 2 mg/kg — Tracés 150 minutes après injection.

Nous avons constaté que les tracés EEG d'imipramine, ditran et 7360 RP présentent les mêmes types de modification chez le lapin normal et chez le lapin réserpiné.

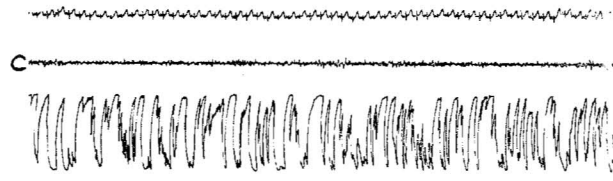


Fig. 3, C2: Ditrane — 4 mg/kg — Tracés 5 minutes après injection.

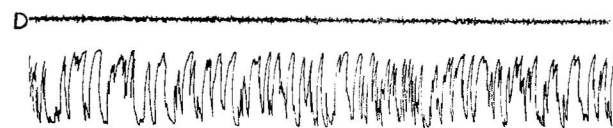


Fig. 3, D2: Mêmes contrôles, 60 minutes après injection.

Fig. 4: Effet du 7360 RP sur l'ECG, l'EMG_y, l'EEG chez le lapin normal (A1—C1) et chez le lapin réserpiné (A2—D2).



Fig. 4, A1: Tracés de départ ECG, EMG_y, EEG.

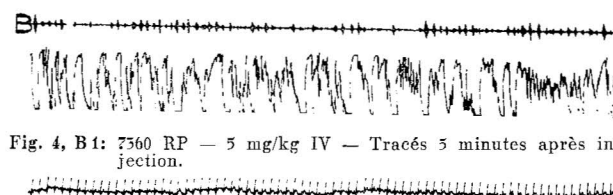


Fig. 4, B1: 7360 RP — 5 mg/kg IV — Tracés 5 minutes après injection.

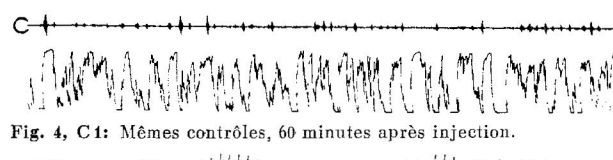


Fig. 4, C1: Mêmes contrôles, 60 minutes après injection.

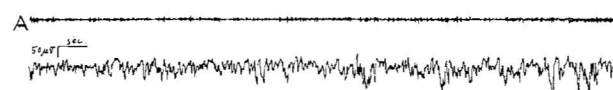


Fig. 4, A2: Tracés de départ ECG, EMG_y, EEG.

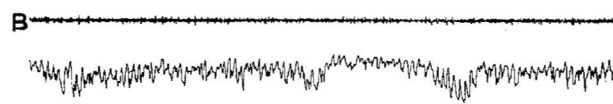


Fig. 4, B2: Résérpine — 2 mg/kg IV — Tracés 150 minutes après injection.

Par contre, chez le lapin réserpiné, le ditran et le 7360 RP ne peuvent pas agir sur le ptosis, malgré l'augmentation de la mydriase, tandis que l'imipramine fait disparaître nettement le ptosis réserpinique. Sur le comportement, nous n'avons pas constaté de différences importantes, mais l'imipramine serait peut-être un peu cataleptogène dans les locaux silencieux. Car nous avons constaté que les animaux ayant reçu l'imipramine, deviennent très sensibles aux bruits.

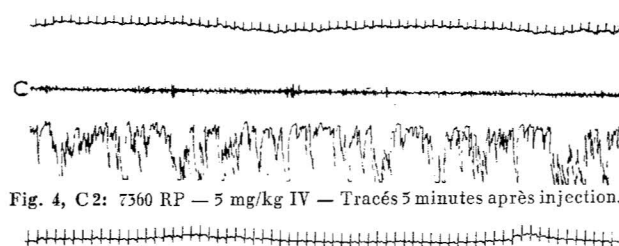


Fig. 4, C2: 7360 RP — 5 mg/kg IV — Tracés 5 minutes après injection.

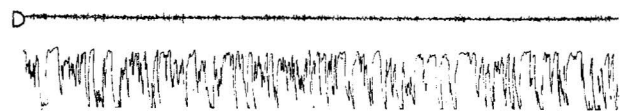


Fig. 4, D2: Mêmes contrôles, 60 minutes après injection.

