

de monoamines libres. Du fait que les acides aminés aromatiques d'action stimulante centrale ainsi que les inhibiteurs de la MAO et des thymoleptiques semblent augmenter la teneur en monoamines sympathomimétiques libres dans le système nerveux central, on peut conclure qu'il existe un rapport entre cette modification biochimique et l'effet antidépresseur.

Resumen

Ensayos con fases preliminares de la monoamina, por ejemplo con 3,4-dihidroxifenilalanina (Dopa), revelan que el enriquecimiento de monoaminas endógenas (probablemente libres), tales como noradrenalina, 5-hidroxitiramina y 5-hidroxitriptamina, estimula el sistema nervioso central. En virtud de la inhibición de la degradación de las aminas, los inhibidores de monoaminooxidasa producen primariamente una acumulación de monoaminas almacenadas, lo que trae consigo también un aumento de las monoaminas libres. Los timolépticos disminuyen la inactivación de la monoamina libre por acumulación, lo que provoca igualmente un aumento de las monoaminas libres. Se ha observado que tanto los aminoácidos aromáticos de acción estimulante central, como los inhibidores de la monoaminooxidasa y los timolépticos aumentan probablemente la concentración de monoaminas simpaticomiméticas libres, en el sistema nervioso central. Este hecho confirma la relación entre esta modificación bioquímica y el efecto antidepresor.

Literatur

- [1] Pletscher, A., Gey, K. F. u. Zeller, P., Fortschr. der Arzneimittelforschung, Bd. II, Editor: E. Jucker (Birkhäuser, Basel/Stuttgart 1960), S. 417
- [2] Pletscher, A., Gey, K. F. u. Burkhard, W. P., Hefters Handbuch der experimentellen Pharmakologie (Springer Verlag), im Druck
- [3] Lauer, J. W., Inskip, W. M., Bernsohn, J. u. Zeller, E. A., Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 80, 122 (1958)
- [4] Pare, C. M. B. u. Sandler, M., J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 22, 247 (1959)
- [5] Pollin, W., Cardon, P. V. u. Kety, S. S., Science 133, 104 (1961)
- [6] Birkmayer, W. u. Hornykiewicz, O., Wien. klin. Wschr. 73, 787 (1961)
- [7] Barbeau, A., Sourkes, T. L. u. Murphy, F., Symposium Monoamines et système nerveux central, Bel-Air/Genève 1961 (Georg, Genève 1962), S. 247
- [8] Pletscher, A., Göschke, H., Gey, K. F. u. Thölen, H., Med. exp. 4, 113 (1961)
- [9] Tabachnik, I. L. A. u. Rubin, A. A., Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 101, 435 (1959)
- [10] Kopin, I. J., Hertting, G. u. Gordon, E. K., J. Pharmacol. exp. Ther. 158, 34 (1962)
- [11] Hertting, G. u. Axelrod, J., Nature (Lond.) 192, 172 (1961)
- [12] Potter, L. T. u. Axelrod, J., J. Pharmacol. exp. Ther. 140, 199 (1963)
- [13] Kopin, I. J. u. Gordon, E. K., J. Pharmacol. exp. Ther. 140, 207 (1963)
- [14] Pletscher, A. u. Gey, K. F., Med. exp. 6, 165 (1962)
- [15] Sigg, E. B., Canad. psychiat. Ass. J. 4, 75 (1959)
- [16] Besendorf, H., Steiner, F. A. u. Hürlimann, A., Schweiz. med. Wschr. 92, 244 (1962)
- [17] Haefely, W., unveröffentlichte Befunde
- [18] Haefely, W., Hürlimann, A. u. Thoenen, H., Helv. physiol. pharmacol. Acta, im Druck
- [19] Schaeppi, M., Helv. physiol. pharmacol. Acta 18, 545 (1960)
- [20] Thoenen, H. u. Hürlimann, A., unveröffentlichte Befunde
- [21] Thoenen, H., Hürlimann, A. u. Haefely, W., J. Pharmacol. exp. Ther., im Druck
- [22] Hertting, G., Axelrod, J. u. Whitby, L. G., J. Pharmacol. exp. Ther. 134, 146 (1961)
- [23] Dengler, H. J. u. Titus, E. O., Arch. exp. Path. Pharmac. 241, 523 (1961)
- [24] Göschke, H., Arch. int. Pharmacodyn. 133, 245 (1961)
- [25] Pletscher, A., Symposium Funktionsabläufe unter emotionalen Belastungen, Wien 1963 (Karger, Basel), im Druck
- [26] McGrath, W. R. u. Ketteler, H. J., Nature 199, 917 (1963)

Ansdur. d. Verf.: Prof. A. Pletscher, Medizinische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche u. Co. AG., Basel (Schweiz)

Aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Farbenfabriken Bayer A.G., Werk Wuppertal-Elberfeld;
Vorstand: Professor Dr. Dr. W. Wirth

