

Institut de Physiologie de l'Université de Bâle

Suppression de l'action de la Réserpine sur le cerveau par ses antagonistes: Iproniazid et L. S. D.

Par R. Tissot et Marcel Monnier

Reçu le 18 octobre 1958

(7 figures)

L'action de la Réserpine sur le système nerveux central est liée au métabolisme de la Sérotonine et de la Noradrénaline (Pletscher, Shore et Brodie, 1956 [5]). L'Iproniazid bloque l'action de la monoamine-oxydase qui induit la dégradation de ces deux substances (Shore et Brodie, 1957 [3]). Le L.S.D. à fortes doses de son côté exerce au niveau du muscle lisse une action antisérotonine (Taeschler et Cerletti, 1957 [7]), et atténue par un mécanisme encore non précisé, l'action de la Réserpine sur le cerveau. Il nous a paru intéressant d'étudier la suppression de l'action de la Réserpine par l'Iproniazid et le L.S.D. sur le comportement et l'activité électrique cérébrale du lapin.

Méthode

Notre étude a porté sur 30 lapins dont l'activité électrique cérébrale a été analysée selon la méthode stéréotaxique de Gangloff et Monnier (1955 [9]). Les procédés techniques ont été décrits dans la publication précédente (Monnier et Tissot 1959 [16]).

Résultats

A. Suppression de l'action tranquillisante de la Réserpine par l'Iproniazid

1. Action de l'Iproniazid (Marsilid Roche) seul sur le comportement et le cerveau du lapin (fig. 1)

Au cours des deux premières heures qui suivent son administration (30 mg/kg de Marsilid i.v.), l'action de l'Iproniazid n'est pas nette. On ne note pas de changement du comportement en dehors d'une mydriase. Les seuils des post-décharges du cortex sensori-moteur sont augmentés comme ils le sont après Sérotonine ou Réserpine. Ces constatations sont en accord avec le fait que le blocage de la monoamine-oxydase par l'Iproniazid est tardif au niveau du système nerveux central avec un maximum entre la 6^e et la 24^e heure.

16 à 20 heures après son administration (80 mg/kg s.c. ou i.m.) l'action

¹ Nous remercions la maison Hoffmann-La Roche A.G., Bâle, pour le Marsilid, et la maison Sandoz A.G., Bâle, pour la L. S. D., mis gracieusement à notre disposition.

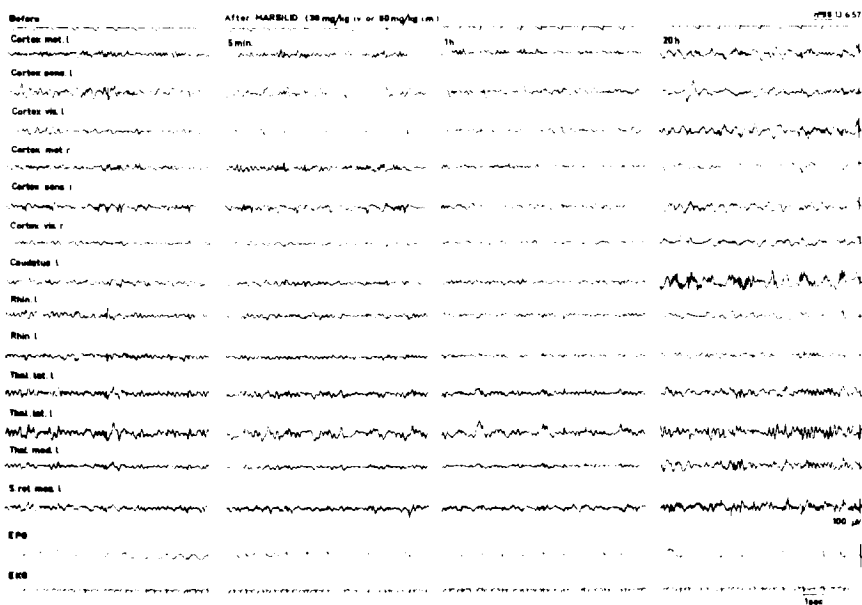


Fig. 1. Action du Marsilid seul (30 mg/i.v. ou 80 mg/kg i.m.) sur l'activité électrique spontanée du cerveau. Pas d'action pendant la première heure; ondes lentes prédominant sur le cortex 20 heures après.

