

1100 / I 65 LSD 1270 / MEL 464
Sdl.Pharm.Ges.535/Sdl.Neurov.&
Oxyt.Pharm.310

Medicina Experimentalis

Editor: R. DOMENJOZ, Bonn
S. KARGER – BASEL/NEW YORK (Printed in Switzerland)
SEPARATUM

Med. exp. 11: 333–351 (1964)

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität, Basel
(Direktor: Prof. Dr. P. Kielholz)
und den Pharmakologischen Laboratorien der Sandoz AG., Basel
(Direktor: Dr. A. Cerletti)

Untersuchungen über die aminpotenzierenden Wirkungen von antidepressiv wirkenden Stoffen am Kaninchen

Von D. LOEW

Einleitung

Bei der Behandlung der Depressionen des Menschen finden gegenwärtig drei Klassen von Psychopharmaka Verwendung: die Neuroleptika, die Thymereithika (Monoaminoxydase-Hemmer) und die Thymoleptika. Die zahlreichen Untersuchungen über die Wirkungen der Neuroleptika am Tier, die seit ihrer klinischen Einführung durch Delay im Jahre 1952 vorgenommen wurden (8), haben tierexperimentelle Wirkungen aufgezeigt, die mit dem klinischen Effekt der Neuroleptika in enge Beziehung gebracht werden können (49). Auch die experimentellen Arbeiten über die Thymereithika lassen erkennen, daß zwischen ihrer Hemmwirkung auf das Ferment Monoaminoxydase am lebenden Tier und ihrer antidepressiven Wirkung beim Menschen eine gute Korrelation besteht (36). Für die dritte der genannten Klassen, die Thymoleptika, unter welche Imipramin und Amitriptylin einzureihen sind, ist es nicht einfach, tierexperimentelle Wirkungen zu beschreiben, welche einen Zusammenhang mit der therapeutischen Wirksamkeit der Thymoleptika beim depressiven Patienten erkennen lassen. Diese Stoffe lehnen sich sowohl nach ihrer chemischen Struktur als auch durch gewisse pharmakologische Eigenschaften an die Phenothiazin-Neuroleptika an. Mit anderen Worten: Die sedative Wirkungskomponente der Thymoleptika tritt bei der tierexperimentellen Untersuchung in den Vordergrund.

Um so größere Beachtung haben deshalb solche Wirkungen der Thymoleptika gefunden, die ihre pharmakologische Differen-

Eingegangen: 18. Juli 1964.

zierung gegenüber den Phenothiazinen erlauben. Ein solcher Effekt ist die Verstärkung der Blutdruck-steigernden Wirkungen von Noradrenalin, den *Sigg* für Imipramin erstmals beschrieben hat (45). Seither ist die Frage aktuell, ob neben peripheren aminverstärkenden Wirkungen der Thymoleptika auch eine zentrale Potenzierung von endogenen Katecholaminen nachweisbar sei, wobei auch ein Einfluß auf zentral vegetative Tonusverschiebungen diskutiert wird (38).

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über Wirkungen der tricyclischen Thymoleptika Imipramin, Amitriptylin und Desipramin auf pressorisch wirksame Substanzen, wobei Untersuchungen am wachen, freibeweglichen Kaninchen mit solchen am spinalisierten Tier verglichen werden. Ferner werden Wirkungen von Imipramin und Amitriptylin auf verschiedene künstliche Temperatursteigerungen des Kaninchens beschrieben. Aus den gewonnenen Ergebnissen werden Schlüsse gezogen über die Natur des aminverstärkenden Effektes der Thymoleptika.

Methodik

Fortlaufende Blutdruckregistrierung durch einen intraarteriellen Katheter am wachen, freibeweglichen Kaninchen.

Ausgehend von einer Arbeit von *Perman* (34) registrieren wir den Blutdruck durch einen chronisch in die Ohrarterie eingelegten Polyäthylenkatheter.

Bei einem weiblichen oder männlichen Kaninchen von 2 bis 3 kg Gewicht wird in Pentothal-Narkose (20—50 mg/kg i.v. je nach Bedarf) der Ohrnerv an der Basis des Ohres freipräpariert und ein Stück von 5 mm daraus entfernt.

Am darauffolgenden Tag ist das Ohr auf Nadelstiche anästhetisch, Vene und Arterie sind dilatiert. Jetzt wird ohne Narkose ein Polyäthylenkatheter Intramedic PE₆₀ (Durchmesser außen 1,22 mm, innen 0,70 mm) in die Ohrvene eingelegt, mit Zwirn fixiert und verschlossen, dann in die Arterie des gleichen Ohres ein Polyäthylenkatheter Intramedic PE₅₀ (Durchmesser außen 0,965 mm, innen 0,58 mm). Nach Abschluß des ohne Asepsis durchgeführten Eingriffs erhält das Tier 720 U.S.P. Einheiten/kg Heparin i.a./i.v.; dann wird der Arterienkatheter in den Venenkatheter hineingesteckt und damit ein künstlicher arterio-venöser Kurzschluß geschaffen. Mit der Blutdruckregistrierung kann am zweiten der Denervierung folgenden Tag begonnen werden.

Wir setzen das Kaninchen in einen Holzkasten der Maße 20 × 27 × 25 cm, der von einem zweiteiligen Gitterdeckel bedeckt ist, welcher über der Mitte des Holzkastens eine fingerbreite Spalte offen läßt. Eine durch die Spitze des operierten Ohres gezogene grobe Zwirnschlinge nimmt einen Haken auf, der durch einen über eine Rolle geführten Bindfaden an einem Gegengewicht be-

festigt ist. Dieses Gegengewicht ist so schwer, daß es das Kaninchenohr bei jeder Bewegung des Tieres annähernd aufrecht hält und einen Zug an den Kathetern verhindert. Nun wird auf die beiden Ohrkatheter je ein passender Polyaethylenschlauch aufgesteckt, durch den Schlitz des Gitterdeckels aus dem Kasten geführt, die in beiden Kathetern stehende Blutsäule mit physiol. Kochsalzlösung und 720 U.S.P. Einheiten/kg Heparin ausgespült, der zur Vene führende Katheter verschlossen und die Arterie mit dem Statham Pressure Transducer verbunden. Der Blutdruck wird fortlaufend über einen Verstärker und einen Kompensationsschreiber auf ein Kymographion geschrieben. Durch den liegenden Venenkatheter können Substanzen injiziert werden. Über dem Tier befindet sich eine Wärmelampe.

Nach Schluß des Experimentes werden die beiden Katheter wieder ineinander gesteckt, wobei das Blut sofort zu zirkulieren beginnt. Es können täglich Aufnahmen gemacht werden, wobei das Blut nach 24 Stunden in der Schleife steht, die Zirkulation aber durch energisches Durchspülen wieder hergestellt werden kann, was am Ausschlag des Kompensationsschreibers abzulesen ist.