Untersuchungen mit zentral wirksamen Anticholinergica

Von F. Hoffmeister, H. Kreiskott und W. Wirth

Die Psychodysleptica oder Psychotomimetica, Stoffe, die den Menschen unter Einschränkung des Wachbewußtseins in Trance-ähnliche Zustände versetzen, lassen sich nach ihrem pharmakologischen Charakter in 2 Gruppen einteilen. Die erste Gruppe stellen die psychotomimetischen Indol-Derivate mit ausgeprägten adrenergischen Eigenschaften. Ihr markantester Vertreter ist das Lysergsäurediäthylamid (LSD). Die Stoffe der zweiten Gruppe mit psychotomimetischen Eigenschaften sind ihrem pharmakologischen Grundcharakter nach Anticholinergica. Da einige der anticholinergischen Psychotomimetica möglicherweise praktische Bedeutung bei der Beeinflussung von Psychosen des depressiven Formenkreises zu erlangen scheinen, wurde in neuerer Zeit mehr Gewicht auf die Auffindung und pharmakologische Ausarbeitung von Phar-

maka dieser Gruppe gelegt. Im folgenden soll das Wirkungsbild einiger Anticholinergica mit zentraler Wirkungskomponente kurz skizziert werden. Als Beispiele wurden Atropin, α -Phenyl- α -isopropyl-glykolsäure-5-(N,N-dimethylamino)-propylester (WH 4849, Bayer 1433), ein stark wirksames Psychodyslepticum (Flügel, Bente 1961 u. Flügel, Itil 1962), Diphenyl-carbamidsäure-(2-diäthyl-aminoäthyl)-thioester (Phencarbamid), ein auch zentral wirksames Spasmolyticum (Wirth u. Gösswald) und 1-[Bicyclo-(2,2,1)-hepten-(2')-yl-(5')-1-phenyl-3-piperidino-propyl-(1) (Biperiden) gewählt. Diese Stoffe werden den Psychotomimetica LSD und 1-(1'-Phylcyclohexyl)-piperidin (Phencyclidin) in folgenden Versuchsanordnungen gegenübergestellt (Tab. 1).

Tab. 1

Substanz	Stimulation		Farbanpassung Guppy, starke Wirkung bei mg/l	Anti-Katalepsie Herabsetzung, d. Butyrylcholinesterase von Stadium II auf Stadium I bei mg/kg sc.	Anti-Tremorin-Wirkung Maus iv. ED ₅₀ mg/kg	Hemmung d. Sinistorsion Meersch. bei mg/kg sc.	Vollständige Hemmung der Beutefang-Reaktion Ratte bei mg/kg
	Periphere anticholinergische Wirkung Me-Darm in vitro DE ₅₀ bei μ l	Anregung des Klettertriebes bei 30-60% der Tiere bei mg/kg p.os					
Atropin	25	10	100	~35	1,0	3	~100-250 p.os
Bayer 1433	20	5	100	~20	0,66	0,5	0,25 iv. 10 p.os
Phencarbamid	50	>30	>50 (toxisch)	~35		1,75	~100-250 p.os
Biperiden		10	25	35	3,0	0,25	>10 iv.
Phencyclidin	10	>30	100	nicht prüfbar		0,1	30-50 p.os
Lysergsäurediäthylamid	$\emptyset$	>5	10	>0,5		>12* (Lit.)	0,2 iv.

* nach de Jonge und Funcke

Die Anregung von Normalfunktionen wurde an sog. „trägen Mäusen“ (Wirth, Kreiskott, Schumacher 1960) geprüft. Diese Tiere können sich im Gegensatz zu normalen Tieren, wenn sie an eine mit Stoff bespannte Fläche von 75° Steigung angesetzt werden, nicht durch Emporklettern aus dieser Lage befreien. Diese fehlende natürliche Aktivität gibt die Möglichkeit, zentral erregende Mittel zu prüfen. Wie aus der Tab. 1 ersichtlich, wirkt Wh 4849 hier besonders stark aktivierend, es folgen Biperiden und Atropin; Phencarbamid ist nur sehr schwach wirksam.

Zahnkarpfen, zu denen der Guppy gehört, passen sich durch Chromatophorenänderung an den Helligkeitsgrad ihrer Umgebung an. Die Weite der Chromatophoren wird über ein Verdunklungszentrum des Gehirns gesteuert. Der zentral nervöse Tonus zeigt sich an der Verfärbung (Kreiskott, Kimmmerle, Wirth 1963). Die Prüfsubstanzen werden dem Aquariumwasser zugesetzt und von den Fischen über den Kiemenkreislauf schnell resorbiert. In dieser Versuchsanordnung wirken alle Stoffe deutlich, besonders intensiv Biperiden und LSD.

Zentral anticholinergische Effekte wurden in zwei Anordnungen geprüft. Das von Everett, Blockus u. Shepperd beschriebene Tremorin (1,4-Dipyrrolidinobutyl-(2)) besitzt zentral erregende Eigenschaften, die auf einem cholinergischen Mechanismus beruhen. Als Maß für die zentral anticholinergische Wirkung wurde die Wiederherstellung der nach Tremorin aufgehobenen Schwimmfähigkeit von weißen Mäusen benutzt (Kreiskott, Kimmmerle, Wirth 1963).

In der zweiten Versuchsanordnung wird die Beeinflussung der von de Jonge u. Funcke 1962 beschriebenen Sinistrotorsion des Meerschweinchens nach Gaben von Physostigmin geprüft. Dieses Phänomen wird wahrscheinlich durch die Aktivierung cholinergischer Funktionskreise im Hirnstamm bewirkt. In diesen beiden Versuchsanordnungen zeigt sich Wh 4849 als der mit Abstand stärkste Stoff.

Die Aufhebung von medikamentös hervorgerufenen kataleptischen Erscheinungen wurden an der Ratte am Beispiel der Butyrylperazin-Katalepsie untersucht^{*)}. Bei dieser Versuchsanordnung wird ebenfalls die Aufhebung von Störungen des extrapyramidal-motorischen Systems geprüft.