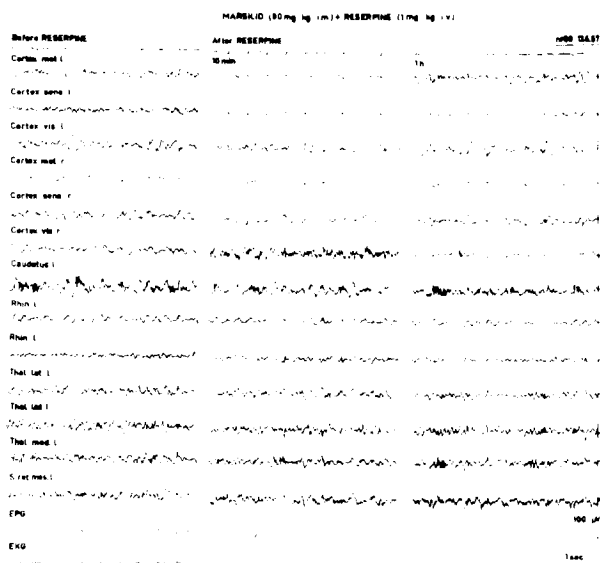


Fig. 2. Suppression de l'action de la Résépine (1 mg/kg i.v.) sur l'activité électrique spontanée du cerveau chez l'animal traité préalablement par l'Iproniazid (Marsilid 80 mg i.m.). La désynchronisation du cortex avec synchronisation du subcortex décrite par Gangloff et Monnier n'apparaît plus.

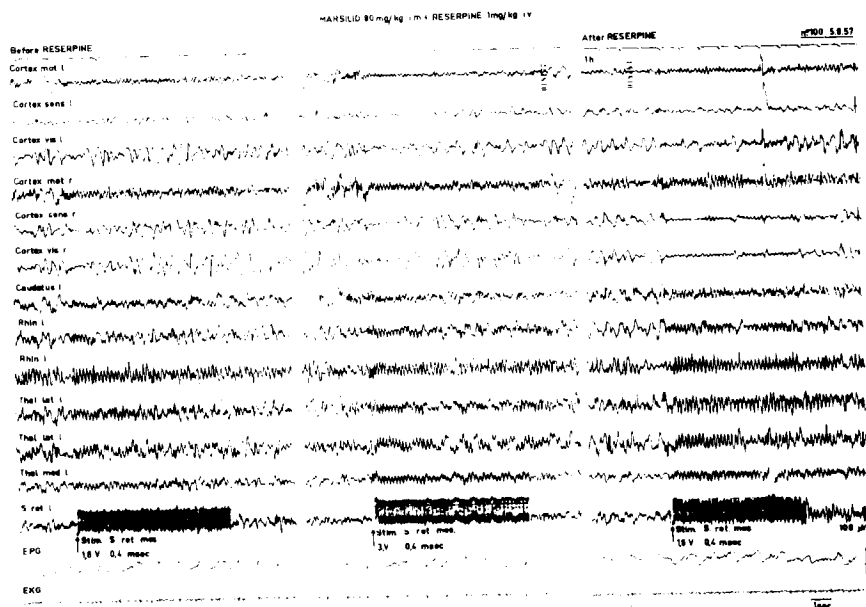


Fig. 3. Chez l'animal prétraité au Marsilid (80 mg/kg i.m.), la stimulation du système réticulaire mésencéphalique avec 1,6 volts ne donne pas de réaction d'éveil nette. Il faut augmenter le voltage jusqu'à 3 volts pour obtenir une réaction nette mais encore instable. Après la Réserpine (1 mg/kg i.v.), 1,6 volts suffit pour obtenir une bonne réaction d'éveil.

de l'Iproniazid sur le comportement est plus nette. Les animaux, sans être aussi tranquilles qu'après la Réserpine, sont plus passifs. Il est plus facile de les mettre sur le hamac d'expérience. Ils présentent une mydriase. L'E.E.G. montre de nombreuses ondes lentes sur toutes les structures, mais prédominantes sur le cortex (fig. 1). Il est difficile d'évaluer l'action du médicament sur nos autres paramètres 16 à 20 heures après son administration. En effet, notre technique a été élaborée pour comparer, au cours d'expériences aiguës, différents paramètres avant l'administration de la drogue et dans les 2 heures qui suivent. Quand elle n'agit que tardivement, il nous manque un des deux termes de la comparaison. Dans ces conditions seul le voltage nécessaire pour obtenir une réaction d'éveil par stimulation de la formation réticulée mésencéphalique est un paramètre utilisable; il nous est apparu régulièrement augmenté (0,8 à 2 V.).