Die fortlaufende Registrierung des Blutdruckes am freibeweglichen Tier erlaubt es, neben den Blutdruckwirkungen das Verhalten der Tiere nach der Injektion der Substanzen zu betrachten. Gleichzeitig fallen Artefakte, wie sie durch ein beengendes Holzkästchen bei der Blutdruckregistrierung am wachen Tier entstehen können, weg, da das Tier liegen oder sitzen kann. Durch die Denervierung des Ohres entfällt auch die Wirkung des Injektionsschmerzes.

Bei der Blutdruckregistrierung am freibeweglichen Tier handelt es sich um eine sehr empfindliche Versuchsanordnung; bewirkt doch schon ein Händeklatschen eine momentane Hebung des Blutdruckes.

Wir registrieren den Blutdruck fortlaufend während höchstens 9 Stunden. Die Blutdruckwerte liegen um 100 bis 80 über 80 bis 60 mm Hg. Meist verhalten sich die Tiere während der Messung ruhig.

Die Injektionen sind zeitlich folgendermaßen angeordnet: Adrenalin, Noradrenalin und Angiotensin alle 10 Minuten; zwischen den einzelnen Injektionen aller anderen Substanzen liegt mindestens 1 Stunde. Alle Substanzen werden in einem Vol. von 0,2 ml/kg physiol. NaCl gelöst i.v. appliziert. Die in der vorliegenden Arbeit berichteten Versuche stammen von 50 Kaninchen beiderlei Geschlechts im Gewicht von 2 bis 3 kg.

Fortlaufende Blutdruckregistrierungen am Spinalkaninchen.

Kaninchen beiderlei Geschlechts im Gewicht von 2 bis 4 kg werden in Äthernarkose nach dem von Burn für die Katze angegebenen Vorgehen (3) spinalisiert und mit einer Palmer-Atempumpe mit atmosphärischer Luft beatmet (Volumensteuerung, 40 cm³ pro Atemzug, $f = 56/\text{Min.}$). Der Blutdruck aus der A. carotis wird über einen Statham Pressure Transducer und einen Verstärker mit einem Kompensationsschreiber auf ein Rußkymographion geschrieben. Die Injektion der Substanzen erfolgt durch einen in der V. saphena liegenden Polyvinylkatheter. Mit Hilfe eines Heizkissens wird die Rektaltemperatur des Tieres auf 37—39° C gehalten.

Wir beginnen mit dem Versuch 90 Minuten nach Ende der Operation. Der Blutdruck des spinalisierten Tieres liegt um 40 mm/Hg. Er eignet sich gut zur

Untersuchung BD-steigernder Substanzen, ist aber keine gute Versuchsanordnung zum Studium hypotensiver Wirkungen. Die Frequenz beträgt 200/Min., ist also gegenüber dem wachen Tier unverändert. Die Injektion der Substanzen erfolgt in den Venenkatheter in gleicher Weise, wie oben für das wache Kaninchen beschrieben.

Die in der vorliegenden Arbeit berichteten Versuche stammen von 20 Spinalkaninchen.

Temperaturmessungen am wachen Kaninchen.

Männliche Kaninchen sitzen nur im Nacken fixiert, sonst frei beweglich in einer Holzbox. Durch rektale Thermoelemente (Thermorapid der Medeor G.m.b.H.) wird die Körpertemperatur alle 10 Minuten gemessen. Nach der Bestimmung der Ruhetemperatur über 1 Stunde werden erst die modifizierenden Stoffe (Imipramin oder Amitriptylin), 30 Minuten später die temperatursteigernden Substanzen (LSD, Pyrexal, Amphetamin) i.v. injiziert.

Durch Auftragen der Differenztemperatur ΔT , die während 7 Stunden gemessen wird, erhält man ein Bild des Temperaturverlaufes. Für einen Versuch dient eine Gruppe von mindestens 6 Kaninchen. Die Injektion der Substanzen erfolgt in einem Volumen von 0,2 ml/kg physiol. Kochsalzlösung in die Ohrvene.

Ergebnisse

Wirkungen auf pressorische Effekte am wachen, freibeweglichen Kaninchen.

Imipramin.

Die Eigenwirkung von 0,3–5 mg/kg Imipramin i.v. besteht in einer dosisabhängigen Blutdrucksenkung um höchstens 40 mm Hg, die nicht über 90 Sekunden anhält (Abb. 1 und Abb. 5). Bei 2 Tie-

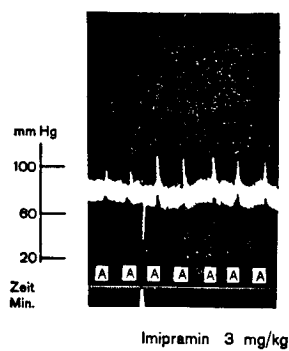


Abb. 1. Wirkung von Imipramin auf den pressorischen Effekt von Adrenalin (A, 0,5 γ /kg i.v.) am Blutdruck des wachen, freibeweglichen Kaninchens.

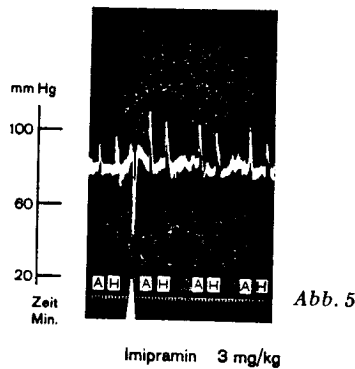
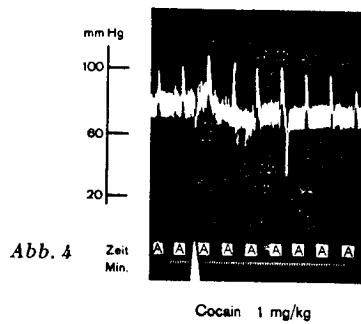
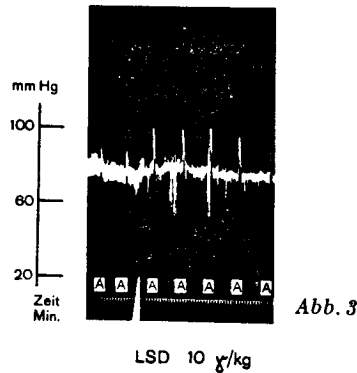
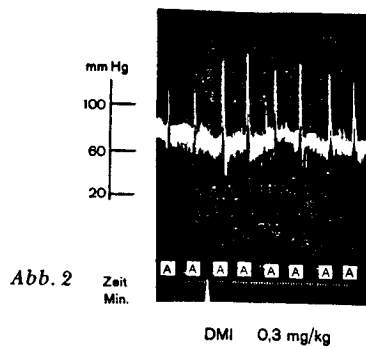


Abb. 2. Wirkung von Desipramin (DMI) auf den pressorischen Effekt von Adrenalin (A, 1 γ /kg i.v.) am Blutdruck des wachen, freibeweglichen Kaninchens.

