

Die Wirkung von Psychotomimetika und Haloperidol auf das Kopfzucken nach Alkoholentzug bei Mäusen

H. FINK und W. OELSSNER

(Eingegangen am 5. Oktober 1977)

Summary

After ethanol withdrawal dependent mice exhibited head twitching. The frequency of head-twitches was decreased by LSD and mescaline in a dose-dependent manner and increased by small doses of haloperidol and physostigmine.

LSD antagonized the potentiating effects of haloperidol and physostigmine.

The incidence of head-twitches after intracerebral injections of 5-HT in naive mice was lessened by LSD.

The involvement of dopaminergic, serotonergic, and cholinergic transmission systems in the action of psychotomimetics is discussed.

Einleitung

Das Alkoholentzugssyndrom bei Mäusen ist durch verschiedene Zeichen zentraler Erregung, u. a. ein quantitativ gut zu erfassendes Kopfzucken, charakterisiert [1–5]. Das gleiche Phänomen ist auch durch Erhöhung des Serotoningehaltes (Vorbehandlung mit 5-Hydroxytryptophan) oder Senkung des Katecholamingehaltes (Blockierung der Synthese mit α -Methyl-p-tyrosin) im ZNS auszulösen [6, 7]. Die Entzugserscheinungen werden durch Pharmaka, die an serotoninergen, katecholaminergen und cholinergen Transmissionsystemen angreifen, in charakteristischer Weise beeinflusst: Senkung der serotoninergen und cholinergen sowie Steigerung der katecholaminergen Aktivität hemmen das Kopfzucken, und umgekehrt verstärken Erhöhung der serotoninergen und cholinergen sowie Senkung der katecholaminergen Aktivität die Entzugserscheinungen.

Psychotomimetika lösen in niedrigen Dosen an Mäusen und Ratten keine objektifizierbaren Verhaltensänderungen aus, obwohl u. a. nach Lysergsäurediäthylamid (LSD) im gleichen Dosenbereich mit elektrophysiologischen und neurochemischen Methoden eindeutige Wirkungen am serotoninergen und dopaminergen System nachweisbar sind. Da beim Alkoholentzugssyndrom diese beiden Transmissionsysteme vorrangig betroffen sind und das Kopfzucken offensichtlich als Ausdruck dieser funktionellen Verstellung betrachtet werden kann, war hier eher mit einer eindeutigen Wirkung kleiner Dosen von Psychotomimetika zu rechnen. Wir prüften deshalb die Beeinflussung des durch Alkoholentzug und intrazerebrale Injektion von Serotonin ausgelösten Kopfzuckens durch LSD und Meskalin sowie die Wirkung von Haloperidol und Physostigmin allein und in Kombination mit LSD.

Material und Methoden

Männlichen ICR-Mäusen mit einem Gewicht von 20 bis 25 g wurden an vier aufeinanderfolgenden Tagen zweimal täglich Äthanol (0,1 ml/10 g Körpergewicht) in täglich steigenden Dosen von 4 bis 7 g/kg mit der Schlundsonde verabreicht. Nach einem applikationsfreien Intervall von 24 Std. wurden am fünften Tag jeweils vier Mäuse nebeneinander in einen Plastikkäfig (45 × 30 × 8 cm) gesetzt, der in vier Fächer unterteilt und mit einer durchsichtigen Folie abgedeckt war.

Die Häufigkeit des Kopfzuckens wurde nach einer Gewöhnungszeit von 5 min für 10 min registriert.

Folgende Substanzen wurden verwendet: Lysergsäurediäthylamidtartrat = LSD (Spofa), Meskalinsulfat (Merck), Physostigminsalizylat, Haloperidol (Örion).

Die Substanzen wurden, außer Haloperidol, das vorher mit 2–3 Tropfen Eisessig gelöst wurde, in 0,9%iger Kochsalzlösung gelöst und 10 min (LSD und Meskalin), 30 min (Haloperidol) bzw. 20 min (Physostigmin) vor der Registrierung des Kopfzuckens subkutan (0,1 ml/10 g) injiziert. Die Kontrollen erhielten das gleiche Volumen 0,9%iger Kochsalzlösung.

Die angegebenen Dosen sind außer bei Haloperidol auf die Salzform bezogen.