2. Suppression de l'action de la Réserpine par administration préalable d'Iproniazid (fig. 2 et 3)

Nous avons injecté par voie intramusculaire ou sous-cutanée 80 mg/kg d'Iproniazid (Marsilid base Roche) 14 à 20 heures avant l'administration

de la Résérpine par voie intraveineuse (Serpasil 0,5–1 mg/kg). Après le traitement préalable à l'Iproniazid, la Résérpine n'a plus d'action tranquillisante. Au contraire les animaux sont plus actifs, souvent même agités. La mydriase subsiste. On ne note pas de bradycardie. L'activité électrique spontanée du cerveau n'est pas ou peu modifiée (fig. 2). Quelquefois l'injection de Résérpine entraîne même une légère diminution des activités lentes induites par l'Iproniazid. Toujours elle augmente le nombre des décharges rhinencéphaliques spontanées, ainsi que leurs phénomènes moteurs (mâchonnement, nettoyage du museau, fuite, miction). Elle n'entraîne plus d'augmentation de l'excitabilité du système intralaminaire du thalamus, notamment son action de recrutement sur le cortex (fig. 3). L'excitabilité du système réticulé ascendant est inchangée ou augmentée (fig. 3); la réaction d'éveil provoquée par la stimulation du système réticulaire n'est plus diminuée par la Résérpine, au contraire. Seuls les seuils de post-décharge du cortex sensori-moteur et du thalamus latéral sont augmentés comme dans l'administration de la Résérpine seule (fig. 5).

B. Diminution de l'action de la Résérpine par le L.S.D.

1. Action du L.S.D. seul, sur le comportement et sur l'activité électrique du cerveau du lapin (fig. 4, 5, 6)

Nous avons administré cette drogue sous forme de Dyléside Sandoz aux doses de 25 à 35 γ /kg, exceptionnellement 50 γ /kg, par voie intraveineuse. L'action sur le comportement est nette quelques minutes après l'injection. Elle se caractérise par un *état d'alerte* avec excitation neuromusculaire. Après les plus fortes doses nous avons observé des automatismes oraux (mâchonnement, léchage des babines), accompagnés de décharges hippocampiques. Dans le domaine viscéral, on note une mydriase, de l'hyper-salivation et une tachypnée. L'E.E.G. se caractérise d'abord par un tracé

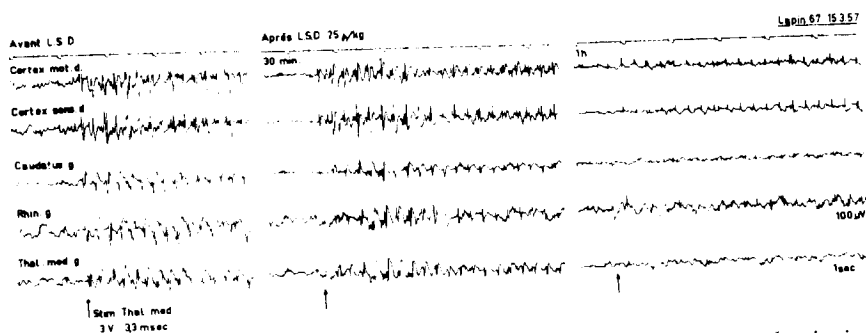


Fig. 4. Action du L.S.D. (25 μ g/kg i.v.) sur l'excitabilité du système intralaminaire du thalamus. Après 30 minutes diminution des complexes pointe-onde recrutés; après 1 heure, disparition de ceux-ci.

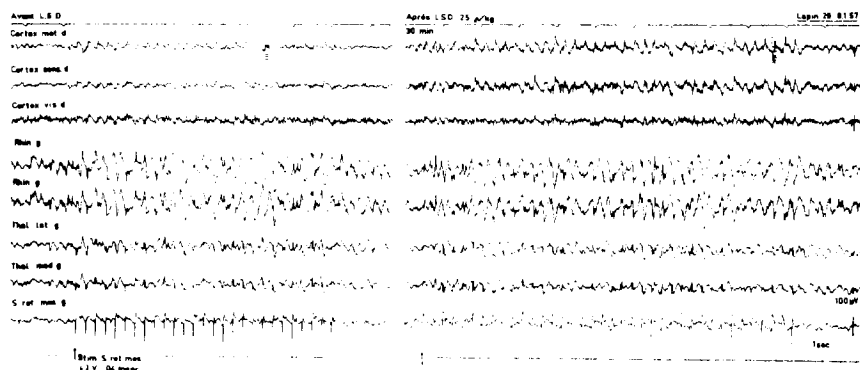


Fig. 5. Action de L.S.D. (25 $\mu\text{g/kg}$ i.v.) sur le système réticulaire ascendant. Après 30 minutes augmentation des pointes réticulées à l'étage réticulaire, thalamique et surtout cortical.

