

Hemmung von Morphin-Effekten durch synthetische Substanz P

The Inhibition of the Effects of Morphine by Synthetic Substance P

P. STERN†*, S. HUKOVIĆ und M. RADIVOJEVIĆ

Pharmakologisches Institut der Medizinischen Fakultät, YU-71001 Sarajevo (Jugoslawien), 14. Januar 1976.

Summary. Synthetic Substance P and naloxone abolish the proconvulsive action of morphine on pentetetrazol-induced seizures. It is suggested that Substance P could be a natural antagonist of morphine in the central nervous system.

Schon 1956 bemerkte ZETTLER¹, dass «Substanz P» (SSP) die Morphinanalgesie und die durch Morphin (Mo) hervorgerufene psychomotorische Unruhe, hemmt. Wir konnten diese beiden Effekte auch mit der synthetischen «Substanz P» (SSP)² unterdrücken³. Außerdem konnten wir mit SP⁴ und mit SSP⁵ die Abstinenzsymptome chronisch morphinisierter Mäuse hemmen⁴. Gleich am Anfang stellte sich die Frage, ob das eine Naloxonwirkung sei, oder ob die antagonistische Wirkung von SSP vom Rezeptor unabhängig, also durch einen anderen Mechanismus bedingt sei. Wir haben nämlich schon früher die Meinung geäussert, dass SP ein physiologisches Tranquillans sein könnte⁵.

Um die SSP-Effekte auf die Opiat-Rezeptoren zu prüfen, bedienten wir uns der Methode von MANNINO und WOLF⁶, die auf der Tatsache beruht, dass die psychomotorische Unruhe, hervorgerufen durch Morphin, die Latenzzeit von Pentetetrazol-Krämpfen verkürzt. Diese vorzeitige Entstehung von Pentetetrazol-Krämpfen kann man durch Naloxon verhindern. Wir haben früher gezeigt, dass SSP die Blut-Hirnschanke durchdringt³.

Methode. Mäuse (Pasteur-Institut, Novi Sad), 20–25 g, injiziert man mit einer Dauerinfusionspritze (Braun-Melsungen) 0,5% Pentetetrazol, 0,5 ml min. 30 min vorher injizierten wir 15 oder 30 mg/kg Morphinsulfat i.p. In unseren Versuchen haben wir SSP oder Naloxon in einer Dosis von 0,5, 1 und 2 mg/kg i.m. und zwar 5, 15 und 25 mm vor der Pentetetrazol-Infusion injiziert.

Resultate. Wie man aus der Tabelle sieht, antagonisierte SSP die Verkürzung der Pentetetrazol-Latenzzeit nach Morphin, wenn SSP 15 min vor der Pentetetrazol-Infusion verabreicht wird. Das stimmt gut mit unseren früheren Beobachtungen überein, nach denen die maximale Konzentration von SSP Injektion 15 min nach Verabreichung erreicht wird³. SSP allein beeinflusst die Latenzzeit der Pentetetrazol-Krämpfe nicht. Amphetamine, welches auch eine psychomotorische Unruhe hervorruft, verlängert, ähnlich dem Morphin, die Zeit der Pentetetrazol-Krämpfe, was man aber weder mit SSP (Tabelle) noch mit Morphin⁶ antagonisieren kann.

Diskussion. Diese Resultate unterstützen die Annahme, dass SSP auf Opiat-Rezeptoren wirkt, da es, ähnlich wie Naloxon, die Wirkung von Morphin auf die Pentetetrazol-Krämpfe aufhebt, jedoch nicht diejenige von Amphetamine. Es stellt sich die Frage, warum SSP ähnlich dem

* † Am 20. März 1976 gestorben.

¹ G. ZETTLER, Arch. exp. Path. Pharmak. 228, 513 (1956).

² SSP verdanken wir Herrn Prof. PLETSCHER, Hoffmann-La-Roche, Basel.

³ P. STERN and J. HADŽOVIĆ, Archs. int. Pharmacodyn. Thér. 202, 259 (1973).

⁴ P. STERN, J. neurovisc. Relations, Suppl. 9, 236 (1969).

⁵ P. STERN and V. DOBRIĆ, in *Psychotropic Drugs* (Elsevier Publ. Comp. Amsterdam, London, New York, Princeton 1957), p. 448.

⁶ R. A. MANNINO and H. H. WOLF, Life Sci. 15, 2089 (1974).

