

Summary

The Withdrawal Syndrome in Morphine-Addicted Rhesus Monkeys — Model of Pharmacogenic Psychoses?

The withdrawal symptoms of morphine-addicted Rhesus monkeys provoked by sudden drug withdrawal were studied, filmed and summarized. Several symptoms comparable to those of endogenous and drug-induced psychoses were observed: stereotyped movements, changes in expressive and social behaviour, as well as other complex reactions. The administration of CNS depressants diminishes these manifestations, the administration of CNS stimulants increases their intensity.

Literatur

Akamatsu, T., Okamoto, U., Fujita, Y., Jap. J. Med. Sci. Pharmacol. 5, 58 (1951)
Deneau, G. A., Dissertation 1956, Mikrofilm Ann. Arbor Michigan, Mic. 58-990

Deneau, G. A., Yanagita, T., nach Weeks, J. R., Umschau 64, 680 (1964)
Foerster, O., Nova Acta Leop. Carol. 5, 10 (1955)
Grünthal, E., Mschr. f. Psychiatrie u. Neurologie (Basel) 126, 284 (1953)
Kielholz, P., Schweiz. Arch. Neur. Psychiat. 73, 291 (1954)
Kreiskott, H., Medizin und Chemie VII, 57 (1963)
Kreiskott, H., Wirth, W., Arch. exp. Path. Pharmacol. 241, 514 (1961)
Ploog, D., Verhaltensforschung und Psychiatrie in Psychiatrie der Gegenwart, Bd. I/1B, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1964
Seever, M. H., J. Pharmacol. exp. Ther. 51, 141 (1954)
Semura, S., Folia pharmacol. jap. 17, 34 (1953)
Tatum, A. L., Collins, K. H., Seever, M. H., J. Pharmacol. exp. Ther. 51, 215 (1927)
Tatum, A. L., Seever, M. H., Collins, K. H., J. Pharmacol. exp. Ther. 56, 447 (1929)
Weeks, J. R., Science 158, 145 (1962)

Ansch. d. Verf.: Dr. H. Kreiskott, Neuropharmakologische Abteilung der Cassella Farbwerke Mainkur AG., 6000 Frankfurt/Main-Fechenheim

Aus dem Pharmakologischen Institut der Hygienischen Fakultät der Karls-Universität und dem Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie, Praha (Tschechoslowakei)

Unterschiede in der pharmakologischen Wirkung von halluzinogenen und nicht halluzinogenen Lysergsäure-Derivaten (LSD-25, Deseril, Lysenyl, Mesenyl)

Von Z. Votava, I. Podvalová und M. Vojtěchovský

Nach der zufälligen Entdeckung der halluzinogenen Wirkung des Diäthylamides der d-Lysergsäure (LSD-25) von Hoffmann (1943) und den ersten psychopathologischen Untersuchungen von Stoll (1947) wurde große Mühe aufgewendet, den Mechanismus seiner Wirkung zu erklären. Die Feststellung der hohen anti-Serotonin-Wirkung des LSD-25 durch Gaddum u. Hammed (1954) lenkte die Aufmerksamkeit der Forscher in dieser Richtung. Woolley u. Shaw (1954) sprachen die Hypothese aus, daß Serotonin eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie der psychischen Erkrankungen spiele und daß die anti-Serotonin-Wirkung des LSD-25 die Ursache seines halluzinogenen Effektes sei.

Diese Hypothese wurde aber durch die Arbeiten von Rothlin, Cerletti u. Mitarb. (1955, 1958) in Frage gestellt, weil sie zeigten, daß die neuen halbsynthetischen Derivate der d-Lysergsäure mit ungefähr derselben anti-Serotonin-Wirkung keine halluzinogenen Effekte verursachten.

Auch unsere Forschergruppe beschäftigte sich seit zehn Jahren mit Lysergsäure-Derivaten und Analogen. Die von Zikán u. Semonský (1960) hergestellten D-6-methylergolenyl- und isoergolenyl-harnstoff-Derivate zeigten auch eine hohe anti-Serotonin-Wirkung ohne zentralen halluzinogenen Effekt (Votava u. Lamplová 1961, 1963, 1964).