3. Aspect des tracés EEG modifiés par la phencyclidine

Comme on le remarque dans la figure 5, il existe des modifications importantes de l'EEG qui ne sont pas identiques à celles provoquées par les hypnotiques barbituriques, mais qui ressemblent beaucoup à celles des psychodysléptiques anticholinergiques.

Cependant, sur le plan du comportement, ces produits agissent différemment: chez l'animal normal, on observe la perte de l'équilibre, puis la perte du „righting reflex“, mais les paupières ne sont pas fermées (yeux ouverts) et les pupilles sont en mydriase. Chez le lapin réserpine, il est évident que le syndrome de

Fig. 5: Effet de la phencyclidine sur l'ECG, l'EMG et l'EEG chez le lapin normal (A1—C1) et chez le lapin réserpiné (A2—D2).

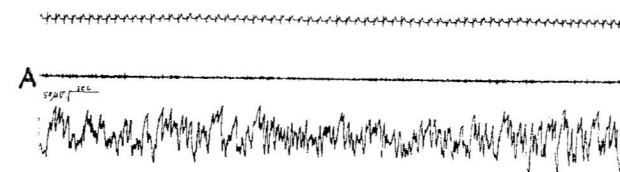


Fig. 5, A1: Tracés de départ ECG, EMG, EEG.

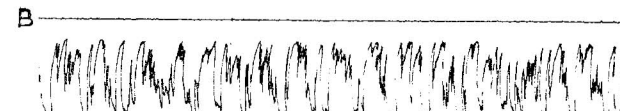


Fig. 5, B1: Phencyclidine — 4 mg/kg IV — Tracés 5 minutes après injection.

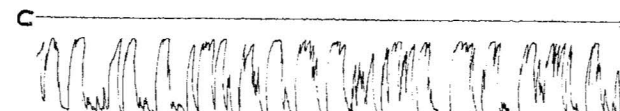


Fig. 5, C1: Mêmes contrôles, 60 minutes après injection.

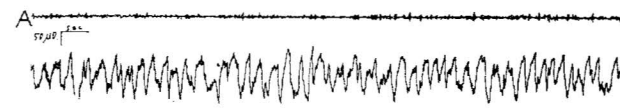


Fig. 5, A2: Tracés de départ ECG, EMG, EEG.

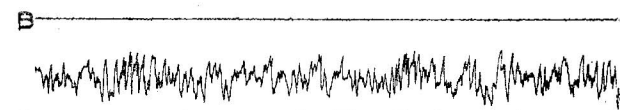


Fig. 5, B2: Réserpine — 2 mg/kg IV — Tracés 150 minutes après injection.

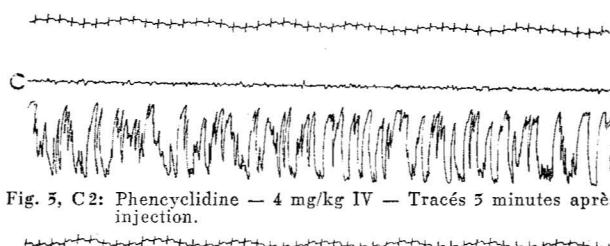


Fig. 5, C2: Phencyclidine — 4 mg/kg IV — Tracés 5 minutes après injection.



Fig. 5, D2: Mêmes contrôles, 60 minutes après injection.

dépression réserpinique l'aggrave par perte d'équilibre.

4. Influence sur la température corporelle du lapin

Nous avons déjà publié les détails de nos résultats sur la modification de température du cerveau et du rectum [6].

Ici, nous rappellerons seulement que ce sont le LSD-25 et la psilocybine qui modifient la température corporelle du lapin comme le 5-HTP, tandis que les autres produits (anticholinergiques) et la DOPA ne modifient pratiquement pas la température corporelle du lapin.

L'amphétamine, qui est un produit adrénergique, provoque l'hyperthermie chez les animaux, mais son mécanisme d'action ne nous semble pas lié à des effets adrénergiques propres.

Nous sommes en cours d'étude pour démontrer avec méthodes pharmacologiques, les effets de l'amphétamine dans le domaine tryptaminergique.

Discussion

1. Analogies et différences

Nous résumons dans le tableau 2 les caractéristiques neuropharmacologiques des hallucinogènes et des antidépresseurs chez le lapin normal et chez le lapin réserpiné.

On remarque immédiatement que l'antidépresseur, imipramine, possède à la fois une partie des caractéristiques des hallucinogènes tryptaminergiques et une partie des caractéristiques psychodysléptiques anticholinergiques.

