

The results given in Table 1 show that appreciable conversion of imipramine to desmethylinipramine occurred in both male and female rats; 1 hr after injection the brain concentration of desmethylinipramine was much greater in males than in females, while at 4 hr the concentration was about the same in both sexes. The female rats, therefore, exhibit a slower rate of demethylation of imipramine at 1 hr only. It is possible that a sex difference also exists in the further metabolism of desmethylinipramine. It may be noted that at both time intervals the ratio of precursor to product was higher in the male than in the female. Sulser *et al.*<sup>3</sup> found comparable ratios and absolute concentrations of these drugs in rats receiving both imipramine and Ro-4-1284, a benzoquinoline derivative. They also noted a considerable difference in the rate of metabolism of imipramine in two different strains of rats.

TABLE 1. CONVERSION OF IMIPRAMINE TO DESMETHYLIMIPRAMINE IN RAT BRAIN

Sex	No. of animals	Hr after injection	Imipramine* ( $\mu\text{g/g} \pm \text{s.e.}$ )	Desmethylinipramine ( $\mu\text{g/g} \pm \text{s.e.}$ )	Ratio: Imipramine Desmethylim.
Male	11	1	$15.6 \pm 1.0$	$12.1 \pm 1.0$	1.30
Male	27	4	$6.0 \pm 0.4$	$8.8 \pm 0.6$	0.68
Female	8	1	$15.1 \pm 2.4$	$5.8 \pm 0.8$	2.60
Female	36	4	$9.4 \pm 0.5$	$9.4 \pm 0.6$	1.00

\* Wistar strain rats (200–400 g) were injected intraperitoneally with 40 mg imipramine/kg.

These results show that the brain concentration of both desmethylinipramine and imipramine may vary greatly with the sex and strain of rat used for study and suggest that the psychoactive effects of these drugs may be dependent upon the interaction of several physiological and metabolic factors.

Thudichum Psychiatric Research Laboratory,  
Galesburg State Research Hospital,  
Galesburg, Ill., U.S.A.

G. R. PSCHIEDT

#### REFERENCES

1. R. KUHN, *Amer. J. Psychol.* **115**, 459 (1958).
2. J. R. GILLETTE, J. V. DINGELL, F. SULSER, R. KUNTZMAN and B. B. BRODIE, *Experientia, Basel*, **17**, 417 (1961).
3. F. SULSER, J. WATTS and B. B. BRODIE, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **96**, 279 (1962).

#### Über der Mechanismus der Narkosebeeinflussung durch Iproniazid

(Received 26 January 1962; accepted 1 March 1962)

ERSTE pharmakologische Untersuchungen des Iproniazid (Isopropylisonicotinsäurehydrazid, IPN) hatten ergeben, daß diese Substanz eine nachfolgende Hexobarbitalnarkose verlängert.<sup>1</sup> Es lag nahe, diese Wirkung auf die Hemmung der Monoaminoxidase durch IPN und die daraus resultierende Anhäufung von biogenen Aminen im ZNS zurückzuführen. Es konnte aber gezeigt werden, daß IPN auch den Hexobarbitalabbau in den Lebermikrosomen hemmt,<sup>2</sup> so daß die Narkoseverlängerung durch die verlangsamte Elimination des Barbiturats erklärt wurde. Andererseits zeigte sich, daß die narkoseverlängernde Wirkung des IPN nur in den ersten 6 bis 10 Stunden deutlich nachweisbar ist. 12 bis 16 Stunden nach der Applikation von IPN geht die Narkoseverlängerung aber in eine Narkoseverkürzung über.<sup>3</sup> Da auch die Anreicherung der Amine erst allmählich erfolgt, war es durchaus

berechtigt, nunmehr die narkoseverkürzende Wirkung des IPN auf die Zunahme der Amine, und zwar besonders des Serotonins, im ZNS zurückzuführen.<sup>3</sup> Es wäre aber auch denkbar, in der zweiten Phase der IPN-Wirkung eine Beschleunigung des Hexobarbitalabbaus für die Narkoseverkürzung verantwortlich zu machen, wie sie nach verschiedenen anderen Substanzen, aber noch nicht nach IPN, bereits festgestellt werden konnte.<sup>4, 5</sup> Wir bestimmten deshalb die Hexobarbitalkonzentration und die Monoaminoxidaseaktivität im Gehirn weißer Mäuse am Ende einer Hexobarbitalnarkose sowie die Narkosedauer zu verschiedenen Zeiten nach IPN. Die Dosierungen betrugen für IPN 360  $\mu\text{M/kg}$  (= 100 mg/kg IPN-phosphat) intraperitoneal, für Hexobarbital-Natrium 400  $\mu\text{M/kg}$  intraperitoneal. Das Barbiturat bestimmten wir nach LOUS im Gesamthirn nach Dekapitation,<sup>6</sup> die Messung der Monoaminoxidase-Aktivität erfolgte spektrophotometrisch mit 5-Hydroxytryptamin als Substrat.