Ergebnisse

Es zeigte sich, daß die geprüften Anticholinergica eine deutliche antikataleptische Wirkung besitzen. LSD erscheint schwächer wirksam.

Wie von Karli 1956 beschrieben, beißen Ratten weiße Mäuse durch Zubiß in den Nacken tot. Nach den von einem von uns (Kreiskott 1963) vergleichend angelegten Untersuchungen liegt eine allgemeine Beutefangreaktion gegenüber Kleinsäugetieren vor, die durch zentral angreifende Pharmaka gehemmt oder in ihren einzelnen Komponenten verändert werden kann. Einen besonders deutlichen Einfluß auf dieses Normalverhalten besitzen Wh 4849, LSD und Phencyclidin, die anderen Stoffe wirken schwächer. Neben dieser direkten Wirkung wird auch auf das Wiedereinsetzen des Beutefanges geachtet. Charakteristisch für die Wirkung von Wh 4849 ist das Aussetzen der Beutereaktion über mehrere Tage.

Wie aus der Tab. 1 ersichtlich, finden wir bei allen Stoffen eine stimulierende Komponente, die sich u.a. an der Maus in Anregung und Normalisierung des reduzierten Klettertriebes zeigt. Während sich diese Eigenschaft verhältnismäßig gleichartig, wenn auch quantitativ unterschiedlich zeigt, finden wir bei höheren Tieren, z.B. bei Katzen, eine Motilitätssteigerung (Hoffmeister, Methodik unveröffentlicht), die jedoch neben quantitativen Unterschieden auch auf substanzspezifische, unterschiedliche motorische Komponenten zurückzuführen ist. Nach Applikation von 5 mg/kg Atropinsulfat iv. findet sich eine mittlere Erhöhung der Spontanmotilität, die 5–8 h anhält. Diese Steigerung des Bewegungsdranges ist nur teilweise auf verstärkte lokomotorische Bewegungen,

besonders aber auf Stereotypreaktionen wie Suchbewegungen des Kopfes, Schnüffeln und Manegegang zurückzuführen. Nach der gleichen Dosis Wh 4849 kommt es zu einer wesentlich deutlicheren Motilitätssteigerung, die etwa ebenfalls 5–8 h anhält. Die Verhaltensänderungen entsprechen etwa denen unter der Wirkung von Atropin, nur teilweise stärker ausgeprägt.

Am stärksten und längsten ist bei der Katze die Wirkung von Phencarbamid. Hier finden wir neben den gleichen Verhaltenskomponenten wie bei den anderen Stoffen leichte Erschreckbarkeit und besonders ausgeprägte Schnüffelbewegungen.

200 µg/kg LSD iv. verursachen nur eine geringgradige und kurz dauernde Erhöhung der Spontanmotilität. Diese Meßung steht deutlich im Widerspruch zu dem Verhalten der Tiere während dieser Zeit. Unter der Wirkung LSD reagieren die Tiere wie bekannt mit Angst- und Wutphasen, Angriffsreaktionen und peripheren sympathikomimetischen Erscheinungen. Ohne auslösenden Reiz wird der Bewegungsdrang nicht wesentlich gesteigert, jedoch nach Applikation von 0,5 mg/kg Phencyclidin iv. nach einer kurzen Latenz für 8–9 h. Diese Motilitäts-Änderung ist zurückzuführen auf ziellosen Bewegungsdrang bei stark eingeschränkter Koordination, Ticartige Zuckungen und Fluchtversuche, die sich auf äußeren Reiz verstärken. Das Bild hat gewisse Ähnlichkeit mit dem Excitations-Stadium nach Barbiturat-Narkosen.

Beim Vergleich des Wirkungscharakters der untersuchten Stoffe in den bisher besprochenen Testen zeigt sich, daß Atropin, Wh 4849 und Biperiden, also die anticholinergisch wirksamen Stoffe, für ihre Gruppe charakteristische Eigenschaften besitzen. Sie erhöhen die Spontan-Motilität von Mäusen und, soweit untersucht, auch von Katzen. Ihre zentral anticholinergischen Eigenschaften zeigen sich bei der Unterdrückung der Sinistrotorsion und der Anti-Tremorinwirkung.

Innerhalb dieser Gruppe bestehen jedoch deutliche Unterschiede, wobei Wh 4849 durch seine besonders starke Wirkung auf die Beutefang-Reaktion der Ratte, Phencarbamid durch seine ausgeprägte Steigerung der Spontan-Motilität hervorragen. Da Phencyclidin keine anticholinergischen Eigenschaften besitzt, könnte die deutliche Hemmwirkung auf die Sinistrotorsion des Meerschweinchens und die Beutefang-Reaktion mit der allgemein zentral dämpfenden Wirkung des Stoffes erklärt werden. Das sympathicomimetische LSD unterscheidet sich sowohl von der Gruppe der Anticholinergica als auch von Phencyclidin. Es besitzt an der Maus und an der Katze nur geringen Einfluß auf die Spontan-Motilität bei ausgeprägter Änderung des Verhaltens im Sinne einer Erregung. Auffällig ist der deutliche Effekt auf das Beutefang-Verhalten der Ratte, den es mit Wh 4849 gemeinsam hat. Dieser Effekt läßt sich mit den durch diesen Stoff bewirkten Wahrnehmungsänderungen, wie sie vom Menschen her bekannt sind, erklären. Antikataleptische Wirkungen finden wir sowohl bei der Gruppe der Anticholinergica als auch bei LSD.