Abb. 3. Wirkung von LSD auf den pressorischen Effekt von Adrenalin (A, 1 γ /kg i.v.) am Blutdruck des wachen, freibeweglichen Kaninchens.

Abb. 4. Wirkung von Cocain auf den pressorischen Effekt von Adrenalin (A, 0,5 γ /kg i.v.) am Blutdruck des wachen, freibeweglichen Kaninchens.

Abb. 5. Wirkung von Imipramin auf die pressorischen Effekte von Adrenalin (A, 0,5 γ /kg i.v.) und Angiotensin (H, 0,01 γ /kg i.v.) am Blutdruck des wachen, freibeweglichen Kaninchens.

ren steigt der Blutdruck um 15 mm Hg. Die blutdrucksteigernde Wirkung von 0,5–1 γ /kg Adrenalin wird durch steigende Dosen Imipramin folgendermaßen beeinflusst: Bei 0,3 und 1 mg/kg i.v. treten neben Verstärkungen auch Hemmungen der pressorischen Adrenalinwirkung auf, während sich bei 3 und 5 mg/kg Imipramin ausschließlich Verstärkungen zeigen (Abb. 1 und Abb. 5). Diese Wirkung des Imipramins tritt sofort ein und ist während

60–80 Minuten nachweisbar. Dosen über 5 mg/kg i.v. wirken toxisch.

Die blutdrucksteigernde Wirkung von *Noradrenalin* (2 γ /kg i.v.) wird durch 3 mg/kg i.v. Imipramin verstärkt. Die blutdrucksenkende Wirkung von 3–10 γ /kg *Serotonin* i.v. wird durch Imipramin nicht eindeutig beeinflusst. Die pressorische Wirkung von 0,01–0,1 γ /kg *Angiotensin* dagegen wird von 3 mg/kg Imipramin i.v. verstärkt (Abb. 5).

Desipramin.

Die Wirkung von Desipramin auf die durch Adrenalin und Angiotensin bewirkte Blutdrucksteigerung läßt sich von derjenigen von Imipramin nur insofern unterscheiden, als die Verstärkung schon bei einer Dosis von 0,3 mg/kg i.v. deutlich ist. Eigenwirkung, Wirkungseintritt und -dauer der Adrenalinverstärkung entsprechen dem Imipramin (Abb. 2).

Amitriptylin.

Amitriptylin senkt den Blutdruck des freibeweglichen Kaninchens ähnlich wie Imipramin im Dosenbereich von 1 mg/kg i.v., wobei diese Blutdrucksenkung etwa 2 Minuten anhält.

Die potenzierende Wirkung von Amitriptylin auf die Adrenalin-Blutdrucksteigerung ist undeutlich. Bei einem geprüften Dosenbereich von 0,1–3 mg/kg i.v. ist erst in der höchsten Dosis bei der Hälfte der Versuche eine Verstärkung des Adrenalin-Effektes nachzuweisen, während die Wirkung von Angiotensin im gleichen Dosenbereich gehemmt wird.

Cocain und LSD.

Cocain (1–6 mg/kg i.v.) führt meist zu einem typischen Blutdrucksturz, von dem sich die Tiere erst nach 3–5 Minuten langsam erholen. Daß dieser Effekt kaum toxischer Natur ist, ergibt sich aus dem Vergleich mit der LD_{50} , die für Cocain beim Kaninchen um 15 mg/kg i.v. liegt (14).

LSD führt zu einer auffallenden Verkleinerung der Amplitude (Abb. 3). Deutlich drückt sich im Verhalten des Tieres und in der Blutdruckkurve die Unruhe des Tieres aus.

LSD (10 γ /kg i.v.) und Cocain (1 mg/kg i.v.) verstärken die pressorische Adrenalin-Wirkung (Abb. 3 und Abb. 4).

Thioridazin.

Die Eigenwirkung von Thioridazin (0,3–6 mg/kg i.v.) besteht in einer deutlichen Blutdrucksenkung in ähnlichem Ausmaß wie Imipramin. Eine Verstärkung des pressorischen Adrenalin-Effektes konnte in keinem Falle nachgewiesen werden, dagegen traten bereits in Dosen von 1 mg/kg i.v. deutliche Hemmeffekte auf.

Wirkungen auf pressorische Effekte am Spinalkaninchen.

Um einen Vergleich zwischen den Ergebnissen am freibeweglichen, wachen Tier und dem Spinalkaninchen vorzunehmen, haben wir die wesentlichsten Befunde, die wir am wachen Kaninchen erhoben haben, am spinalisierten Tier wiederholt. Im Unterschied zum wachen Tier finden wir hier nur einen monophasischen Effekt von Adrenalin (Abb. 6). Die Wirkung von Imipramin wie von Amitriptylin in Dosen von 3 mg/kg i.v. ist hier so stark, daß 4 von 5 Tieren bei dieser Dosis unter Bradycardie und Arrhythmie ad exitum kamen.

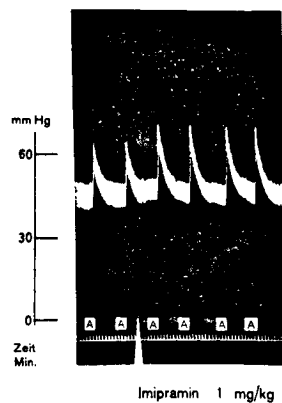


Abb. 6. Wirkung von Imipramin auf den pressorischen Effekt von Adrenalin (A, 0,2 γ /kg i.v.) am Blutdruck des Spinalkaninchens.

Imipramin

Abb. 6 zeigt, daß die pressorische Wirkung von 0,2 γ /kg Adrenalin auch am spinalisierten Kaninchen durch 1 mg/kg Imipramin i.v. verstärkt wird. Ebenso werden Wirkungen von Noradrenalin und Angiotensin durch 1 mg/kg Imipramin i.v. verstärkt.

Amitriptylin

Wie Abb. 7 zeigt, verstärkt 1 mg/kg Amitriptylin i.v. die Wirkung von 0,2 γ /kg Adrenalin am Spinalkaninchen. Die Adrenalin-verstärkende Wirkung von Amitriptylin ist eindeutiger als am freibeweglichen wachen Tier. Die Beeinflussung der Wirkungen von Noradrenalin und Angiotensin ist nicht eindeutig. Hier halten sich Verstärkungen und Hemmungen die Waage.