Die wesentlichen Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Daraus geht hervor, daß 2 Stunden nach IPN die Narkose verlängert und 48 Stunden nach IPN verkürzt ist, daß aber in beiden Fällen die Tiere bei einer höheren Barbituratkonzentration im Gehirn erwachen, als die Kontrollen; die Differenzen sind statistisch gesichert. Die Hemmung der Monoaminoxidase hat nach 2 Stunden bereits das selbe Ausmaß erreicht, wie nach 48 Stunden, sie ist nicht vollständig und beträgt nur 40%.

TABELLE 1

	Narkosedauer		Hexobarbital		MAO-Aktivität		
	Min.	<i>P</i>	nM/g	<i>P</i>	$\mu\text{M/g/Std.}$	%	<i>P</i>
Kontrolle	37,5	—	186	—	2,13	100	—
360 $\mu\text{M/kg}$ IPN 2 Std. vor Hexobarbital	84,8	< 0,001	234	< 0,01	1,33	62	< 0,001
360 $\mu\text{M/kg}$ IPN 48 Std. vor Hexobarbital	23,0	< 0,001	245	< 0,05	1,34	63	< 0,001

Aus den Werten für die Hexobarbitalkonzentrationen und die Narkosedauer läßt sich auch schon erkennen, daß 2 Stunden nach IPN der Hexobarbitalabbau erheblich verlangsamt ist, denn 85 Min. nach Narkosebeginn ist die Barbituratkonzentration im Gehirn noch wesentlich höher, als bei den Kontrollen nach 38 Min. Nicht so deutlich werden die Verhältnisse erkennbar, wenn IPN 48 Stunden vor der Narkose gegeben wird. Aus diesem Grunde ermittelten wir auch noch die Eliminationskurven für Hexobarbital im Gehirn der Mäuse durch Bestimmung des Barbiturats 5, 10, 15, 20, 30, 40 und 60 Min. nach Injektion. Auf die Wiedergabe der einzelnen Kurven soll hier verzichtet werden, sie erfolgt demnächst in einer ausführlicheren Mitteilung. Es zeigte sich jedenfalls, daß 2 Stunden nach IPN die Elimination von Hexobarbital im Gehirn eine Halbwertszeit von 178 Min. gegenüber 42 Min. bei den Kontrollen aufweist. Das heißt also, der Abbau ist um 75% gehemmt. 48 Stunden nach IPN lassen sich keine Unterschiede in der Eliminationsgeschwindigkeit gegenüber den unbehandelten Kontrollen mehr feststellen. In anderen Versuchsreihen unter gleichen Versuchsbedingungen hatten wir sehen können, daß die Elimination von Hexobarbital 48 Stunden nach 37  $\mu\text{M/kg}$  (= 10 mg/kg) Chlorpromazin i. p. erheblich beschleunigt ist, das Erwachen der Tiere erfolgt aber bei der gleichen Barbituratkonzentration, wie bei den Kontrollen. Die beobachtete Narkoseverkürzung nach Chlorpromazin kann demnach allein durch die Abbaubeschleunigung erklärt werden. Für die Narkoseverkürzung 48 Stunden nach IPN muß aber ein anderer Wirkungsmechanismus angenommen werden. Das vorzeitige Erwachen der Tiere bei normaler Barbituratelimation spricht für eine echte antinarkotische Wirkung des IPN, die übrigens auch schon 2 Stunden nach IPN aus der höheren Barbituratkonzentration bei Narkoseende erkennbar wird und lediglich bisher bei alleiniger Berücksichtigung der Narkosedauer übersehen wurde. Damit wird aber die bisherige Auffassung in Frage gestellt, wonach die Narkoseverkürzung auf die Monoaminoxidasehemmung und die daraus resultierende Serotoninvermehrung im ZNS zurückzuführen ist. Zwar ist die Monoaminoxidase

auch schon 2 Stunden nach IPN ebenso stark gehemmt, wie 48 Stunden später, aber weder das Serotonin, und schon gar nicht das Noradrenalin, sind zu diesem frühen Zeitpunkt unter unseren Versuchsbedingungen wesentlich erhöht,<sup>7, 8</sup> zumal auch die Hemmung der Monoaminoxidase nach intraperitonealer Gabe von 360  $\mu\text{M/kg}$  Iproniazid relativ langsam zu Stande kommt. Der Serotoningehalt erreicht erst 4 bis 6 Stunden nach IPN sein Maximum.