Nachdem in den allgemein-pharmakologischen und Verhaltenstesten eine gewisse Gruppierung der untersuchten Stoffe erkennbar ist, schien es interessant, ihren Einfluß auf das Elektroencephalogramm zu prüfen (zur Methodik siehe Hoffmeister). Erwartungsgemäß wurde auch in unseren Versuchen das Spontan-EEG von Kaninchen und Katzen durch die Anticholinergica Phencarbamid, Wh 4849, Atropin und Biperiden deutlich im Sinne einer Desaktivierung verändert. Auch die durch intracerebrale elektrische Reize auslösbare Arousal-Reaktion bei Kaninchen wurde blockiert, wobei Phencarbamid und Wh 4849 stark, Biperiden mittel, Atropin am schwächsten wirksam war. Phencyclidin bewirkt in kleinen Dosen bei Kaninchen ebenfalls eine Verlangsamung des Spontan-EEG's mit dem Auftreten von verhältnismäßig niedergespannten Wellen von 2–5 Hz, bei der Katze induziert es spike-waves vom 3/sec-Typ mit dazwischenliegenden Phasen von EEG-Aktivierung.

^{*)} Butyrylperazin = 5-n-Butyryl-10-(3'-n-methyl-piperazino-n'-propyl)-phenothiazin.

LSD führt in bekannter Weise bei Katze und Kaninchen zu einer ausgeprägten Aktivierung des Hirnstrombildes.

Da das Verhalten induzierter Potentiale in vielen Fällen Hinweise über die Beeinflussung polysynaptischer Bahnen innerhalb des ZNS geben kann, wurde der Einfluß einiger Stoffe auf Potentiale des frontalen Cortex von Katzen, die durch elektrische Reizung in der mesencephalen Reticularformation ausgelöst wurden und auf Recruiting-Potentiale untersucht. Alle untersuchten Stoffe führten zu einer Abschwächung des corticalen Potentials auf Reticularis-Reiz. Die Recruiting-Reaktion wurde durch die Anticholinergica nicht sicher beeinflusst, durch Phencyclidin und LSD abgeschwächt.

Betrachten wir nun unsere Ergebnisse im Zusammenhang, so ergibt sich folgendes:

Alle untersuchten Stoffe besitzen eine vom Spontanverhalten her erkennbare zentral erregende Komponente. Der Bewegungsdrang der Tiere ist nach Anticholinergica und Phencyclidin gesteigert, nach LSD nicht wesentlich erhöht. Zentral-anticholinergische Eigenschaften sind bei Atropin, Wh 4849, Phencarbamid und Biperiden zu erkennen. Sie fehlen selbstverständlich bei LSD und mit großer Wahrscheinlichkeit auch bei Phencyclidin. Das Spontan-EEG wird durch die anticholinergisch wirksamen Substanzen deaktiviert, bei Phencyclidin zeigen sich tierspezifische Zeichen von Aktivierung und Desaktivierung nebeneinander, LSD aktiviert das Hirnstrombild. Alle Substanzen schwächen die Fortleitung von reticulocortikalen Impulsen ab.

Psychotomimetische Wirkungen sind bei Atropin und Biperiden nur nach Applikation von hohen Dosen bekannt. Dagegen imponieren bei Wh 4849, LSD und Phencyclidin beim Menschen psychodysleptische Erscheinungen schon in geringer Dosierung als charakteristisches Merkmal. Diese Stoffe stellen also im eigentlichen Sinne Psychotomimetica dar.

Wodurch unterscheiden sich diese Pharmaka hinsichtlich ihrer pharmacodynamischen Qualitäten wirkungsverwandten Stoffen? (Vgl. Tab. 2): Das Anticholinergicum Wh 4849 besitzt, was Verhalten und Bewegungsdrang anbelangt eine mittlere aktivierende Wirkung. Da andere Anticholinergica mit weniger ausgeprägten psychotomimetischen Eigenschaften in dieser Hinsicht stärker wirksam sein können, z. B. Phencarbamid, dürfte diese Wirkungsqualität nicht der ausschlaggebende Faktor sein. Dagegen scheinen gewisse Zusammenhänge mit der Beeinflussung des Beutefangverhaltens der Ratte, einer tiefverwurzelten Instinkthandlung der Tiere, zu bestehen. Interessanterweise besitzen die beiden andern untersuchten Psychotomimetica, LSD und Phencyclidin, auch hier die stärkste Wirkung. Es erscheint deshalb vorstellbar, daß die Hemmung angeborener Instinktabläufe beim Tier innerhalb der hier in Frage stehenden Substanzgruppen einen Anhalt für das Auftreten von Verwirrheitszuständen und Umstimmungsvorgängen beim Menschen darstellen können.

Dieser Eingriff in das Verhalten von Tieren läßt sich, wie unsere Versuche zeigen, auf ganz verschiedene

pharmacodynamischen Wegen hervorrufen. Bei dem Psychotomimetikum Wh 4849 führt eine ausgeprägte zentral-anticholinergische Wirkung zu Eingriffen in das Instinktsverhalten. Bei LSD verursacht ein sympathicomimetischer Mechanismus ähnliche Erscheinungen, bei Phencyclidin, das weder ausgeprägte sympathicomimetische noch anticholinergische Eigenschaften besitzt, kommt es im Verhalten zu erkennbarer zentraler Dämpfung und ebenfalls zu einer Beeinflussung von Instinkthandlungen. Diese Bivalenz der pharmakologischen Wirkungen kommt auch im EEG zum Ausdruck.