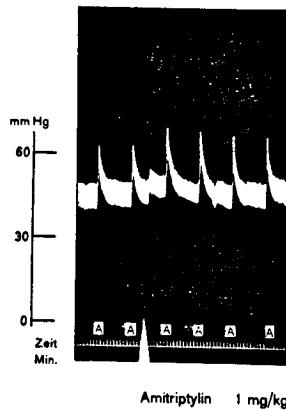


Abb. 7. Wirkung von Amitriptylin auf den pressorischen Effekt von Adrenalin (A, 0,2 γ /kg i.v.) am Blutdruck des Spinalkaninchens.

Vergleich der Wirkungen am wachen und am spinalisierten Kaninchen.

Wie Tab. I zeigt, sind die Wirkungen von Imipramin auf Adrenalin und Noradrenalin am Blutdruck des Spinalkaninchens deutlicher als am Ganztier. Dies gilt ausgesprochen auch für die Adrenalin-potenzierende Wirkung von Amitriptylin, die am Ganztier undeutlich ist, beim Spinaltier dagegen klar zutage tritt. Sowohl die Verstärkung der Angiotensin-Wirkung durch Imipramin wie die Hemmung der Angiotensin-Wirkung durch Amitriptylin können in beiden Versuchsanordnungen nachgewiesen werden.

Wirkungen von Imipramin auf die künstliche Hyperthermie des wachen Kaninchens.

Abb. 8 zeigt die Wirkung von steigenden Dosen LSD 25 auf die Temperatur des wachen Kaninchens. Zur Erreichung einer Hebung der Temperatur um ungefähr 2° C sind 5 γ /kg LSD 25 i.v.

TABELLE I

Vergleich der aminopotenzierenden Wirkungen von Imipramin am freibeweglichen, wachen Kaninchen und am spinalisierten Kaninchen

	Dosis Imipramin	waches Ganztier	Spinalisiertes Tier
Adrenalin	1 mg	43 % 14 %	80 % 20 %
	3 mg	67 % 33 %	100 %
Noradrenalin	3 mg	67 % 33 %	100 %

Anzahl Versuche, bei denen Verstärkung (m), Hemmung (n) und keine Wirkung (o) eintritt, in Prozenten der Gesamtzahl der Versuche

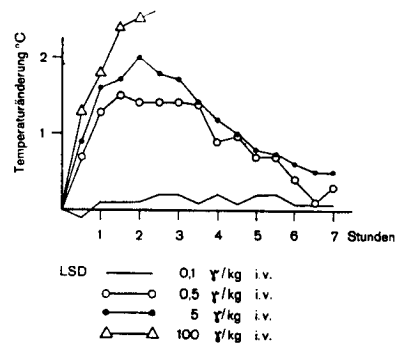
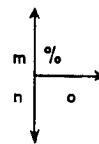


Abb. 8. Dosisabhängige Erhöhung der Rectaltemperatur des wachen Kaninchens nach LSD.

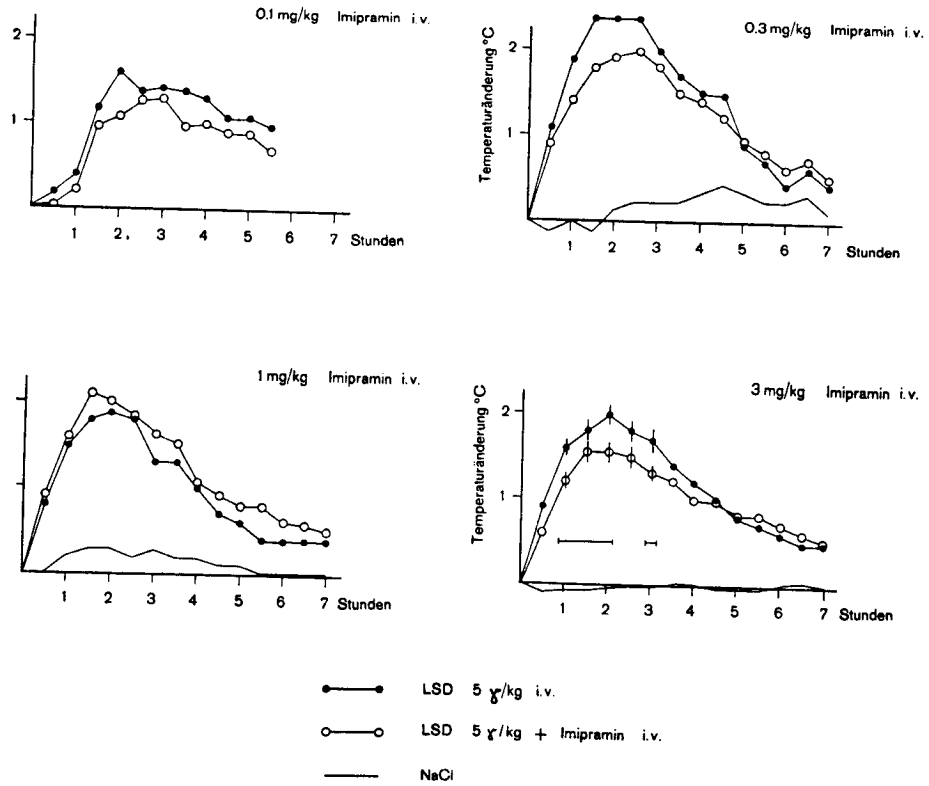


Abb. 9. Wirkung von verschiedenen Dosen von Imipramin auf die durch 5 µg/kg i.v. LSD erzeugte Hyperthermie des wachen Kaninchens.

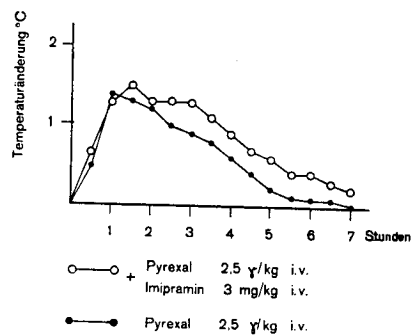


Abb. 10. Wirkung von Imipramin auf das durch ein Bakterien-Lipopolysaccharid (Pyrexal) erzeugte Fieber des wachen Kaninchens.

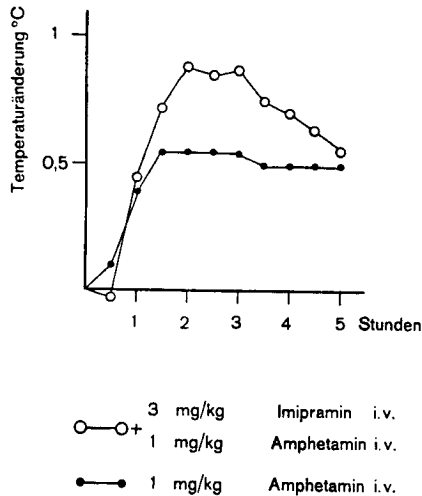


Abb. 11

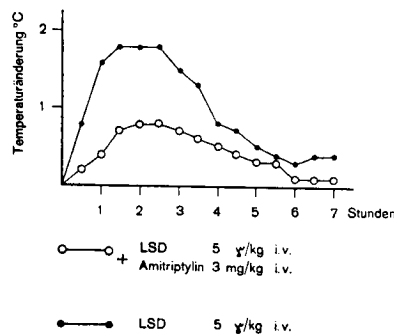


Abb. 12

Abb. 11. Wirkung von Imipramin auf die durch Amphetamin erzeugte Hyperthermie des wachen Kaninchens.