Bei einer weiteren Versuchsgruppe wurde das Kopfzucken durch intraventrikuläre Applikation von 0,2 mg Serotoninkreatininsulfat (Reanal) in 0,01 ml 0,9%iger Kochsalzlösung ausgelöst und 10 min später mit der Registrierung begonnen.

Ergebnisse und Diskussion

Nach einer viertägigen Alkoholbehandlung zeigten die Mäuse am folgenden Tag charakteristische Entzugerscheinungen: gesteigerte Motilität, Springen, Kopfzucken, das von Lautgabe begleitet sein kann, gesträubtes Fell und verstärktes Putzverhalten. Die durchschnittliche Häufigkeit des Kopfzuckens betrug im Beobachtungszeitraum von 10 min bei den Kontrolltieren in Übereinstimmung mit COLLIER et al. [7] $12,07 \pm 0,35$ ($n = 133$). Bei unbehandelten Mäusen tritt Kopfzucken nur sehr selten auf; wir ermittelten eine Häufigkeit von $0,55 \pm 0,10$ ($n = 60$). Nach intraventrikulärer Gabe von Serotonin konnten wir ebenfalls Kopfzucken mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von $18,5 \pm 1,86$ ($n = 20$) beobachten und damit indirekt die Ergebnisse anderer Autoren bestätigen, die Kopfzucken nach systemischer Applikation von 5-Hydroxytryptophan beschrieben [5, 7]. Eine Auslösung von Kopfzucken durch alleinige Gabe von Psychotomimetika [8–10] konnten wir nicht beobachten.

Nach 50 mg/kg Meskalin ($n = 23$) trat in keinem Falle Kopfzucken auf, nach 100 µg/kg LSD betrug die Häufigkeit $0,44 \pm 0,20$ ($n = 18$).

Wir fanden eine signifikante, deutlich dosisabhängige Hemmung des Kopfzuckens nach Alkoholentzug durch LSD und Meskalin (Abb. 1), und auch das Kopfzucken nach intraventrikulärer Gabe von Serotonin wurde durch 50 µg/kg LSD signifikant vermindert (Abb. 2). Eine Reduzierung des Kopfzuckens nach 5-Hydroxytryptophangabe durch LSD fanden auch CORNE et al. [1]; die ED_{50} wurde mit 8,1 (5,5–11,7) mg/kg s.c. angegeben. Die von uns als wirksam befundenen Dosen von 25–100 µg/kg LSD liegen deutlich niedriger und auch unter den zur Auslösung oder Beeinflussung anderer verhaltenspharmakologischer Parameter bei systemischer Applikation erforderlichen Dosen [12, 13]. Die Hemmung des Kopfzuckens scheint danach eher einen spezifischen Effekt dieser Stoffklasse zu repräsentieren, zumal das Dosenverhältnis LSD:Meskalin 1:1000 der halluzinogenen Potenz am Menschen entspricht. Es erscheint in diesem Zusammenhang

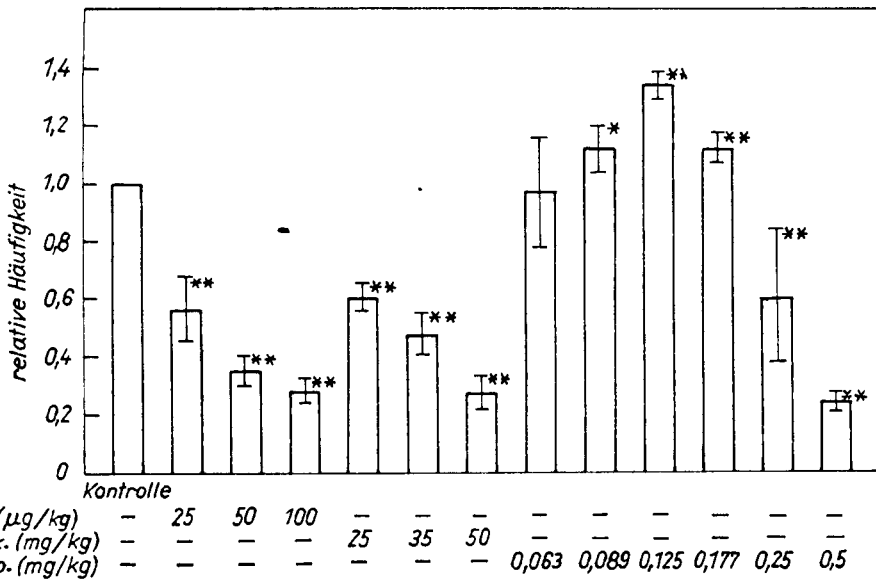


Abb. 1. Beeinflussung des Kopfschüttelns (Ordinate) nach Alkoholentzug durch LSD, Meskalin und Haloperidol.