d'éveil assez typique (désynchronisation du néocortex, synchronisation avec légère accélération du rythme au niveau du subcortex et du rhinencéphale), puis la désynchronisation se généralise (fig. 7). Les seuils des post-décharges du cortex sensori-moteur du rhinencéphale dorsal et du thalamus latéral ne sortent pas des limites de variation normales des animaux de contrôle. L'analyse des réponses à la stimulation à basse fréquence montre: a) une diminution de l'excitabilité du système intralaminaire du thalamus (fig. 4), b) augmentation de l'excitabilité de la substance réticulée mésencéphalique (fig. 5). La réaction d'éveil, tant par stimulation de la substance réticulée mésencéphalique que par stimuli sensoriels, est augmentée (fig. 6); c) augmentation initiale de l'excitabilité du rhinencéphale dorsal.

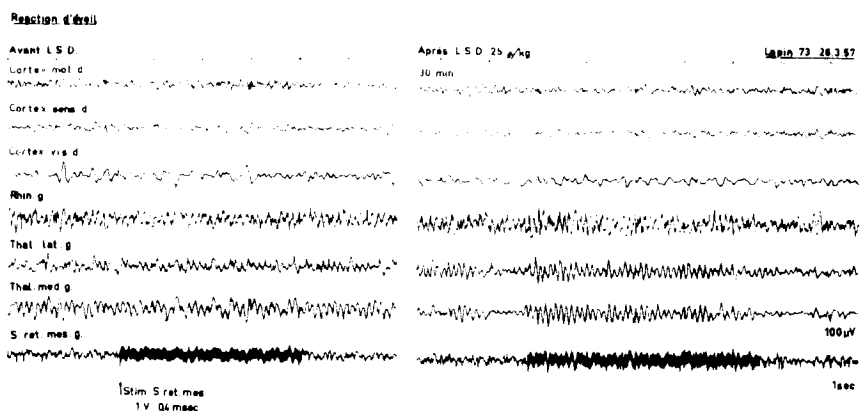


Fig. 6. Action du L.S.D. (25 $\mu\text{g/kg}$ i.v.) sur la réaction d'éveil. La réaction inexistante avant la drogue avec une stimulation de 1 volt est nette 30 minutes après la drogue surtout sur le subcortex (synchronisation et accélération du rythme).

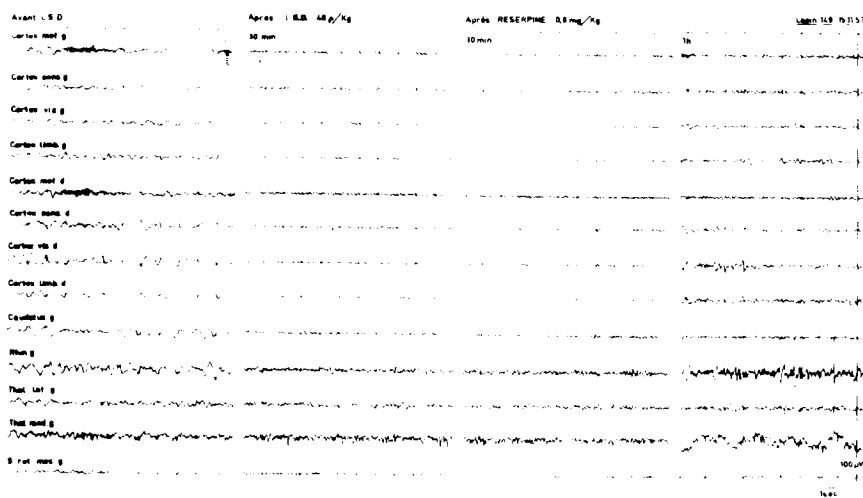


Fig. 7. Action du L.S.D. seul ($40 \mu\text{g/kg}$ i.v.) et de la Résérpine ($0,9 \text{ mg/kg}$ i.v.) après L.S.D. sur l'activité électrique spontanée. 30 minutes après L.S.D. seul: désynchronisation de tout le tracé. La Résérpine après L.S.D. n'a pas d'action pendant les 30 premières minutes; après 1 heure réapparition partielle du rythme de base 4-5 c/s avec quelques pointes rhinencéphaliques.