De plus, nous savons que l'imipramine peut agir comme analgésique central en clinique humaine.

Ces faits soulèvent le problème de savoir s'il y a des points communs entre les effets thymoanaleptiques et les effets psychopathogènes ou schizophrénomimétiques.

Nous devons nous rappeler qu'en psychiatrie clinique, on discute, depuis longtemps, de la possibilité ou non de points de passage entre psychose maniaco-dépressive et schizophrénie, ou, au contraire, l'existence de deux grandes catégories de psychose endogène qui s'opposeraient l'une à l'autre.

2. D'après les observations cliniques des psychodysléptiques, il semble que la réaction psychopathologique provoquée par les anticholinergiques se rapprocherait plutôt des réactions exogènes de type Bonhoeffer; il existerait donc des troubles de conscience.

Nous pensons que les effets anticholinergiques pourraient, par altération de la conscience, déclencher secondairement des troubles psychopathologiques; „le pseudo-sommeil“, ou la perte de perception de sensibilités extérieures ou internes, entraînés par la phencyclidine, pourraient être à l'origine des effets psychopathogènes.

Par contre, les hallucinations provoquées par les tryptaminergiques ne s'accompagnent presque pas de troubles de conscience.

Tous ces mécanismes doivent être éclaircis à l'aide de la neurophysiologie et de la neurochimie.

Tableau 2: Analogies et différences. Tachy = Tachycardie; Brady = Bradycardie; Ary = Arythmie; Aug = Augmentation; Dim = Diminution; Trem = Tremblements; Bouff = bouffée; G.O.L. = Grandes ondes lentes; P.O. = Petites ondes; asy = asynchrone.

	Lapin normal			Lapin réserpiné 2 mg/kg			Température corporelle Lapin	Effets antirésérpiniques	
	ECG	EMG yeux	EEG	ECG	EMG yeux	EEG		Syndrôme oculaire	Comportement
Psilocybine (tryptaminergique C) (hallucinogène) 2 mg/kg	Normal	Normal	P.O. asy ++ P.O. sy +	Normal	Dim ↓ Aug	P. O. asy + G. O. L +++	Hyper	Ptosis (—) Mydriase	Catalepsie
5 HTP (tryptaminergique C) (hallucinogène) 40 mg/kg	Normal (brady)	Aug (Trem)	P.O. sy + P.O. asy +	Norm (brady)	Aug (Trem)	P. O. asy + G. O. L +++	Hyper	Ptosis (—) Mydriase	Catalepsie Tremblement
Imipramine (Anticholinergique C) (Adrénnergique C) (Tryptaminergique C) Antidépresseur Hallucination ou Confusion dans Schizophrénie chro- nique 5 à 5 mg/kg	ST ↓ Tachy +	Dim ↓ Aug	G. O. L +++	Brad ↓ Tachy ↓ aryth,	Dim ↓ Aug ↓ Dim	G. O. L +++ bouff. rapide ID +	Normo (Hypo)	Ptosis (—) Mydriase	Normalisation
Ditran (Anticholinergique C) (Confusion) 4 mg/kg	Tachy +	Aug	G. O. L	Brad ↓ Tachy	Dim ↓ Aug ±	G. O. L +++	Normo	Ptosis (+) Mydriase	Sans chang. (secousse)
7360 RP (Anticholinergique C) (Confusion) 5 mg/kg	Tachy ++	Aug	G. O. L +++ Bouff. Rapide +	Brad ↓ Tachy ±	Dim ↓ Aug ±	G. O. L +++ bouff. rapide ± ID	Normo	Ptosis (+) Mydriase	Sans chang. (secousse)
Phencyclidine (Anesthésique C) (Onirogène) 4 mg/kg	Ary ↓ Norm	Dim	G. O. L +++	Ary brady	Dim ↓ Dim	G. O. L +++	Normo ou Hypo	Ptosis (+) Mydriase Normo ou Mydriase	Perte d'équilibre

Conclusion

1. Nous avons effectué des études comparées sur les activités neuropharmacologiques de l'antidépresseur l'imipramine, et des hallucinogènes ditran®, 7360 RP et phencyclidine, chez le lapin normal et chez le lapin réserpiné.
2. Les activités de la psilocybine sont différentes chez le lapin normal, sur lequel ce produit agit en tant que tryptaminergique, et chez le lapin réserpiné, sur lequel elle provoque des modifications similaires à celles des antidépresseurs anticholinergiques (Imipramine).
3. Nous avons discuté les analogies et les différences, en neuropharmacologie expérimentale, entre les hallucinogènes et les antidépresseurs en nous référant aux manifestations cliniques de ces produits.