Abb. 12. Wirkung von Amitriptylin auf die LSD-Hyperthermie des wachen Kaninchens.

nötig. Wie Abb. 9 erkennen läßt, zeigt sich bei keiner der geprüften Imipramindosen von 0,1–3 mg/kg i.v. eine Verstärkung des LSD-Fiebers. Im Gegenteil ist die Abschwächung des Fiebers durch 3 mg/kg Imipramin signifikant (Abb. 9). Eine Prüfung der modifizierenden Wirkung der Imipramindosis von 3 mg/kg i.v. an andersartigen Hyperthermien ergibt folgendes: Die durch ein gereinigtes Lipopolysaccharid aus *Salmonella abortus equi* («Pyrexal» Wander) erzeugte Temperatursteigerung wird nicht beeinflusst (Abb. 10), während eine Hyperthermie, die durch D-Amphetamin ausgelöst wird, durch 3 mg/kg Imipramin i.v. eindeutig verstärkt wird (Abb. 11). Amitriptylin in der gleichen Dosis senkt das LSD-Fieber stark (Abb. 12).

Diskussion

Untersuchungen über die Potenzierung von Aminwirkungen durch Imipramin und Amitriptylin sind an verschiedenen Tierarten durchgeführt worden, so am Blutdruck des Hundes (21, 22, 23, 40, 41), der Katze (2, 32, 33, 45, 46, 50) und an der Nickhaut

der Katze (32, 33, 43, 45, 46, 47, 50). Es handelt sich dabei immer um Versuche am narkotisierten Tier, während uns ähnliche Untersuchungen an wachen Tieren nicht bekannt sind. Unsere Versuche zeigen, daß die Ergebnisse am wachen Kaninchen sich prinzipiell nicht unterscheiden von den in der Literatur beschriebenen, die an narkotisierten Tieren erhoben wurden.

Wir dürfen annehmen, daß der Einfluß der Narkose auf diese Aminpotenzierungen, den man auf Grund anderer Arbeiten erwarten könnte (19), gering ist. Die Befunde, die wir am wachen Ganztier erhoben haben, unterscheiden sich auch nicht grundsätzlich von den Ergebnissen, die das Spinaltier liefert, dessen Gehirn einschließlich des verlängerten Marks zerstört worden ist (Tab. I). Im Gegenteil sind die Aminpotenzierungen am Spinaltier noch klarer nachzuweisen als am freibeweglichen, wachen Tier.

Im Rahmen der vorliegenden Befunde, die am wachen und am spinalisierten Kaninchen erhoben wurden, dürfen wir annehmen, daß die Potenzierung der Aminwirkungen am Blutdruck nicht auf Grund einer zentralen Wirkungskomponente erfolgt, sondern, daß ihr rein periphere Wirkungsmechanismen zugrunde liegen. Dabei ist deutlich, daß es sich um Wirkungen handelt, die sowohl den Thymoleptika als auch gewissen Substanzen mit sympathomimetischen Wirkungen eigen sind: Auch LSD verstärkt die Blutdruckwirkung von Adrenalin (54), ebenso Cocain, bei welchem allerdings eine depressorische Eigenwirkung so störend in Erscheinung tritt, daß der Vergleich mit Imipramin erschwert ist. Dagegen fehlt dem Neuroleptikum Thioridazin diese aminpotenzierende Aktivität.

Eine nähere Differenzierung zwischen den Dimethylverbindungen Imipramin und Amitriptylin, der Monomethylverbindung Desipramin und Cocain ist mit Hilfe ihrer Wirkungen auf Serotonin-Effekte möglich (15, 47). In unserer Versuchsanordnung ist die Serotoninwirkung auf den Blutdruck schwankend, so daß keine Potenzierungen untersucht werden können.

Daß eine Wirkung der Thymoleptika auf zentrale adrenerge Synapsen, wie sie *Sigg* für Imipramin postulierte (45), bei unseren Versuchen beteiligt ist, machen die Ergebnisse am Spinaltier unwahrscheinlich. Es dürfte sich hier um eine rein periphere Wirkung am adrenergen Überträgersystem handeln, wobei wir zum Verständnis des Wirkungsmechanismus den Vorschlag von *Schaeppi*, wonach Imipramin eine Hemmung des Abbaues der

adrenergen Überträgersubstanz über einen nicht näher bekannten Abbauweg bewirke, heranziehen können (43). Wahrscheinlicher erscheint uns allerdings die These, daß Imipramin die Bindung des freigesetzten Amins an den Speicher vermindere, so daß am Rezeptor eine größere Konzentration des Überträgerstoffes entsteht (10, 17, 20, 35, 44). In dieser Richtung weist auch der Befund, daß Thymoleptika die Kontraktion der Nickhaut der Katze nicht nur nach exogen zugeführtem Noradrenalin, sondern auch nach Reizung des cervicalen Sympathicus potenzieren (47).

Ein prinzipiell anderer Weg erschließt sich in der Tatsache, daß auch gewisse anticholinerge Mechanismen für die Aminpotenzierung verantwortlich gemacht werden können, was einerseits daraus hervorgeht, daß sowohl periphere wie zentrale Wirkungen von Katecholaminen und Amphetamin durch Atropin verstärkt werden können (5, 6), andererseits daß für die Thymoleptika gewisse anticholinergische Eigenschaften als typisch beschrieben werden (4, 26, 37).

Da man annehmen darf, daß bei der Untersuchung der aminpotenzierenden Wirkung der Thymoleptika an Blutdruck und Nickhaut vorwiegend periphere Mechanismen ausschlaggebend sind, müssen andere Versuchsanordnungen herangezogen werden, um über zentrale Wirkungsmechanismen Auskunft zu erhalten. Die durch LSD 25 erzeugte Hyperthermie des Kaninchens scheint deshalb günstig, weil die Substanz bei verschiedenen Tierarten, darunter beim Kaninchen, ein zentral ergotropes Syndrom erzeugt (7, 39), in dessen Rahmen sich die Temperatursteigerung als einfach verfolgbare Parameter messen läßt (18).

