Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 30 (1974)

Artikel: Modifications de l'efflux cellulaire des catécholamines par les neuroleptiques et antidépresseurs tricycliques

Autor: Constantinidis, J.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307980

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 20.08.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Clinique psychiatrique universitaire de Genève – Directeur: Prof. J. de Ajuriaguerra

Modifications de l'efflux cellulaire des catécholamines par les neuroleptiques et antidépresseurs tricycliques[1]

J. Constantinidis

Il est connu que les neuroleptiques, telle la chlorpromazine, et les antidépresseurs tricycliques, tels l'IMI et ses dérivés, ne modifient pas sensiblement, après administration aiguë, le taux cérébral des MA [52, 66, 35, 59]. En administration chronique, d'une part, l'IMI diminue globalement le contenu de NA endogène du cerveau [61] et localement le taux de 5-HT au niveau de l'hippocampe et du tronc cérébral; d'autre part, *elle provoque une baisse du taux de la DA du striatum et une augmentation de ce dernier dans le tronc cérébral* [1].

A côté d'une diminution du recyclage de la DA, il est admis que le blocage des récepteurs à DA par la chlorpromazine entraîne une augmentation de la synthèse de cette amine et une accélération de son «turnover» par «feed-back» de nature non précisée [3, 20, 30, 31, 51, 67].

Il est admis que les antidépresseurs tricycliques bloquent le recyclage présynaptique des MA: respectivement pour l'IMI, celui de NA et 5-HT, pour la DMI préférentiellement celui de la NA et pour la CIMI celui de la 5-HT [2, 5, 13–15, 32, 34, 39, 42, 46, 47, 54–57, 63, 68]. Il en résulte une hyperactivité monoaminique au niveau des synapses respectives.

L'IMI, après administration chronique, *augmente* le «turnover» de la NA [50, 60, 61].

La DMI *augmente* la synthèse de NA [36, 43], augmentation qui serait de l'ordre de 33%, et elle favorise la libération de NA nouvellement synthétisée de 85% [44].

---

[1] *Abréviations:*

MA	Monoamines	DMI	Désipramine
CA	Catécholamines	CIMI	Chlorimipramine
NA	Noradrénaline	αMPT	α-méthyl-para-tyrosine
DA	Dopamine	MAO	Monoaminoxydase
5-HT	Sérotonine	COMT	Catéchol-o-méthyl-transférase
5-HTP	5-Hydroxy-tryptophan	i.p.	Administration intrapéritonéale
5-HIAA	Acide 5-Hydroxy-indolacétique	IMAO	Inhibiteur de la MAO
IMI	Imipramine	i.c.v.	Administration intra-cérébro-ventriculaire

L'IMI, mais pas la DMI, *diminue* le «turnover» de la 5-HT [21, 22].

L'IMI *diminue* le 5-HIAA endogène [1, 11, 24, 62] et provoque une baisse de l'augmentation du 5-HIAA provoquée par stimulation électrique du raphé mésencéphalique [58].

La CIMI *diminue* de 30% le «turnover» de la 5-HT [49] et provoque une baisse du 5-HIAA endogène [41].

Ces effets des tricycliques résultent probablement, en partie tout au moins, de régulations rétroactives intraneuronales portant sur le «turnover» et la synthèse de la NA et de la 5-HT, tandis que ceux de la chlorpromazine sur le «turnover» et la synthèse des CA résulteraient d'une rétroaction interneuronale.

Il est admis que *les tricycliques n'influencent pas le recyclage au niveau des terminaisons à DA* [12, 14, 15, 26, 40]. Pourtant, ils semblent provoquer une *activation des systèmes DA:* par exemple, ils inhibent toute la symptomatologie de la réserpine, y compris le syndrome extrapyramidal [9, 48, 65], et améliorent chez l'homme le syndrome parkinsonien [37, 64]. Ces effets pourraient être expliqués, en partie, par leur action anticholinergique centrale [7, 10, 25, 53], mais soulèvent aussi le problème d'une *interférence des tricycliques avec le métabolisme et la cinétique membranaire de la DA, de nature autre que l'inhibition du recyclage.*

Les effets connus suivants pourraient également correspondre à une action des tricycliques sur le métabolisme de la L-Dopa:

a) La baisse de la 5-HT cérébrale provoquée par la L-Dopa [6] est diminuée par prétraitement à l'IMI et la CIMI et accentuée si ces tricycliques sont administrés après L-Dopa [29].

b) La L-Dopa provoque, durant une brève période après son administration, un effet sédatif qui serait dû au déplacement et à la libération de 5-HT [16, 17, 29, 33]; cet effet sédatif est diminué par prétraitement avec IMI et CIMI et potentialisé si ces tricycliques sont administrés après L-Dopa [29];

c) Après cette brève période de sédation, la L-Dopa provoque un éveil qui est aussi potentialisé par les tricycliques, surtout la DMI (12, 27, 56]; cette potentialisation de la L-Dopa par les tricycliques est plus grande qu'on ne pourrait l'attendre d'après le degré d'inhibition du recyclage de NA [57].