Seit den Untersuchungen von Wickler (1952) ist bekannt, daß zentral wirksame Anticholinergica wie z. B. Atropin u. a. die elektroencephalographische Vigilanz stark herabsetzen, die somatisch erkennbare dagegen erhöhen. Auch in unseren Befunden zeigt sich, daß Wh 4849 ebenso wie Phencarbamid und Atropin das EEG bei der Katze und beim Kaninchen deaktiviert und die EEG-Arousal-Reaktion blockiert, trotzdem es unter dem Einfluß dieser Stoffe zu zentralen Erregungszuständen kommt. Das Verhalten der Tiere während dieser Erregungszustände vermittelt, wie besonders gut an der Katze erkennbar, nicht das Bild eines gesteigerten, aber in seinen Grundzügen physiologischen Bewegungsdranges; es hat vielmehr den Anschein, daß hierbei unter Einschränkung des Wachbewußtseins rudimentäre motorische Automatismen freiwerden. Diescheinbare Aktivierung kann also ebenso als Hemmungssyndrom interpretiert werden.

Einschränkungen des Wachbewußtseins können aber, wie die Versuche mit LSD zeigen, auch auf umgekehrtem Wege über eine Aktivierung des reticulären Arousal-Systems erreicht werden, allerdings ohne daß es zum Auftreten von Stereotypbewegungen kommt.

Es ist bekannt, daß die Funktion des reticulären Systems in der Regelung und Verteilung des Einflusses zentraler und peripherer Afferenzen auf andere Systeme des ZNS besteht, wobei ein in physiologischen Grenzen periodisch wechselnder Affferenzstrom das Wach- oder Ruheverhalten bestimmt.

Es ist vorstellbar, daß eine extreme Auslenkung dieses Systems nach der einen oder anderen Seite durch Pharmaka oder durch sonstige exogene oder endogene Einflüsse die Grundlage für das Auftreten von Störungen des Wachbewußtseins bilden können. So kann die unter dem Einfluß der zentral wirksamen Anticholinergica erkennbare Dämpfung des Systems durch den Wegfall eines tonisierenden Affferenzfeldes auf höher gelegene Zentren zu ähnlichen Erscheinungen führen, wie die extreme Aktivierung unter dem Einfluß von LSD mit einer entsprechenden Verstärkung des Affferenztonus. Beides führt, wie die Abschwächung von induzierten Potentialen an der Katze und die Verhaltensuntersuchungen zeigen, letzten Endes zu einer auch cortical erkennbaren Hemmung. Der spezifische Charakter der jeweils induzierten Störung hängt dann von der direkten Beeinflussung anderer Funktionskreise ab. Unter dieser Voraussetzung ist es verständlich, daß Einschränkungen des Wachbewußtseins sowohl durch eine direkte Hem-

Tab. 2. ϕ = ohne besonderen Effekt. + = schwache Wirkung oder Aktivierung. ++ = mittlere Wirkung oder Aktivierung. +++ = starke Wirkung oder Aktivierung. ++++ = sehr starke Wirkung oder Aktivierung.

	Steigerung des Bewegungsdranges (Stereotypbewegungen) Maus u. Katze	zentrale anticholinergische Wirkung Meerschweinchen u. Maus	Eingriff in das Instinktsverhalten (Ratte)	Beeinflussung des EEG Katze u. Kaninchen		Psychotomimetische Wirkung beim Mensch	
				Aktivierung	Desaktivierung	Stärke	bevorzugte Stimmungslage
Lysergsäure-diäthylamid	ϕ	ϕ	+++	+++	ϕ	++++	euphorisch*)
Bayer 1433 (Wh 4849)	++	+++	+++	ϕ	+++	+++	dysphorisch
Phencyclidin	++	ϕ	++	++	++	++	dysphorisch*)
Atropin	+(+)	+	(+)	ϕ	(+)	+	dysphorisch bis euphorisch
Biperiden	++	+(+)	(+)	ϕ	+	(+)	?
Phencarbamid	+++	+(+)	(+)	ϕ	++	nicht bekannt	nicht bekannt

*) nach Cerletti u. a.

mung als auch durch Übererregung hervorgerufen werden können.

Zweifellos können diese Überlegungen beim gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse nur spekulativen Charakter besitzen. Dies gilt für die Beurteilung von Verhaltensänderungen der Tiere ebenso wie für den Einfluß auf das EEG. Wenn sich auch, wie in Tab. 2 dargestellt, Zusammenhänge zwischen tierexperimentellen Ergebnissen und klinischer Wirkung ergeben, so bleiben diejenigen Mechanismen welche die Grundwirkung (zentral-anticholinergisch oder sympathikomimetisch) einer Droge zu ihren spezifischen Eigenschaften modulieren, nach wie vor unklar.