Unsere Ergebnisse am wachen Kaninchen zeigen, daß Imipramin und Amitriptylin im gleichen Dosenbereich einerseits die Blutdruckwirkung von Adrenalin auf Grund eines peripheren Wirkungsmechanismus verstärken, andererseits das LSD-Fieber signifikant senken. Eine Potenzierung der LSD-Hyperthermie konnten wir, im Gegensatz zu anderen Autoren (30, 51, 52, 53), nicht nachweisen. Damit schließen die beiden Thymoleptika an die Phenothiazin-Neuroleptika an, mit denen sie sowohl die hypotherme Eigenwirkung (16, 45, 50) als auch die Hemmwirkung auf das LSD-Fieber des Kaninchens gemeinsam haben (11).

Neben der Beeinflussung der Fieberwirkung von LSD, das wahrscheinlich direkte Angriffspunkte im Zwischenhirn besitzt (31, 39), haben wir auch die durch ein bakterielles Endotoxin

ausgelöste Temperatursteigerung untersucht, die indirekt durch eine Freisetzung endogener Pyrogene zustande kommen soll (12, 1a, 48). Bei dieser Fieberart fehlt ein deutlicher Einfluß des Imipramins. Dagegen potenziert Imipramin in der Dosis von 3 mg/kg i.v. die durch D-Amphetamin bewirkte Temperatursteigerung, wobei auffällig ist, daß die Amphetamin-potenzierende Wirkung im gleichen Dosenbereich liegt, in welchem am wachen und am spinalisierten Kaninchen die Blutdruckwirkungen von Noradrenalin und Adrenalin potenziert werden. Auch an der Ratte verstärkt Imipramin den hyperthermen Effekt von Amphetamin (50).

Die Entstehung der Amphetamin-Hyperthermie ist nicht restlos geklärt; es ist jedoch bekannt, daß Amphetamin im Gehirn von Kaninchen (42) und Ratten (28) Noradrenalin freisetzt. Diese Aminfreisetzung kann in Zusammenhang gebracht werden mit der temperatursteigernden Wirkung von Amphetamin (29). Damit würde sich für den Wirkungsmechanismus von Imipramin ergeben, daß Temperatursteigerungen, die als Zeichen einer Verschiebung der vegetativen Tonuslage nach der ergotropen Richtung infolge der pharmakodynamischen Wirkung von LSD oder von freigesetzten endogenen Pyrogenen auftreten, nicht verstärkt werden, dagegen solche Hyperthermien, die durch die Vermittlung freigesetzter Amine entstehen. Auch die Tatsache, daß Imipramin an der Maus die Gruppentoxizität von D-Amphetamin erhöht (24, 25), kann zur Stützung dieser Hypothese herangezogen werden, da gezeigt werden konnte, daß der Faktor Gruppe bei mit D-Amphetamin behandelten Mäusen nicht nur zur Erhöhung der Toxizität, sondern auch zur Verstärkung der Aminfreisetzung führt (27, 28, 29a, 55). Parallel zur Mortalität der einzelnen und der gruppierten Maus verhält sich die Temperatursteigerung (1, 9). Es kann deshalb angenommen werden, daß die erhöhte Aminfreisetzung entweder über eine Senkung der Wärmeabgabe (durch periphere Vasokonstriktion) oder durch eine Erhöhung der Wärmeproduktion (durch direkte calorigene Wirkung der freigesetzten Amine) zum Tod durch Hyperthermie führe (13, 29). Auf Grund dieser Überlegungen wäre zu erwarten, daß Imipramin neben einer Erhöhung der Gruppentoxizität von D-Amphetamin auch eine Potenzierung der Amphetamin-bedingten Hyperthermie bei der gruppierten Maus bewirkt. Ein experimenteller Beweis dieser Hypothese steht noch aus.

Unsere Versuche legen die Vermutung nahe, daß den unter-

suchten Imipramin-Wirkungen nicht so sehr ein direkter Angriff am zentral-nervösen Substrat, also eine Beeinflussung des zentral-vegetativen Tonus zugrunde liege, sondern daß Imipramin seine Wirkung über den Weg der Potenzierung exogen zugeführter oder endogen freigesetzter Amine ausübe.

Zusammenfassung

1. Imipramin, Desipramin und Amitriptylin potenzieren am Blutdruck des wachen, freibeweglichen Kaninchens die pressorischen Effekte von Adrenalin und Noradrenalin. Bei Untersuchung steigender Dosen ist 3 mg/kg Imipramin i.v., 3 mg/kg Amitriptylin i.v. und 0,3 mg/kg Desipramin i.v. wirksam. Imipramin verstärkt auch die Blutdruckwirkung von Angiotensin. Cocain (1–6 mg/kg i.v.) und LSD (10 γ /kg i.v.) verstärken die pressorische Adrenalinwirkung, während Thioridazin (0,3–6 mg/kg i.v.) diese hemmt.

2. Die Wiederholung der wesentlichen Versuche am spinalisierten Kaninchen zeigt eine klare Potenzierung von Adrenalin, Noradrenalin und Angiotensin durch Imipramin, von Adrenalin durch Amitriptylin.

3. Die Untersuchung der Beeinflussung der durch LSD, Pyrexal und D-Amphetamin am wachen Kaninchen erzeugten Hyperthermie zeigt, daß 3 mg/kg Imipramin i.v. die Amphetamin-Hyperthermie verstärkt. Die LSD-Hyperthermie wird durch Imipramin und Amitriptylin abgeschwächt; auf das Pyrexal-Fieber hat Imipramin keinen Einfluß.

4. Die Diskussion der erhobenen Befunde gibt zu der Hypothese Anlaß, daß Imipramin weniger einen direkten Einfluß auf den zentral-vegetativen Tonus habe, dagegen in der Peripherie und im Zentrum Aminwirkungen potenziere.

Summary

Imipramine, desipramine and amitriptyline potentiate the pressor effect of epinephrine and norepinephrine in the waking, freely moving rabbit. In incremental trials, 3 mg/kg imipramine, 3 mg/kg amitriptyline and 0.3 mg/kg desipramine, all by intravenous injection, are the effective levels. Imipramine also potentiates the pressor effect of angiotensine. Cocaine (1-6 mg/kg i.v.) and LSD (10 μ g/kg i.v.) increase the pressor effect of epinephrine, whereas thioridazine (0.3-6 mg/kg i.v.) inhibits it.

When the most important of these investigations are repeated in spinal rabbits, potentiation of epinephrine, norepinephrine and angiotensine by imipramine and of epinephrine by amitriptyline is evident.

For studying the influences on hyperthermia in the waking rabbit we made use of LSD, d-amphetamine and "Pyrexal" (Wander), a lipopolysaccharide isolated from salmonella abortus equi. Imipramine (3 mg/kg i.v.) increases this effect of d-amphetamine. That of LSD is diminished by imipramine and amitriptyline. Imipramine does not influence the fever induced by "Pyrexal".

Discussion of these findings indicates that imipramine exerts not so much a direct effect upon central autonomic balance as a potentiating effect on amines both peripherally and centrally.