Veränderung der Latenzzeit der Pentetetrazol-Krämpfe nach synthetischer Substanz P (SSP), Morphin, Naloxon, Amphetamine und ihren Kombinationen

| Versuch Nr. | Zeit und Art der Verabreichung | | | Zeit der Entstehung der Krämpfe nach kontinuierter 0,5% Pentetetrazol-Infusion (sec ± SEM) | Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten | |
|-------------|--------------------------------|--------------------|----------------------|--|---|-------|
| | 0 min i.p. | 5 min i.m. | 15 min i.m. | | Versuch Nr. | P |
| 1 | Morphin (15 mg/kg) | Physiol. Lösung | | 18,0 ± 0,36 | — | — |
| 2 | Morphin (30 mg/kg) | — | Physiol. Lös. | 18,0 ± 0,81 | 3/2 | <0,02 |
| 3 | Physiol. Lösung | — | SSP (1 mg/kg) | 24,6 ± 1,42 | 3/1 | <0,01 |
| 4 | Morphin (30 mg/kg) | — | Naloxon (2 mg/kg) | 25,6 ± 1,63 | 3/2 | <0,02 |
| 5 | Morphin (30 mg/kg) | SSP 1 mg/kg | — | 24,0 ± 1,22 | — | — |
| 6 | Morphin (30 mg/kg) | — | SSP (1 mg/kg) | 24,0 ± 1,22 | 5/2 | NS |
| 7 | Morphin (15 mg/kg) | — | SSP (1 mg/kg) | 23,2 ± 0,76 | 6/2 | <0,01 |
| 8 | Morphin (30 mg/kg) | — | SSP (0,5 mg/kg) | 24,0 ± 0,85 | 7/1 | <0,01 |
| 9 | Amphetamine (2 mg/kg) | — | Physiol. Lösung | 19,5 ± 0,56 | 8/2 | NS |
| 10 | Amphetamine (2 mg/kg) | — | SSP (1 mg/kg) | 22,7 ± 0,31 | — | — |
| | | | | 23,0 ± 0,16 | 10/9 | NS |

Naloxon auf Opiat-Rezeptoren wirkt, und doch die Naloxon-induzierten Abstinenzsymptome von chronisch morphinisierten Mäusen unterdrückt^{3,4}. Dazu ist zu erwähnen, dass wahrscheinlich verschiedene Opiat-Rezeptoren bestehen^{7,8}. Zudem wurde beschrieben, dass Oxytolorphan, ein Morphin-Antagonist, ebenso Naloxon-Wirkung auf Abstinenzsymptome von chronisch morphinisierten Mäusen unterdrückt⁹. Schliesslich ist beizufügen, dass SSP allgemein beruhigend wirkt^{4,5}. So konnten wir zeigen, dass SP und SSP auch die starke psychomotorische Unruhe durch β - β -Iminodipropionitril unterdrückt¹⁰.

Aus diesen Versuchen kann man mit gewisser Wahrscheinlichkeit schliessen, dass SP ein physiologischer Antagonist der Opiat-Rezeptoren oder der natürlichen endogenen Liganden für diese Rezeptoren ist. Vor kurzem wurde aus dem Gehirn Enkephalin, ein Polypeptid, dessen Struktur sich aber von SP wesentlich unterscheidet, isoliert¹¹.

Es ist interessant zu erwähnen, dass die Opiat-Rezeptoren im limbischen System und Nucleus caudatus am stärksten konzentriert sind¹², wo auch die Konzentration von SP sehr hoch ist¹³.

⁷ A. E. TAKEMORI, Biochem. Pharmac. 24, 2121 (1975).

⁸ A. GOLDSTEIN, Life Sci. 14, 615 (1974).

⁹ A. W. PIRCIQ and J. A. GYLIS, J. Pharm. exp. Ther. 193, 23 (1975).

¹⁰ P. STERN, S. ČATOVIĆ and M. STERN, Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac. 281, 233 (1974).

¹¹ J. HUGHES, T. SMITH, H. W. KOSTERLITZ, L. A. FOTHERGHT, B. A. MORGAN and H. R. MORRIS, Nature, Lond. 258, 577 (1975).

¹² M. J. KUHAR, C. B. PERT and S. H. SNYDER, Nature, Lond. 245, 447 (1973).

¹³ F. LEMBECK and G. ZETTLER, in *Pharmacology of Naturally Occurring Polypeptides and Lipid Soluble Acid*, (Edit. J. M. WALZER), Pergamon Press, London, Oxford 1972, p. 29.