Einige von diesen neuen synthetischen Substanzen wurden tierexperimentell sowie klinisch gründlich geprüft und bei der Therapie der Migräne und allergischer Krankheiten benutzt. Dies ermöglichte den Vergleich der Wirkungen der halluzinogenen und nicht-halluzinogenen Lysergsäure-Derivate.

Wir haben folgende vier Substanzen verglichen (Abb. 1):

D-Lysergsäure-Diäthylamid (LSD-25, Delysid® (Sandoz), Lysergamid®, Spofa);

1-Methyl-D-Lysergsäure-(+)-butanol-(1)-amid-(2) (Methysergid oder Deseril® Sandoz);

D-(6-Methylisoergolenyl-8-N')-diäthyl-harnstoff (Lysenyl® Spofa);

D-(1,6-Dimethylisoergolenyl-8-N')-Harnstoff (Mesenyl® Spofa).

Alle diese Arzneimittel besitzen eine hohe anti-Serotonin-Wirkung, wie aus Abb. 2 ersichtlich ist. Für die Bestimmung der Wirkung benutzen wir die Methode nach Doepfner u. Cerletti (1958) an Ratten in vivo. Die Serotonin-Lösung wurde subplantar injiziert, und verursachte das Pfotenödem, das mit einer Schublehre objektiv gemessen wurde. Die getesteten Substanzen antagonisierten diese Serotonin-Wirkung, wie es auf der Ordinate der Abb. 2 in Pro-

Abb. 1

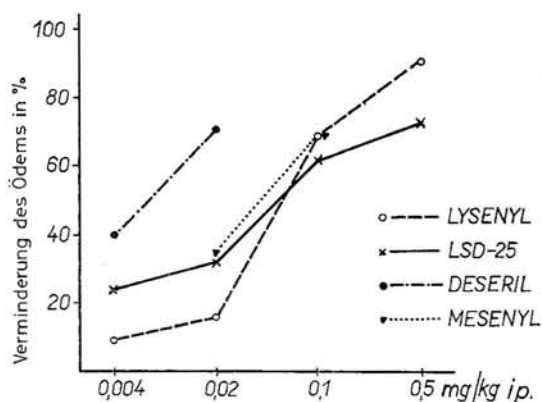
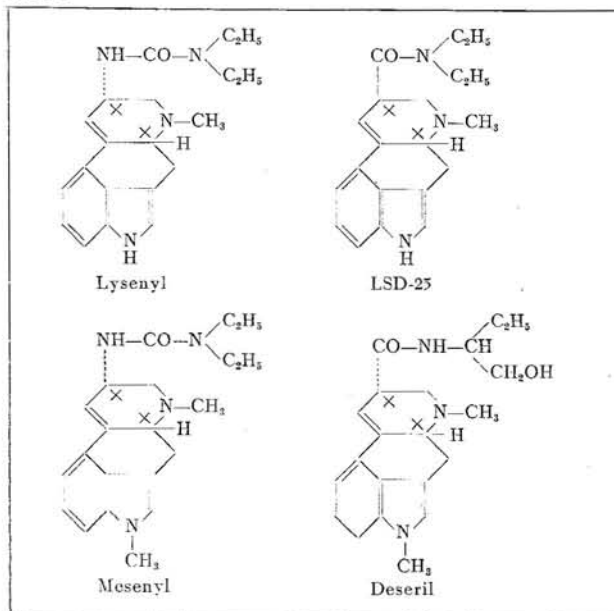


Abb. 2: Anti-Serotonin-Wirkung bei Ratten (Pfotenödem-Methode). Abszisse: Dosen der ip. injizierten Substanzen (30 min vor der Serotonin-Gabe). Ordinate: Verminderung des Ödems, verglichen mit der Kontrollgruppe, die Serotonin erhalten hatte. (Gruppen zu je 10 Ratten).

zent aufgetragen ist, wenn sie 30 min vor Gabe des Serotonins intraperitoneal in den verschiedenen Dosen verabreicht wurden. Die stärkste Wirkung zeigte Lysenyl, die Effekte der 3 anderen Arzneimittel waren etwa gleich.