Résumé

L'imipramine, la désipramine (DMI) et l'amitriptyline potentialisent les effets hypertenseurs de l'adrénaline et de la noradrénaline, mesurés chez le lapin libre non anesthésié. Les doses actives sont de 3 mg/kg pour l'imipramine et l'amitriptyline, et de 0,3 mg/kg pour la désipramine. La cocaïne (1-6 mg/kg) et le LSD (10 µg/kg) renforcent l'hypertension induite par l'adrénaline, tandis que la thioridazine (0,3-6 mg/kg) l'inhibe. Toutes les substances sont administrées par voie intraveineuse.

Chez le lapin spinal, l'imipramine potentialise les effets hypertenseurs de l'adrénaline, de la noradrénaline et de l'angiotensine, tandis que l'amitriptyline renforce ceux de l'adrénaline.

Pour observer les modifications de certaines hyperthermies chez le lapin éveillé, nous nous sommes servis du LSD, de la d-amphétamine et d'un lipopolysaccharide extrait de salmonella abortus equi, le « Pyrexal » (Wander). L'imipramine renforce l'hyperthermie induite par la d-amphétamine, alors que l'imipramine et l'amitriptyline atténuent l'action hyperthermique du LSD. La fièvre causée par la Pyrexal n'est point influencée par l'imipramine.

La discussion des résultats aboutit à l'hypothèse que l'action de l'imipramine dans les expériences décrites ne soit pas due à une influence directe sur le tonus des centres végétatives mais à une modification des effets des amines biogènes dans les organes périphériques de même que dans le centre.

Literatur

1. Askew, B. M.: Hyperpyrexia as a contributory factor in the toxicity of amphetamine in aggregated mice. Brit. J. Pharmacol. 19: 245-257 (1962).
- 1a. Berlin, R. D. and Wood, W. B.: Studies on the pathogenesis of fever XII. Electrolytic factors influencing the release of endogenous pyrogen from polymorphonuclear leucocytes. J. exp. Med. 119: 697-714 (1964).
2. Besendorf, H.; Steiner, F. A. und Hürlimann, A.: «Laroxyl», ein neues Anti-depressivum mit sedierender Wirkung. Schweiz. med. Wschr. 92: 244-246 (1962).
3. Burn, J. H.: Practical Pharmacology (Blackwell, Oxford 1952).
4. Cairncross, K. D.; Gershon, S. and Gust, I. D.: Some aspects of the mode of action of imipramine. J. Neuropsychiat. 4: 224-231 (1963).
5. Carlton, P. L.: Potentiation of the behavioral effects of amphetamine by imipramine. Psychopharmacologia 2: 364-376 (1961).
6. Carlton, P. L. and Didamo, P.: Augmentation of the behavioral effects of amphetamine by atropine. J. Pharmacol. exp. Ther. 132: 91-96 (1961).
7. Cerletti, A.; Schlager, E.; Spitzer, F. und Taeschler, M.: Psychodysleptika. Schweiz. Apoth.-Z. 101: 210-240 (1963).

8. *Delay, J.; Deniker, P. et Harl, J. M.*: Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective (4560 RP). *Ann. méd.-psychol.* 110, II: 112-117 (1952).
9. *Delphaut, J.*: La pharmacologie des groupes. *Actualités Pharmacologiques*, 16e série (Masson, Paris 1963).
10. *Dengler, H. J. und Titus, E. O.*: Die Aufnahme von H₃-Noradrenalin in Gewebe-Schnitte und deren Beeinflussung durch Pharmaka. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 241: 523 (1961).
11. *Eichenberger, E. und Friolet, B.*: Pharmacologische Beeinflussung des Pyrogen- und LSD-Fiebers des Kaninchens. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 15: C 60—C 62 (1957).
12. *Eichenberger, E.; Schmidhauser-Kopp, M.; Hurni, H.; Fricsay, M. und Westphal, O.*: Biologische Wirkungen eines hochgereinigten Pyrogens (Lipopolysaccharids) aus *Salmonella abortus equi*. *Schweiz. med. Wschr.* 85: 1190-1196, 1213-1218 (1955).
13. *Fink, G. und Larson, R. E.*: Some determinants of amphetamine toxicity in aggregated mice. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 137: 361-364 (1962).
14. *Goodman, L. S. and Gilman, A.*: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 2nd ed. (Macmillan, New York 1960).
15. *Gyermek, L. and Possemato, C.*: Potentiation of 5-hydroxytryptamine by imipramine. *Med. exp.* 3: 225-229 (1960).
16. *Herr, F.; Stewart, J. and Charest, M. P.*: Tranquilizers and antidepressants: a pharmacological comparison. *Arch. int. Pharmacodyn.* 134: 328-342 (1961).
17. *Hertting, G.; Axelrod, J. and Whitby, L. G.*: Effect of drugs on the uptake and metabolism of H₃-norepinephrine. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 134: 146-153 (1961).
18. *Horita, A. and Dille, J. M.*: Pyretogenic effect of lysergic acid diethylamide. *Science* 120: 1100-1101 (1954).
19. *Hotovy, R. und Roesch, E.*: Zur Pharmakologie der Kreislaufwirkung von 5-Hydroxytryptamin. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 232: 369-386 (1958).
20. *Hürlimann, A.; Thönen, H. und Haefely, W.*: Ein möglicher Wirkungsmechanismus antidepressiv wirkender Substanzen: Die Beeinflussung des adrenergen Überträgersystems. Mitteilung an der 139. Versammlung der Schweiz. Ges. für Psychiatrie Okt. 1963. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.* (im Druck).
21. *Izquierdo, J. A.; Coussio, J. D. und Kaumann, A. J.*: Effect of imipramine on the pressor responses to the afferent vagal stimulation in reserpinized dogs. *Arch. int. Pharmacodyn.* 135: 303-310 (1962).
22. *Kaumann, A. J.; Coussio, J. D. und Izquierdo, J. A.*: Der Einfluß von Imipramin auf die Blutdruck- und EKG-Wirkungen von Adrenalin, Noradrenalin, 5-Hydroxytryptamin und Hypertensin. *Med. exp.* 6: 33-38 (1962).
23. *Kaumann, A. J.; Coussio, J. D. und Izquierdo, J. A.*: Heart rate acceleration by imipramine and by noradrenaline after imipramine; its blockade by dichlorisoproterenol (DCI). *Med. exp.* 6: 33-38 (1962).
24. *Lapin, I. P.*: Qualitative and quantitative relationships between the effects of imipramine and chlorpromazine on amphetamine group toxicity. *Psychopharmacologia* 3: 413-422 (1962).