Zusammenfassung

Neuropharmakologische Analogien und Unterschiede zwischen Halluzinogenen und Antidepressiva

1. In Vergleichsversuchen an normalen und mit Reserpin behandelten Kaninchen haben wir die neuropharmakologische Wirkung des Antidepressivums Imipramin sowie der halluzinogen wirksamen Substanzen Ditran®, 7360 R.P. und Phencyclidin untersucht.
2. Beim normalen Kaninchen besitzt Psilocybin eine tryptaminergische Wirkung, wogegen es beim mit Reserpin behandelten Kaninchen etwa die gleichen Veränderungen hervorruft, wie anticholinergische Antidepressiva (Imipramin).
3. Ausgehend von den klinischen Wirkungen der Halluzinogene und Antidepressiva werden die Übereinstimmungen und Unterschiede zwischen diesen Präparatengruppen vom Standpunkt der experimentellen Neuropharmakologie aus besprochen.

Summary

Neuropharmacologic Similarities and Differences between Hallucinogenic and Antidepressive Drugs

1. In comparative tests on normal and reserpinised rabbits, the authors investigated the neuropharmacological action of the antidepressive drug imipramine and of the hallucinogenic substances Ditran®, 7360 R.P., and phencyclidine.
2. In normal rabbits, psilocybine has a tryptaminergic action, while causing the same changes as anticholinergic antidepressive drugs (imipramine) in reserpinised rabbits.
3. Basing considerations on the clinical effects of hallucinogenic and antidepressive drugs, the authors discuss similarities and differences between these two drug groups from the viewpoint of experimental neuropharmacology.

Bibliographie

- [1] Abood, L. G., Ostfeld, A. M., Biel, J., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 97, 485—486 (1958)
- [2] Berouti, R., L'Encéphale N° 3, 261—285 (1965)
- [3] Lambert, P. A., Diederich, A., Charriot, G., Neuropsychopharmacology, Ed. Rothlin, E., 1961, p. 574
- [4] Courvoisier, S., Ducrot, R., Fournel, J., Julou, L., Leau, O., C. R. Soc. Biol. 154, 965 (1960)
- [5] Luby, E. D., Cohen, B. D., Rosenbaum, G., Gottlieb, J. S., Kelley, R., A.M.A. Arch. Neuro & Psychiat. 81, 565—569 (1959)
- [6] Nakajima, H., Grandjean, J. L., L'Huillier, J., Thuillier, J., Neurostimulants, hallucinogènes et non hallucinogènes; confrontation expérimentale de leurs effets sur les températures centrales et périphériques. Biochemical and neurophysiological correlation of centrally acting drugs, Proc. 2nd Int Pharmacol. M. Pergamon Press., 1964, p. 265—278
- [7] Thuillier, J., Nakajima, H., Grandjean, J. L., L'Huillier, J., L'Encéphale N° 4, 536—542 (1964)

Pour les auteurs: Dr. J. Thuillier, Hôpital Ste. Anne, 1 Rue Cabanis, Paris XIVe (France)

Aus der Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik Wien (Österreich); Vorstand: Professor Dr. H. Hoff

Spontanes und experimentelles Delir

Von O. H. Arnold und K. Krypsin-Exner

Im Rahmen unserer Studien an exogenen Reaktionstypen gelang es relativ bald, die Reaktionstypen des Dämmerzustandes, Rausches und der Halluzinose experimentell zu erzeugen [1, 2]. Auch kamen bei Versuchen mit Mescaline, LSD-25 und anderen Lysergsäure-Derivaten, Dibenamin und einer Reihe von Tryptamin-Derivaten delirante Episoden zur Beobachtung [3], aber eine gesetzmäßige Produktion des geschlossenen

Syndroms des Delirs konnte erst in den letzten Jahren erreicht werden, als wir an Alkoholkranken zu experimentieren begannen [11].

Die Symptomzusammenstellung des spontanen Delirs zeigt Tab. 1.

Im Laufe der Versuche hat sich die folgende experimentelle Anordnung bei Alkoholkranken entwickelt [6]: Dem liegenden, nüchternen Patienten werden im