Zusammenfassung

Anticholinergica: Atropin, α -Phenyl- α -isopropylglykolsäure-3-(N,N-dimethylamino)-propylester (Wh 4849 = Bayer 1455), ein stark wirksames Psychodysleptikum, Diphenylcarbamidsäure-(2-diacetyl-aminoethyl)-thioester (Phencarbamid), ein auch zentral wirksames Spasmolyticum und 1-[Bicyclo-(2,2,1)-hepten-(2')-yl-(5')]-1-phenyl-3-piperidino-propanol-(1) (Biperiden) wurden im Vergleich mit LSD und Phencyclidin auf Änderung des Verhaltens und des Elektroencephalogramms bei verschiedenen Tierarten geprüft. Versuchsanordnungen waren: Motilitätsänderung an Maus und Katze; Beeinflussung der Chromatophoren des Guppy und der Butyryl-Perazin-Katalepsie an der Ratte; zentralanticholinergische Wirkung (Anti-Tremorin-Wirkung, Maus; Hemmung der Sinistrotorsion, Meerschweinchen); Änderung des Beutefangverhaltens der Ratte; Beeinflussung des Spontan-EEG und von induzierten Potentialen bei Katzen und Kaninchen.

Wh 4849 und Lysergsäurediäthylamid (LSD), die am Menschen betonte psychodysleptische Erscheinungen hervorrufen, hemmen das Instinktiverhalten von Ratten besonders deutlich. Wh 4849 besitzt unter den geprüften Stoffen die stärkste zentral-anticholinergische Wirkung mit Desaktivierung, LSD die stärkste zentral-sympathikomimetische Wirkung mit Aktivierung des Hirnstrombildes.

Die zentralen Anticholinergica steigern den Bewegungsdrang der Tiere bis zu Stereotypreaktionen. LSD besitzt trotz am Verhalten erkennbarer zentraler Erregung nur schwachen Einfluß auf die Spontanmotilität.

Am Verhalten der Tiere und der Blockade von induzierten Potentialen unter dem Einfluß von Psychodysleptica, zeigt sich die Einschränkung des Wachbewußtseins.

Es wird vermutet, daß diese bei den Anticholinergica durch eine direkte Hemmung, bei LSD durch eine Übererregung hervorgerufen wird.

Summary

Anticholinergics: — atropine; α -phenyl- α -isopropylglycolic acid-3-(N,N-dimethylamino)-propylester (Wh 4849 = Bayer 1455), a potent psychodysleptic; diphenylcarbamic acid-(2-diethylaminoethyl)-thioester (= phencarbamide), a spasmolytic which also has central action; and 1-[bicyclo-(2,2,1)-heptene-(2')-yl-(5')]-1-phenyl-3-piperidino-propanol-(1)-ol (= biperidene) — have been investigated for their effects on behaviour and electroencephalogram in various species of animal and compared with lysergic acid diethylamide (LSD), as well as phencyclidine. Test objects used were: effects on motility in mice and cats; effects on chromatophores in the guppy and on butyryl-perazine induced catalepsy in the rat; central anticholinergic activity (tremorine antagonist, mouse; inhibition of sinistrotorsion, guinea pig); influence on capturing behaviour in the rat; influence on spontaneous EEG and induced potentials in cats and rabbits.

Wh 4849 and LSD, compounds with marked psychodysleptic effects in man, produce especially distinct inhibition of instinctive behaviour in rats. Among the investigated substances, Wh 4849 has the most potent central anticholinergic activity, with desactivation of the EEG, LSD the most potent central sympathicomimetic activity, with activation of the EEG.

The central anticholinergics increase the motility of the animals up to stereotype reactions; LSD, despite central

excitation showing in the behaviour, only slightly influences spontaneous motility.

The animals' behaviour as well as the blockade of induced potentials observed with psychodysleptics indicate the inhibition of wakefulness.

It is thought that the anticholinergics produce this by direct inhibition, LSD by over-excitation.

Résumé

Les auteurs ont fait des essais comparatifs avec, d'une part, l'atropine, l'ester 3-(N,N-diméthylamino)-propylique de l'acide α -phényl- α -isopropylglycolique (Wh 4849 = Bayer 1455), psychodysléptique d'action forte, le (2-diéthylaminoéthyl)-thioester de l'acide diphenylcarbamique (phencarbamide), spasmolytique d'action centrale, et le 1-[bicyclo-(2,2,1')-heptène-(2')-yl-(5')]-1-phényl-3-pipéridino-propanol-(1) (Bipéridine) et, d'autre part, le LSD (diéthylamide de l'acide lysergique) et la phencyclidine, en ce qui concerne l'influence de ces anticholinergiques sur le comportement et l'électro-encéphalogramme de diverses espèces animales. On a étudié: les variations de la motilité de la souris et du chat, l'influence sur les chromatophores du guppy et sur la catalepsie butyrylo-pérazinique du rat, l'effet anticholinergique central (effet anti-tremorinique chez le rat, inhibition de la sinistrotorsion du cobaye), la modification du comportement du rat lors de la prise d'une proie, l'influence sur l'électro-encéphalogramme spontané et sur les potentiels induits chez le chat et le lapin.

Le Wh 4849 et le LSD provoquent, chez l'homme, des phénomènes psychodysléptiques prononcés; chez le rat, ils inhibent le comportement instinctif d'une façon particulièrement nette. Parmi les substances étudiées, le Wh 4849 possède l'activité anticholinergique centrale la plus prononcée avec désactivation; en revanche, le LSD montre l'effet sympathicomimétique central le plus fort, avec une activation des courants cérébraux.

Les anticholinergiques centraux augmentent la motilité des animaux qui aboutit à des stéréotypies; bien que le LSD déclenche une excitation centrale qui se traduit par le comportement des animaux, il n'a qu'une influence faible sur la motilité spontanée.

La limitation de la conscience vigile sous l'influence des psychodysléptiques, se matérialise dans le comportement des animaux et dans le blocage des potentiels induits.