Sehr interessante Ergebnisse stellten wir in dem Mydriase-Test an Mäusen fest. Wir benützten die klassische Methode von Pulewka. Die Substanzen wurden iv. in verschiedenen Dosen injiziert (Abszisse der Abb. 3), die Vergrößerung der Pupille wurde in Prozent der Originalbreite ausgedrückt (Ordinate).

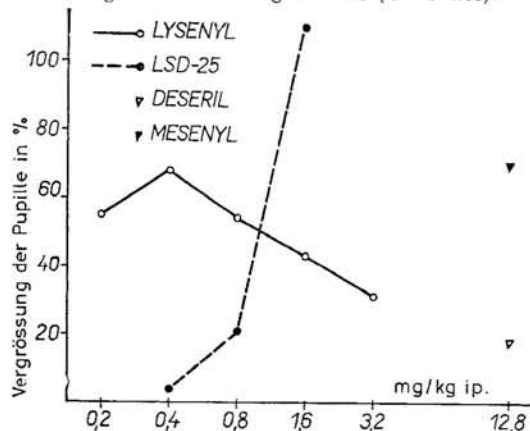


Abb. 3: Mydriatische Wirkung an Mäusen. Abszisse: Dosen der ip. injizierten Substanzen. Ordinate: Vergrößerung der Pupillen, verglichen mit der Kontrollgruppe, die mit Kochsalzlösung behandelt wurde, in %. (Gruppen zu je 10 Mäusen).

LSD-25 und Lysenyl, die eine hohe mydriatische Wirkung aufwiesen, wurden in verschiedenen Dosen verglichen. Die Ergebnisse zeigten den erheblichen Unterschied zwischen diesen zwei Stoffen; Lysenyl war wirksamer in niedrigen Dosen, aber schwächer in höheren Dosen. Die Wirkung von LSD-25 stieg regelmäßig mit der Dosis. Deseril und Mesenyl prüften wir lediglich mit der Dosis von 12,8 mg/kg, die nur eine geringe Mydriasis hervorrief.

Wir bemühten uns weiter, Unterschiede in der Wirkung der Präparate auf das Verhalten verschiedener Tierarten, und zwar von Mäusen, Ratten, Katzen und Affen festzustellen. Wir injizierten die Substanzen intravenös oder intraperitoneal. Man konnte aber keine spezifischen Unterschiede zwischen dem Effekt von LSD-25 und den nicht-halluzinogenen Derivate feststellen.

Diese und noch weitere Versuchsergebnisse zeigten uns, daß man an Tieren keine spezifische Wirkungen von LSD-25 beobachten kann. Darum haben wir in der zweiten Reihe der Untersuchungen die Wirkung an 14 normalen freiwilligen Versuchspersonen geprüft. LSD-25, Lysenyl und Deseril (Methysergid) wurden in therapeutischen Dosen oral verabreicht und verschiedene somatische, psychische und elektrophysiologische Funktionen in den verschiedenen Zeitintervallen geprüft. Es sei betont, daß dabei die Dosis von Deseril die Dosis der anderen zwei Substanzen annähernd 40-mal überstieg.

Tab. 1 zeigt die vegetativen Wirkungen. Alle Substanzen verursachten Nausea, Appetithemmung und Kopfschmerzen in verschiedenen Graden. Vertigo sahen wir mit Lysenyl bei dieser Dosis nicht, aber mit höheren Dosen konnte man auch dieses Symptom hervorrufen. Die vegetativen Symptome sind also unspezifisch für LSD-25.

Tab. 1: Vegetative Wirkung an Menschen.

	Nausea	Appetit Hemmung	Vertigo	Kopfschmerz
LSD-25 0,06 mg	++	++	+++	+
Deseril 2 mg	+++	++	+++	++
Lysenyl 0,05 mg	+	±	0	+

Tab. 2 zeigt die Änderungen im EEG nach Verabreichung der geprüften Stoffe. Alle Substanzen verur-

sachten eine Beschleunigung des α -Rhythmus, Erniedrigung der Amplitude und Hemmung der pathologischen Entladungen. Auch hier kann man keine spezifischen Wirkungen finden.