Dieser unbefriedigenden Übereinstimmung von Eintritt und Dauer der antinarkotischen Wirkung des IPN mit dem Verlauf der Aminanreicherung im ZNS steht die bessere Übereinstimmung mit dem Verlauf der Monoaminoxidasehemmung gegenüber. Wir möchten allerdings daraus nicht eine direkte Beteiligung des Ferments beim Zustandekommen der antinarkotischen Wirkung des IPN ableiten, das wäre auf Grund unserer Kenntnisse über die Eigenschaften der Monoaminoxidase schlecht vorstellbar. Es wäre aber durchaus denkbar, daß IPN auf Grund der gleichen strukturellen Beziehungen das Noradrenalin ebenso vom aktiven Zentrum der Monoaminoxidase verdrängt, wie von den adrenergischen Zellrezeptoren im ZNS, welche für den Mechanismus einiger zentral dämpfender Wirkungen des Noradrenalins angenommen werden können.<sup>9, 10</sup> Unter Berücksichtigung eines solchen Wirkungsmechanismus werden auch einige andere zentral erregende Wirkungen des Iproniazid besser verständlich, als wenn man nur seine inhibitorische Wirkung auf die Monoaminoxidase zur Deutung heranzieht. Inzwischen haben weitere Untersuchungen, über die wir in Kürze ausführlicher berichten wollen, unsere Vorstellungen weiter bestätigt. Es sei nur soviel erwähnt, daß Harmin, ein Monoaminoxidasehemmstoff mit strukturellen Beziehungen zum Serotonin, nur eine Narkoseverlängerung bewirkt. Die Barbituratelimination wird durch Harmin nicht beeinflusst, die Tiere erwachen bei einer niedrigeren Barbituratkonzentration im Gehirn, als die Kontrollen. Das bedeutet aber, daß dieser Monoaminoxidase-Hemmstoff eine echte Narkosepotenzierung und keine antinarkotische Wirkung wie das IPN hervorruft. Inwieweit Harmin neben der bekannten Enzymhemmung und ihren Folgen für den Aminstoffwechsel seinerseits etwa die Zellrezeptoren für Serotonin beeinflusst, vermögen wir im Augenblick noch nicht zu übersehen.

#### SUMMARY

The anaesthesia-prolonging effect of iproniazid is brought about exclusively by inhibition of hexobarbital breakdown. On the other hand the anaesthesia-shortening effect 48 hr after iproniazid is not due to an increased metabolic rate of the anaesthetic; and in this respect, iproniazid differs from chlorpromazine. At the moment of awakening iproniazid-treated mice show a higher hexobarbital concentration in the brain than do untreated controls, irrespective of the fact, whether the sleeping time had been shortened or prolonged. The possibility of the interaction of Iproniazid with the adrenergic receptors of CNS in the mechanism of his anti-anaesthetic effect is discussed.

Pharmakologisches Institut der Medizinischen Akademie Magdeburg,  
Magdeburg,  
Leipziger Str. 44

H. MATTHIES  
L. DECSI\*  
J. SCHMIDT

\* Gastassistent vom Pharmakologischen Institut der Medizinischen Universität Pecs, Ungarn.

#### LITERATUR

1. A. GOLDIN, D. DENNIS, J. VENDITTI and S. K. HUMPHREYS, *Science* **121**, 364 (1955).
2. J. R. FOUTS and B. B. BRODIE, *J. Pharmacol. Exper. Ther.* **116**, 480 (1956).
3. P. HOLTZ, H. BALZER, E. WESTERMANN und E. WEZLER, *Arch. exp. Path. u. Pharmacol.* **231**, 333 (1957).
4. H. REMMER, *Arch. exp. Path. u. Pharmacol.* **236**, 7 (1959).
5. R. KATO, *Experientia* **16**, 427 (1960).
6. P. LOUS, *Acta pharmacol. Toxicol.* **6**, 227 (1950).
7. S. SPECTOR, P. A. SHORE and B. B. BRODIE, *J. Pharmacol. Exper. Ther.* **128**, 15 (1960).
8. A. L. BARTLET, *Brit. J. Pharmacol.* **15**, 140 (1960).
9. A. S. MARAZZI, *Exp. Cell. Res. Suppl.* **5**, 370 (1958).
10. H. MATTHIES und J. SCHMIDT, *Arch. exp. Path. u. Pharmacol.* **242**, 437 (1962).