Il semble que les anticholinergiques déclenchent celle-ci par une inhibition directe, alors que le LSD la produit par une hyperexcitation.

Resumen

Anticolinérgicos: Atropina; ácido α -fenil- α -isopropilglicólico del éster 3-(N,N-dimetilamino)-propílico (Wh 4849 = Bayer 1455), un psicodisléptico; tioéster 2-diethylaminoetilico del ácido difenilcarbámico, un espasmolítico que ejerce también una acción central y el 1-[bicyclo-(2,2,1')-hepten-(2')-yl-(5')]-1-fenil-3-piperidino-propanol-(1) (Biperiden) fueron examinados en comparación con la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y la fenecilidina en cuanto a una modificación del comportamiento y del electroencefalograma en distintas especies de animales.

Modo de proceder en los ensayos: modificación de la motilidad en el ratón y gato, influencia sobre los cromatóforos del pez «Guppy» y de la catalepsia butiril-peracínica en la rata; efecto anticolinérgico central (acción antitremorínica) en el ratón; inhibición de la sinistrotorsión en el cobayo; modificación del hábito de presa de la rata; influencia sobre el electroencefalograma espontáneo y de los potenciales inducidos en gatos y conejos.

Wh 4849 y dietilamida del ácido lisérgico (LSD) que, en el hombre provocan fenómenos psicodislépticos manifiestos, inhiben el comportamiento instintivo de las ratas en forma particularmente nítida. Wh 4849 posee entre todas las sustancias examinadas el mayor efecto anticolinérgico central con desactivación; LSD el más intenso efecto simpaticomimético central con activación del cuadro de los potenciales cerebrales.

Los anticolinérgicos centrales potencian la propensión de motilidad de los animales hasta alcanzar reacciones estereotipadas. El LSD ejerce, a pesar de la excitación

central, reconocible en el comportamiento, sólo una influencia débil sobre la motilidad espontánea.

En el comportamiento de los animales y el bloqueo de potenciales inducidos bajo la influencia de psicodislépticos, se comprueba una restricción del estado de vigilia.

Se supone que esta restricción es provocada en los anticolinérgicos por una inhibición directa, en el LSD por una hiperexcitación.

Literatur

- Cerletti, A., Schlager, E., Spitzer, F. u. Taeschler, M., Schweiz. Apotheker Ztg. 2, 313 (1963)
Everett, G. M., Blockus, I. E. u. Shepperd, I. M., Science 124, 79 (1956)

- Flügel, F. u. Bente, D., Med. exp. 5, 215 (1961)
Flügel, F. u. Itil, T., Psychopharmacologia 3, 79 (1962)
Hoffmeister, F., Psychopharmacologia 2, 27 (1961)
de Jonge, M. C. u. Funcke, A. B. H., Arch. pharmacodyn. 137, 375 (1962)
Karli, P., Behaviour 10, 81 (1956)
Kreiskott, H., Arch. exper. Path. Pharmacol. 245, 54 (1963)
Kreiskott, H., Kimmeler, G., Wirth, u. a., Medizin und Chemie VII, 117 (1963)
Wickler, A., Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 79, 261 (1952)
Wirth, W. u. Gösswald, R., Publikation in Vorbereitung
Wirth, W., Kreiskott, H. u. Schumacher, U., Arch. exper. Path. Pharmacol. 238, 62 (1960)

Für die Verf.: Dr. F. Hoffmeister, Institut für Pharmakologie der Farbenfabriken Bayer A.G., 56 Wuppertal-Elberfeld

Aus der Universitäts-Nervenklinik Erlangen (Direktor: Professor Dr. med. F. Flügel), der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin (Direktor: Professor Dr. med. H. Selbach), der Psychiatrischen Klinik der Universität Basel (Direktor: Professor Dr. med. P. Kiellholz) und der Chemischen Abteilung der C. F. Boehringer GmbH, Mannheim

Chemische Konstitution und klinische Wirkung von antidepressiven Pharmaka

Von D. Bente, H. Hippius, W. Pöldinger und K. Stach

Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und therapeutischer Wirkung haben schon am Beginn der Entwicklung der modernen psychiatrischen Pharmako-Therapie gestanden. Die auf der Serotonin-Hypothese aufbauenden, sehr weitreichenden strukturellen Spekulationen mußten jedoch bald als „psychiatrische Irrtümer“ bezeichnet werden. Seither herrscht berechtigte Skepsis gegenüber strukturell begründeten Theorien im Rahmen der Pharmako-Psychiatrie. Dennoch ist es unserer Ansicht nach möglich, Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung bei antidepressiv wirksamen Pharmaka nachzuweisen. Wir beschränken unsere Feststellung allerdings auf die Antidepressiva aus der Gruppe der tricyclischen Psychopharmaka.

Zusammen mit Kanig an der Berliner Klinik 1957 begonnene systematische Untersuchungen hatten das Ziel, Zusammenhänge zwischen der psychischen Wirkung und der chemischen Konstitution bei den Phenothiazin-Derivaten aufzuzeigen. Der Anlaß für diese Untersuchungen war sehr einfach: Schon vor 6 Jahren war die Vielfalt der Phenothiazin-Derivate kaum noch zu übersehen; die Berücksichtigung der chemischen Struktur sollte lediglich einen Ordnungsgedanken ergeben. Wir haben dann 1958 eine Systematik der Phenothiazin-Derivate auf Grund der chemischen Konstitution vorgeschlagen [4]. Es zeigte sich wenig später, daß eine Berücksichtigung dieser chemischen Systematik gute Dienste beim sog. „screening“, bei der Vorauswahl von neu-synthetisierten Substanzen für die klinische Prüfung, leistet [5]. Wenn man zugesteht, daß die Berücksichtigung der chemischen Struktur einer Verbindung für das „screening“ brauchbar ist, dann anerkennt man damit bereits prinzipiell, daß ein Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und Wirkung vorliegen muß.