25. *Lapin, I. P.*: Comparison of imipramine and chlorpromazine effects on behavior of amphetamine-excited animals. *Psychopharmacological Methods*. Ed.: Z. Votava, M. Horváth and O. Vinár (Oxford: Pergamon Press, 1963).
26. *Loew, D. und Taeschler, M.*: Zentral-anticholinergische Eigenschaften antidepressiv wirkender Stoffe. 4. CIMP, Birmingham 1964.
27. *Maxwell, D. R.*: The activity of some adrenaline antagonists in tests for tranquillizing action. *Proc. 1st int. Congress of Neuropharmacology*. Ed.: P. B. Bradley, P. Deniker and C. Radouco-Thomas. p. 365 (Elsevier Publ., Amsterdam 1959).
28. *McLean, J. R. and McCartney, M.*: Effect of d-amphetamine on rat brain noradrenaline and serotonin. *Proc. Soc. exp. Biol., N.Y.* 107: 77-79 (1961).
29. *Moore, K. E.*: Toxicity and catecholamine releasing actions of d- and l-amphetamine in isolated and aggregated mice. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 142: 6-12 (1963).
- 29a. *Moore, K. E.*: The role of endogenous norepinephrine in the toxicity of d-amphetamine in aggregated mice. *J. Pharmac. exp. Ther.* 144: 45-51 (1964).
30. *Nakajima, H.*: Essais de comparaison des effets pharmacologiques et des modifications biochimiques de la catécholamine et de l'indolylalkylamine sur l'influence des drogues psychotropes. Communication 3e congrès int. Neuropsych. Pharmacol., Munich 1962.
31. *Neuhold, K.; Taeschler, M. und Cerletti, A.*: Beitrag zur zentralen Wirkung von LSD: Versuche über die Lokalisation von LSD-Effekten. *Helv. physiol. Acta* 15: 1-7 (1957).
32. *Osborne, M. and Sigg, E. B.*: Effects of imipramine on the peripheral autonomic system. *Arch. int. Pharmacodyn.* 129: 275-289 (1960).
33. *Osborne, M. W.; Woessner, I. L. and Naeff, K.*: Explanation of adrenergic potentiation and blockade by cholinergic mechanism. *Fed. Proc.* 19: 262 (1960).
34. *Perman, E. S.*: Studies on the antabuse-alcohol reaction in rabbits. *Acta physiol. scand.* 55: Suppl. 190 (1962).
35. *Pletscher, A. and Gey, K. F.*: Action of imipramine and amitriptyline on central monoamines as compared with chlorpromazine. *Med. exp.* 6: 165-168 (1962).
36. *Pletscher, A. and Gey, K. F.*: Drug-induced alterations of the metabolism of cerebral monoamines. *Monoamines et Système Nerveux Central*. Ed.: J. Ajuariaguerra (Georg, Genève; Masson, Paris 1962).
37. *Rathbun, R. C. and Slater, I. H.*: Amitriptyline and nortriptyline as antagonists of central and peripheral cholinergic action. *Psychopharmacologia* 4: 114-125 (1963).
38. *Rothlin, E.*: in Discussion to: *Sigg, E. B.*: Pharmacological studies with tofranil. *Canad. psychiat. Ass. J.* 4: S 75-S 85 (1959).
39. *Rothlin, E.; Cerletti, A.; Schalch, W. R. und Taeschler, M.*: Zentrale vegetative LSD-Effekte. *Experientia* 12: 154-155 (1956).
40. *Sabelli, H. C.; Levin, J.; Seigler, L. and Toman, J.*: Central and peripheral effects of amitriptyline and ethyltriptyamine. *Pharmacologist* 3: 68 (1961).
41. *Sabelli, H. C. and Sinay, I.*: Pressor effects of adrenergic agents and serotonin after administration of imipramine. *Arzneimittelforsch.* 10: 935-936 (1960).

42. *Sanan, S. and Vogt, M.*: Effect of drugs on the noradrenaline content of brain and peripheral tissues and its significance. *Brit. J. Pharmacol.* 18: 109-127 (1962).
43. *Schaeppi, U.*: Die Beeinflussung der Reizübertragung im peripheren Sympathicus durch Tofranil. *Helv. physiol. Acta* 18: 545-562 (1960).
44. *Shore, P. A.*: Release of serotonin and catecholamines by drugs. *Pharmacol. Rev.* 14: 531-550 (1962).
45. *Sigg, E. B.*: Pharmacological studies with tofranil. *Canad. psychiat. Ass. J.* 4: S 75-S 85 (1959).
46. *Sigg, E. B.; Gyermek, L. and Soffer, L.*: Comparison of some pharmacological properties of imipramine, amitriptyline, promazine and their desmethyl derivatives. *Pharmacologist* 3: No 2, 75 (1961).
47. *Sigg, E. B.; Soffer, L. and Gyermek, L.*: Influence of imipramine and related psychoactive agents on the effect of 5-hydroxy-tryptamine and catecholamines on the cat nictitating membrane. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 142: 13-20 (1963).
48. *Stähelin, H. und Taeschler, M.*: Beitrag zur Differenzierung der Fieberwirkung von Lipopolysaccharid-Pyrogen und D-Lysergsäurediäthylamid (LSD). *Helv. physiol. Acta* 17: 23-33 (1959).
49. *Taeschler, M. und Loew, D.*: Zur Pharmakologie der in der Kinderpsychiatrie gebräuchlichen psychotropen Medikamente. *Acta paedopsychiat.* (im Druck).
50. *Theobald, W.; Büch, O.; Kunz, H. A.; Morpurgo, C.; Stenger, E. G. und Wilhelm, G.*: Vergleichende pharmakologische Untersuchungen mit Tofranil®, Petofran® und Insidon®. *Arch. int. Pharmacodyn.* 148: 560-596 (1964).
51. *Thuillier, J.; Nakajima, H.; Grandjean, J. L. et Kurihara, M.*: Discrimination de psychoanaleptiques par l'hyperthermie provoquée par l'amide lysergique chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.* 156: 445-446 (1962).
52. *Thuillier, J.; Nakajima, H.; Grandjean, J. L. et Kurihara, M.*: Dualité d'action de l'imipramine sur l'hyperthermie provoquée par le LSD-25 chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.* 156: 475-477 (1962).
53. *Thuillier, J.; Nakajima, H.; Grandjean, J. L. et l'Huillier, J.*: Recherches méthodologiques pour la sélection de nouveaux psycho-analeptiques. *Encéphale* 51: 594-596 (1962).
54. *Valdecasas, F. G.; Calvet, F.; Cuencea, E. und Salva, J. A.*: Die potenzierende Wirkung verschiedener psychoaktiver Substanzen auf Adrenalin und Serotonin. *Arzneimittelforsch.* 6: 594 (1956).
55. *Weiss, B.; Laties, V. G. and Blanton, L.*: Amphetamine toxicity in rats and mice subjected to stress. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 132: 366-371 (1961).

Adresse des Autors: Dr. D. Loew, Pharmakologisches Laboratorium der Sandoz A. G., Basel (Schweiz).