2. Diminution de l'action de la Résérpine après administration préalable de L.S.D. (fig. 7)

Après $25 \gamma/\text{kg}$ de L.S.D. la Résérpine, $0,7 \text{ mg/kg}$, n'agit plus pendant la première heure qui suit son administration. Elle n'a plus d'effet tranquillisant. Les animaux restent agités; ils présentent une augmentation des automatismes susmentionnés, accompagnés de décharges rhinencéphaliques. Le tracé d'éveil ou de désynchronisation complète induit par le L.S.D. subsiste inchangé.

Après une heure cependant l'action habituelle de la Résérpine réapparaît. Les animaux sont moins actifs; ils ont tendance à somnoler. L'activité électrique spontanée tend à revenir à la normale et l'action dépressive sur le système réticulé ascendant se manifeste à nouveau (fig. 7).

Discussion

Administrés isolément la Résérpine et son antagoniste l'Iproniazid (16 à 24 heures après l'injection pour ce dernier) exercent des actions plus parallèles qu'antagonistes; diminution de l'activité spontanée des animaux, ondes lentes, augmentation des seuils de post-décharges corticales, diminution de l'excitabilité du système réticulaire ascendant. Pourtant, l'administration préalable d'Iproniazid supprime l'action habituelle de la Résérpine

et même l'inverse. De la superposition de deux actions assez semblables en soi naît un antagonisme, qui, selon nos constatations, s'accorde assez bien avec la conception d'un antagonisme biochimique du type enzymatique. Le blocage de la monoamine-oxydase par l'Iproniazid détermine une accumulation de Sérotonine et de Noradrénaline dans le cerveau. On comprend qu'il s'en suive, par addition de l'action excitatrice de la Noradrénaline sur le système réticulaire ascendant et de l'action excitatrice généralisée de la Sérotonine à forte dose, une inversion de l'effet normal de la Réserpine.

Par opposition, la Réserpine et le L.S.D. administrés isolément développent déjà des effets radicalement opposés. Ces antagonismes fonctionnels suffisent probablement à expliquer la diminution de l'action de la Réserpine par le L.S.D. et réciproquement. Il est vraisemblable qu'ils ne sont pas plus spécifiques que l'antagonisme Réserpine-Amphétamine par exemple. Ceci serait en accord avec les expériences démontrant que l'activité anti-Réserpine du L.S.D. ne dépend pas de son activité anti-Sérotonine (*Taescher et Cerletti, 1957 [7]*).

	<i>Action Réserpine</i>	<i>Action L.S.D.</i>
Comportement	Tranquillisation	Excitation
Réactions neurovégétatives	Miosis-Bradycardie	Mydriase-Tachycardie
E.E.G.	Bradyrythmies initiales, puis syndrome d'éveil	Désynchronisation généralisée
Semis des post-décharges corticales et thalamique	Augmentés	Inchangés
Excitabilité du système intralaminaire du thalamus	Augmentée	Diminuée
Excitabilité du système réticulaire ascendant	Diminuée	Augmentée

L'administration isolée de Réserpine ou de L.S.D. est suivie d'une augmentation du nombre des décharges rhinencéphaliques spontanées. L'injection de Réserpine aux animaux préparés par l'Iproniazid ou le L.S.D. augmente encore le nombre et l'intensité de ces décharges, ainsi que leurs manifestations motrices. Sur ce point précis, il ne paraît pas exister d'antagonisme entre la Réserpine d'une part et l'Iproniazid et le L.S.D. d'autre part, mais bien une synergie. Une augmentation de l'excitabilité rhinencéphalique paraît être en grande partie responsable des caractères de l'agitation des animaux ayant reçu de l'Iproniazid plus Réserpine ou du L.S.D. plus Réserpine.

Certains auteurs n'hésitent pas à homologuer le comportement des animaux sous Iproniazid + Réserpine à celui des animaux sous L.S.D. Ils parlent d'action « like L.S.D. » (*Shore et Brodie, 1957 [3]*). Dans les deux cas les animaux sont actifs et présentent des crises rhinencéphaliques. Mais à

cela se borne la similitude au cours de nos expériences. Les activités électriques spontanées sont tout à fait différentes: ondes lentes dans le premier cas, désynchronisation ou tracé d'éveil dans le deuxième cas.