Angaben über die Beziehungen zwischen chemischer Struktur und biologischer Wirkung werden erst dann voll befriedigen, wenn man auch Kenntnis hat von der chemischen Struktur der Rezeptoren, an denen die Pharmaka angreifen. Von diesem Ziel sind wir in der Pharmako-Psychiatrie noch weit entfernt. Immerhin lassen vergleichende Untersuchungen mit den sehr zahlreichen Pharmaka aus der Gruppe der tricyclischen Verbindungen jetzt erste Ansätze erkennen, welche Strukturmerkmale eine tricyclische Verbindung haben muß, damit mit einiger Sicherheit eine für die psychiatrische Therapie relevante Wirkung erwartet werden darf.

Wir wollen eine kurze Übersicht über Befunde geben, die sich aus vergleichenden Untersuchungen verschiedener antidepressiv wirksamer Pharmaka ergeben haben*).

* Alphabetisches Verzeichnis der in dieser Arbeit gebrauchten Substanz-Bezeichnungen und ihre chemische Definition. (Zusammenstellung der Redaktion in Anlehnung an die Bezeichnungen im Chemischen Zentralblatt):

Amitriptylin: 5-(3'-Dimethylaminopropyliden)-dibenzo-[a,d]
[1,4]-cycloheptadien
Chlorpromazin: 10-(7-Dimethylaminopropyl)-3-chlorphenothiazin

Unsere Ansichten sind das Ergebnis einer Zusammenarbeit, die bei den III. Starnberger Gesprächen im Herbst 1962 begann [3, 6, 8] und deren Resultate wir auf einer Arbeitstagung in Berlin im Mai 1963 für eine ausführliche Veröffentlichung zusammenstellten [1, 2]. Soweit unsere Befunde antidepressiv-wirksame tricyclische Psychopharmaka betreffen, sollen sie jetzt erläutert werden. Dabei sind folgende Punkte zu besprechen:

1. Das methodische Prinzip für die Bearbeitung des Problems;
2. Die Schilderung der Befunde, die hier auf einige Beispiele beschränkt bleiben muß;
3. Die Darstellung der aus den Befunden abzuleitenden Hypothesen.

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Struktur und Wirkung kann man methodisch einmal so vorgehen, daß man die zu vergleichenden Pharmaka nach der Ausprägung einzelner Wirkungsqualitäten in Gruppen zusammenfaßt, um dann zu prüfen, ob die auf Wirkungsübereinstimmung oder -ähnlichkeit beruhende Gruppierung mit bestimmten Strukturmerkmalen korreliert. Zum anderen kann man umgekehrt vorgehen; man faßt die zu vergleichenden Pharmaka nach übereinstimmenden Strukturmerkmalen zusammen, um anschließend zu prüfen, ob die auf diese Art festgelegten Gruppierungen eine Entsprechung finden bei den untersuchten Wirkungsqualitäten.

Als Wirkungsqualitäten sind hierbei gemeint:

1. therapeutische Wirkungsqualitäten, also Wirkungsqualitäten wie z.B. der antidepressive Effekt und
2. Begleitwirkungen wie z.B. der extrapyramidal-motorische Effekt und die delirprovozierende Wirkung der verschiedenen Verbindungen.

Chlorprothixen:	trans-2-Chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)-thioxanthin
Desmethyl-Imipramin:	5-(γ-Monomethylaminopropyl)-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin
Fluphenazin:	1-[2'-Hydroxyäthyl]-4-[3''-(3''-trifluor-methyl-10''-phenothiazinyl)-propyl]-piperazin
HF-1927:	5-Methyl-10-β-dimethylaminoäthyl-10,11-dihydro-11-oxo-3-dibenzo-[b,e]-[1,4]-diazepin
ID 22 Sandoz:	1-[2'-[N-Methyl-piperidyl-(2'')] -äthyliden]-2,5,6,7-dibenzocycloheptadien
Imipramin:	5-(5'-Dimethylaminopropyl)-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin
Laevomepromazin:	3-Methoxy-10-(2'-methyl-3'-dimethylamino-propyl)-phenothiazin
Mepazin:	N-[1-Methylpiperidyl-(3)-methyl]-phenothiazin
Nortriptylin:	5-(5'-Monomethylaminopropyliden)-dibenzo-[a,c]-cycloheptadien
Opipramol:	4-[3-(5H-Dibenzo[b,f]azepin-3-yl)-propyl]-1-piperazinaethanol
Perphenazin:	3-Chlor-10-[3'-(1''-β-hydroxyäthyl-4''-piperazinyl)-propyl]-phenothiazin
Promazin:	N-(3-Dimethylaminopropyl)-phenothiazin
Protriptylin:	5-(5'-Monomethylaminopropyl)-dibenzo-[a,c]-5H-cycloheptadien
Thioridazin:	3-Methylmercapto-10-[2'-N-methyl-piperidyl-(2'')] -äthyl-(1') -phenothiazin
Trimepramin:	5-(5'-Dimethylamino-2-methylpropyl)-5H-dibenzo[b,f]azepin