$n = 10$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$ (Wilcoxon)

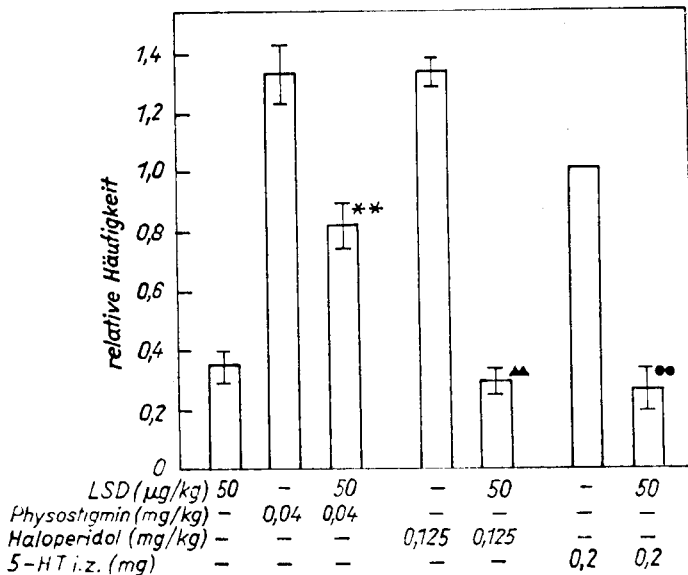


Abb. 2. Beeinflussung der Effekte von Haloperidol, Physostigmin und 5-HT auf das Kopfschütteln durch LSD.

$n = 10$.

** $p < 0,01$ gegenüber LSD (Mann-Whitney), $p < 0,01$ gegenüber Physostigmin (Wilcoxon), ▲ $p < 0,01$ gegenüber Haloperidol (Wilcoxon), ● $p < 0,01$ gegenüber 5-HT (Wilcoxon)

nicht uninteressant, daß nach Befunden von COLLIER et al. [7] das Kopfzucken nach Alkoholentzug auch durch Äthanol, 1-Dopa, Amphetamin und Skopolamin signifikant gehemmt wird, und psychotomimetische Wirkungen dieser Mittel bei akuten Intoxikationen, chronischem Mißbrauch u. a. hinlänglich bekannt sind.

Diese Übereinstimmung hinsichtlich psychotomimetischer Wirkung und Hemmung des Kopfzuckens gilt umgekehrt auch für antipsychotische Wirkung und Verstärkung des Kopfzuckens. Mit kleinen Haloperidoldosen von 0,089 und 0,125 mg/kg konnte die Häufigkeit des Kopfzuckens signifikant gesteigert werden (Abb. 1), höhere Dosen wirkten dann aber hemmend. Eine Steigerung der Krampfhäufigkeit als Alkoholentzugssymptom bei Mäusen durch Haloperidol fanden auch BLUM et al. [5]; die wirksamen Dosen lagen mit 1–10 mg/kg aber wesentlich höher. Auch Physostigmin, das nach klinischen Beobachtungen wie Arekolin gewisse antipsychotische Wirkungen aufweist [11], erhöht die Häufigkeit des Kopfzuckens (Abb. 2), wie bereits COLLIER et al. [7] fanden und auch nach intrazerebraler Applikation von Azetylcholin und Karbachol feststellten. Die Steigerung war in beiden Fällen durch 50 µg/kg LSD aufzuheben, wobei der Physostigmineffekt deutlich geringer als der des Haloperidols beeinflußt wurde (Abb. 2).