Tab. 2: EEG-Wirkung an Menschen.

	α -Beschleunigung	Amplitude Erniedrigung	Hemmung der pathologischen Entladungen
LSD-25	++	++	+
Deseril	+	++	+
Lysenyl	+	++	+

Tab. 3 zeigt die subjektiven zentralen Wirkungen. Nur bei diesen Symptomen kann man eine Spezifität des LSD-25-Effektes nachweisen. Hoch spezifisch ist natürlich die sogenannte halluzinogene Wirkung, besonders in der visuellen Zone. Aber auch einige weitere Symptome sind fast spezifisch für LSD-25 und zwar taktile Störungen, Rausch- und Angst-Zustände. Unsicherheitsgefühl und Müdigkeit finden sich auch nach Verabreichung von Methysergid sehr oft. Wie aus Tab. 3 ersichtlich, verursacht Lysenyl in der therapeutischen Dosis fast keine dieser Nebenwirkungen.

Tab. 3: Zentrale Wirkung an Menschen.

	Halluzinogene Wirkung	Taktile Störungen	Rauschzustand	Traumzustand	Unsicherheitsgefühl	Angstzustand	Müdigkeit
LSD-25 0,06 mg	++	+++	+++	+++	+++	+++	++
Deseril 2 mg	0	+	++	+	++	±	+++
Lysenyl 0,05 mg	0	0	0	0	0	0	+

Diskussion

Wie es aus unseren Ergebnissen ersichtlich ist, fanden wir im Tierexperiment keine spezifischen Unterschiede in der Wirkung des LSD-25 und der nicht-halluzinogenen Lysergsäure-Derivate und -Analoge. An Menschen kann man nur subjektiv die spezifische „halluzinogene“ Wirkung des LSD-25 feststellen.

Seit 1961 erschienen in der Literatur einige Arbeiten über die bedeutsame Wirkung von LSD-25 und anderen Halluzinogenen auf die intrazelluläre Serotonin-Bindung. Freedman u. Gierman (1962) haben festgestellt, daß LSD-25 die Konzentration des intrazellulär gebundenen Serotonins in den Strukturen von Mesencephalon, Hypothalamus und medianem Thalamus erhöhte. Diese Änderungen stimmten zeitlich mit der Störung des Verhaltens von Ratten überein und traten nach Verabreichung der nicht halluzinogenen Derivate, zum Beispiel nach BOL (2-Brom-Derivat von LSD-25) und anderen nicht halluzinogenen Serotonin-Antagonisten nicht auf. Ähnliche Wirkung wie LSD-25 verursachten auch Mescaline und Psilocybin. Es scheint also, daß die ursprüngliche Hypothese von Woolley aus dem Jahre 1954 über die Serotonin-Pathogenese der durch LSD-25 hervorgerufenen Halluzinationen Stichhaltigkeit besitzt. Es zeigt sich, daß bei der modernen Forschung die klassische pharmakologische Arbeitsweise nicht mehr genügt, sondern daß es notwendig ist, auch regionäre und subzelluläre Untersuchungen mit neurochemischen Methoden durchzuführen.

Zusammenfassung

Vier halluzinogene und nichthalluzinogene D-Lysergsäure-Derivate (LSD-25 und Deseril®) und Analoge (Lysenyl® und Mesenyl®) wurden auf ihre verschiedenen Wirkungen hin verglichen. An Tieren ließen sich durch Untersuchungen der anti-Serotonin-Wirkung in vivo (Ratten), Mydriase (Mäuse) und des Verhaltens (Ratten, Katzen, Affen) keine spezifischen Wirkungen des LSD-25 feststellen. An Versuchspersonen wurde eine spezifische Wirkung von LSD-25 lediglich in der psychischen Sphäre beobachtet, während die vegetativen und EEG-Effekte auch unter der Wirkung der nicht halluzinogenen Substanzen auftraten.

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 (méthamphétamine) 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 Tableau 1 RP).

Ceux-ci provoqueraient des hallucinations avec troubles de conscience (autrement dit, confusion ouïrque); 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 possèderaient 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, 507 (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., Thérapie 19, 735 (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-