The Subcommissural Organ of the Lizard *Lacerta s. sicula* Raf. Ultrastructure During the Winter

V. d'UVA and G. CIARCIA

Institute of Histology and Embryology, Laboratory of Comparative Anatomy, Faculty of Science, Via Mezzocannone 8, I-80134 Napoli (Italy), 13 October 1975.

Summary. The secretory activity of the SCO cells of *Lacerta s. sicula* Raf. is strongly reduced during the winter. Such reduction is documented by the decrease of the number of secretory granules type A and B described in previous papers in the summer SCO cells. Also the sacks of RER filled with electron-dense material (type C secretion) are very few; in their place there are, in the basal region of the cells, large vacuoles. In the distal region of the cells, at the free cell surface, a pronounced increase in the number of microvilli is noticed.

The subcommissural organ (SCO) is a specialization of the ependyma of the diencephalon that can be found at the level of the posterior commissure at the caudal limit of the 3rd ventricle in all vertebrates¹⁻⁵.

The SCO of *Lacerta s. sicula* Raf. is composed of a single layer of elongated ependymal cells which have a winding appearance. Previously we have found that the secretory activity of the SCO varies during the course of the year. The secretory activity of the SCO begins in January when

a few large masses of secretory material are observed in the basal region of the SCO cells. The activity increases in the following months and reaches its maximum in June.

¹ A. DENDY, R. Soc. Proc. 69, 485 (1902).

² G. J. GILBERT, Anat. Rec. 126, 253 (1956).

³ A. OKSCHE, Z. Zellforsch. 54, 549 (1961).

⁴ R. OLSSON, Acta zool. 39, 71 (1958).

⁵ J. H. DIEDEREN, Z. Zellforsch. 171, 379 (1970).

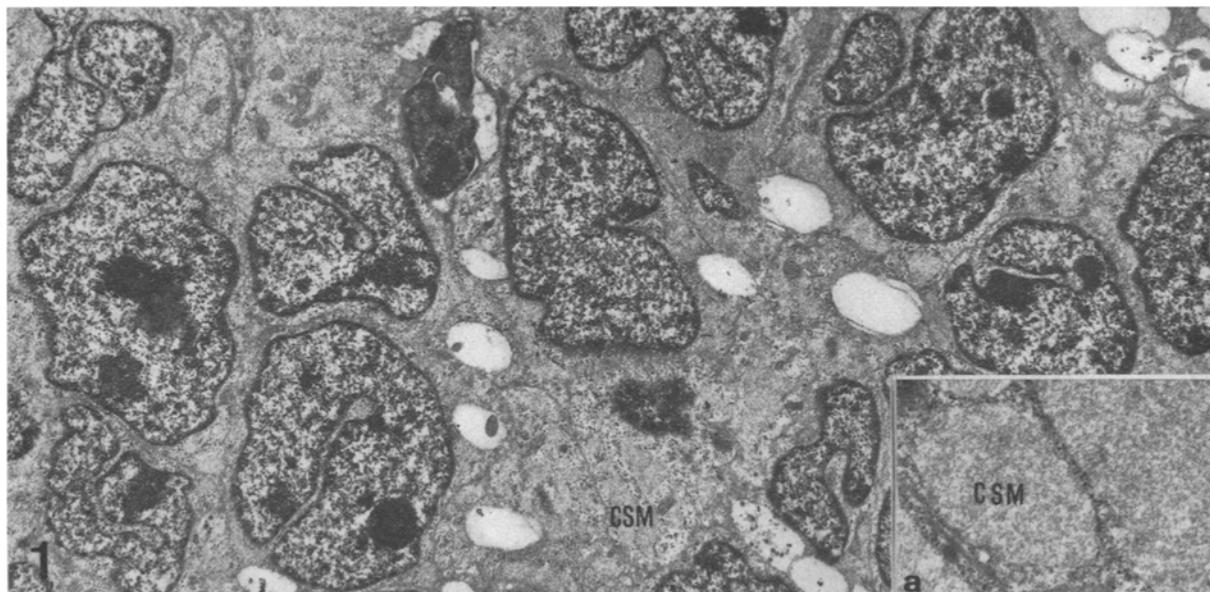


Fig. 1. SCO of *Lacerta s. sicula* Raf. Basal region. Note the ample vacuoles and cisternae of rough endoplasmic reticulum with type C secretory material (CSM) but in smaller quantity than in summer. $\times 4000$. Details of type C secretory material. a, $\times 12000$.