Au total l'ensemble de ces faits s'intègre assez bien dans l'hypothèse de Brodie, qui veut que la Résérpine agisse par l'intermédiaire d'une libération de Sérotonine et de Noradrénaline. Il reste cependant un certain nombre de contradictions à résoudre. Si l'inversion de l'action de la Résérpine par le prétraitement à l'Iproniazid est due à l'accumulation de Sérotonine dans le système nerveux central, l'activité électrique cérébrale des animaux ainsi traités devrait être semblable à celle des animaux qui ont reçu une forte dose de 5-Hydroxytryptophan. Il n'en est rien: dans le premier cas les activités lentes dues au prétraitement par l'Iproniazid subsistent après l'administration de Résérpine; dans le deuxième cas (forte dose de 5-Hydroxytryptophan) nous obtenons une désynchronisation complète de tout le tracé.

Par contre les modifications de l'activité électrique spontanée produites par le 5-Hydroxytryptophan à forte dose sont très semblables à celles que donne le L.S.D. Dans l'hypothèse qui explique l'action du L.S.D. par son pouvoir anti-Sérotonine cette convergence ne trouve pas d'explication.

Conclusions

La Résérpine administrée après traitement préalable à l'Iproniazid n'a plus d'action tranquillisante. Au contraire, elle active le comportement et augmente légèrement l'excitabilité du système réticulaire ascendant. L'activation peut provenir d'une accumulation de Sérotonine et de Noradrénaline dans le cerveau.

Le L.S.D. produit un état d'alerte avec désynchronisation de l'activité électrique du cortex et subcortex. Cette activation est liée à une diminution d'excitabilité du système intralaminaire du thalamus et à une augmentation d'excitabilité du système réticulaire ascendant.

L'administration de Résérpine après L.S.D. n'exerce plus d'action tranquillisante pendant la première heure. L'antagonisme entre la Résérpine et le L.S.D. paraît dépendre de l'action ergotrope propre du L.S.D.

Summary

Excitatory anti-Reserpine action of the 5-Hydroxytryptophan-Serotonin (strong concentration) and Dopa-Adrenalin systems, by concentration of these substances, under influence of Iproniazid, which blocks their destruction.

Reserpine, after previous administration of Iproniazid, has no longer a tranquillizing effect. On the contrary, it produces an activation of behaviour connected with a slight increase in excitability of the reticular ascending system.

These results confirm the hypothesis that Reserpine develops its tranquillizing action without decrease of wakefulness, liberating at weak concentration the active Serotonin and Noradrenaline of the brain. Previous administration of Iproniazid blocks the monoamine-oxydase, which should destroy the liberated Serotonin and Noradrenaline. If Reserpine is then injected, Serotonin (which is excitatory at strong concentration) and Noradrenaline accumulate in the brain, which explains the suppression, or even the inversion of the usual action of Reserpine.

Excitatory anti-Reserpine action of L.S.D.

L.S.D. produces arousal with enhanced electrical brain activity. This action is connected with a decrease of excitability of the intralaminar thalamic system and increase of excitability of the reticular ascending system.

After L.S.D., Reserpine has no tranquillizing action during the first hour, but it reappears afterwards. The antagonism between Reserpine and L.S.D. seems to be due to the own ergotropic activity of L.S.D., independant from the anti-Serotonin properties of L.S.D. found on the smooth muscle.

3. Shore P. A. and Brodie B. B.: LSD-like effects elicited by reserpine in rabbit's pretreated with iproniazid. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **94**, 433-435 (1957).
5. Pletscher A., Shore P. A., and Brodie B. B.: Serotonin as mediator or Reserpine action in brain. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **116**, 84-89 (1956).
7. Taeschler M. and Cerletti A.: Some observations on the interaction of reserpine and LSD. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **120**, 179-180 (1957).
9. Gangloff H. und Monnier M.: Bestimmung der elektrischen Erregbarkeit von Cortex, Diencephalon und Rhinencephalon beim Kaninchen. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.* **261**, 421-433 (1955).
12. Davison, A. N., Lessin A. W. and Parkes M. W.: The antagonism of reserpine hypothermia by iproniazid. *Experientia (Basel)* **13**, 329-330 (1957).
16. Monnier M. et Tissot R.: Action de la Résérpine et de ses médiateurs (5-Hydroxytryptophan - Sérotonine et Dopa - Noradrénaline) sur le comportement et le cerveau du lapin. *Helv. Physiol. Acta* **16**, 255-276 (1958).
17. Besendorf H. und Pletscher A.: Beeinflussung zentraler Wirkungen von Reserpin und 5-Hydroxytryptamin durch Isonicotinsäurehydrazide. *Helv. Physiol. Acta* **14**, 383-390 (1956).