Diese formale Übereinstimmung der Beeinflussung des Kopfzuckens der Maus und psychischer Funktionen des Menschen durch Pharmaka mit sehr differenten Angriffspunkten und Wirkungsmechanismen ist zunächst nur als weiterer Hinweis auf die komplexe Wechselwirkung aller Transmissionssysteme im ZNS zu werten. Die Auslösung des Kopfzuckens der Maus durch Alkoholentzug, 5-Hydroxytryptophan oder α -Methyl-p-tyrosin soll nach COLLIER et al. [7] auf einer Senkung des Quotienten der zyklischen Nukleotide cAMP : cGMP in bestimmten neuronalen Strukturen des ZNS beruhen und Hemmung bzw. Förderung des Kopfzuckens mit einer Normalisierung bzw. weiteren Verschärfung dieser Balancestörung einhergehen. Unser Befund mit LSD fügt sich in diese Vorstellung ein, da LSD über eine Stimulation der striatalen und mesolimbischen Dopamin-sensitiven Adenylatzyklase den cAMP-Gehalt erhöht [14]. Bedeutsamer für die Hemmung des Kopfzuckens dürfte aber die mit LSD und Meskalin nachgewiesene präsynaptische Hemmung der Entladungsfrequenz von Raphe-Neuronen und dadurch des Serotonin-turnovers sein [15], wodurch hemmende Wirkungen auf das dopaminerge System vermindert oder aufgehoben werden. Die von uns nachgewiesene dosisabhängige Wirkungsumkehr von Haloperidol ist mit ambivalenten Affinitäten zu prä- und postsynaptischen Rezeptoren [16] zu erklären.

Für eine weitergehende Analyse des Angriffspunktes und Wirkungsmechanismus der Psychotomimetika eignet sich das Alkoholentzugssyndrom allerdings weniger gut, da infolge der komplexen Beteiligung mehrerer Transmissionssysteme die Ausgangslage in bisher nur ungenügend bekannter Weise verändert ist.

Für die technische Assistenz danken wir Frau C. TANNEBERGER.

Literatur

- [1] CORNE, S. J., R. W. PICKERING u. B. T. WARNER: Br. J. Pharmac. Chemother. **20**, 106 (1963)
- [2] BLUM, K., J. E. WALLACE, H. A. SCHWERTNER u. J. D. EUBANKS: J. Pharm. Pharmac. **28**, S32 (1976)
- [3] GOLDSTEIN, D. B., u. N. PAL: Science, N.Y. **172**, 288 (1971)

- [4] CHOPDE, C. T., D. M. BRAHMANKAR u. V. N. SHRIPAD: J. Pharmac. exp. Ther. **200**, 314 (1977)
- [5] BLUM, K., J. D. EUBANKS, J. E. WALLACE u. H. A. SCHWERTNER: *Experientia* **32**, 483 (1976)
- [6] MALICK, J. B., u. A. BARNETT: *Pharmac. Biochem. Behav.* **5**, 55 (1976)
- [7] COLLIER, H. O. J., M. D. HAMMOND u. C. SCHNEIDER: *Br. J. Pharmac.* **58**, 9 (1976)
- [8] MITSUTAKA, N., u. H. FUKUSHIMA: *Psychopharmacology* **49**, 259 (1976)
- [9] CORNE, S. J., u. R. W. PICKERING: *Psychopharmacologia* **11**, 65 (1967)
- [10] SILVA, M.T.A., u. H. CALIL: *Psychopharmacologia* **42**, 163 (1975)
- [11] JANOWSKY, D. S., M. K. EL-YOUSEF, J. M. DAVIS u. H. J. SEKERKE: *Lancet* **1972**, 632
- [12] MINCK, K., P. DANNEBERG u. F. KNAPPEN: *Psychopharmacologia* **39**, 245 (1974)
- [13] TRULSON, U. E., C. A. ROSS u. B. L. JACOBS: *Psychopharmac. Commun.* **2**, 149 (1976)
- [14] VON HUNGEN, K., S. ROBERTS u. D. F. HILL: *Nature, Lond.* **252**, 588 (1974)
- [15] AGHAJANIAN, W. K., u. H. J. HAIGLER: *Adv. biochem. Psychopharmac.* **10**, 167 (1974)
- [16] WALTERS, J. R., u. R. H. ROTH: *Naunyn-Schmiedeberg's Archs Pharmac.* **296**, 5 (1976)

Anschrift der Verfasser: Institut für Pharmakologie und Toxikologie des Bereiches Medizin (Charité) der Humboldt-Universität 108 Berlin, Clara-Zetkin-Straße 94