Effectivement, l'étude des *effets des tricycliques et de la chlorpromazine sur le métabolisme de la L-Dopa exogène* semble montrer d'autres modes d'action que ceux connus jusqu'ici.

Dans ce travail, nous avons déterminé les modifications de la fluorescence monoaminique à la suite d'administration de L-Dopa avec et sans tricycliques, avec et sans chlorpromazine.

Matériel et méthode

Nous avons effectué 12 expériences comprenant chacune 10 animaux, au total 120 rats albinos Wistar N.W. mâles âgés de 8–10 semaines et pesant 200–250 g. Les prélèvements de cerveaux ont été congelés dans du propane coulé dans l'azote liquide,

lyophilisés et traités à la formaldéhyde d'après la méthode de FALCK et HILLARP [28]. Des coupes demisériées (montage de 1 sur 10 ou 1 sur 20) de tous ces cerveaux ont permis d'étudier au microscope à fluorescence, parallèlement et par rapport aux témoins, les diverses régions cérébrales d'animaux ayant reçu diverses drogues.

A. Thymoleptiques tricycliques

1re série: Les animaux ont reçu i.p. 50 mg/kg d'IMI, CIMI ou DMI et ont été décapités 60 ou 120 min plus tard; ils ont été comparés avec des animaux ayant reçu i.p. du sérum physiologique.

2e série: Les animaux ont reçu i.p. de la DMI (50, 25, 10 mg/kg) en même temps ou 30 min avant la L-Dopa (50, 100 mg/kg) et décapités 60 min après L-Dopa.

	L-Dopa (50) 60 min †
	L-Dopa (100) 60 min †
DMI (50)	+ L-Dopa (100) 60 min †
DMI (50) 30 min	L-Dopa (100) 60 min †
DMI (50) 30 min	L-Dopa (50) 60 min †
DMI (25) 30 min	L-Dopa (50) 60 min †
DMI (10) 30 min	L-Dopa (50) 60 min †

3e série: Après prétraitement avec un IMAO (Nialamid i.p. 250 mg/kg) les animaux ont reçu i.p. de la DMI (50, 25, 10, 5 mg/kg), en même temps ou 30 min avant L-Dopa (100, 50 mg/kg) et ont été décapités 60, 120 ou 180 min après L-Dopa. Ils ont été comparés avec des animaux traités au Nialamid et L-Dopa avec mêmes dosages et chronologies mais ayant reçu du sérum physiologique à la place de la DMI.

Nialamid (250) 240 min †
Nialamid (250) 120 min L-Dopa (100) 60 min †
Nialamid (250) 120 min L-Dopa (50) 60 min †
Nialamid (250) 120 min L-Dopa (50) 120 min †
Nialamid (250) 120 min L-Dopa (50) 180 min †
Nialamid (250) 120 min DMI (50) + L-Dopa (100) 60 min †
Nialamid (250) 120 min DMI (50) + L-Dopa (50) 60 min †
Nialamid (250) 120 min DMI (50) + L-Dopa (50) 120 min †
Nialamid (250) 120 min DMI (50) + L-Dopa (50) 180 min †
Nialamid (250) 90 min DMI (50) 30 min L-Dopa (50) 120 min †
Nialamid (250) 90 min DMI (25) 30 min L-Dopa (50) 120 min †
Nialamid (250) 90 min DMI (25) 30 min L-Dopa (50) 180 min †
Nialamid (250) 90 min DMI (10) 30 min L-Dopa (50) 120 min †
Nialamid (250) 90 min DMI (5) 30 min L-Dopa (50) 120 min †

4e série: Des rats réserpinés (10 mg/kg) 24 h avant la décapitation ont reçu de la DMI + L-Dopa, ou Nialamid + DMI, ou Nialamid + DMI + L-Dopa selon le schéma suivant:

L-Dopa (50) 60 min †
Nialamid (250) 240 min †
Nialamid (250) 120 min L-Dopa (50) 120 min †
DMI (25) 30 min L-Dopa (50) 60 min †
Nialamid (250) 180 min DMI (25) 60 min †
Nialamid (250) 90 min DMI (25) 30 min L-Dopa (50) 120 min †

5e série: Des rats prétraités par l'αMPT pendant 3 jours (2 doses journalières i.p. de 100 mg/kg chacune) on reçu de la DMI ou DMI + L-Dopa, ou du Nialamid + DMI + L-Dopa, selon le schéma suivant:

			L-Dopa (50)	60 min †	
Nialamid	(125)	120 min	L-Dopa (50)	60 min †	
DMI	(25)	90 min †			
DMI	(25)	30 min	L-Dopa (50)	120 min †	
Nialamid	(125)	90 min	DMI (25)	30 min	L-Dopa (50) 120 min †

6e série: a) Injection dans le ventricule latéral du cerveau (i.c.v.), après canulation, de 50 μg de L-Dopa dans 10 μl de sérum physiologique et décapitation 60 min plus tard chez des rats prétraités i.p. 30 min auparavant par du sérum physiologique ou DMI (50 mg/kg).

b) Injection i.c.v. de 50 μg de L-Dopa et décapitation 60, 120 ou 180 min plus tard chez des rats prétraités i.p. 120 min auparavant par du Nialamid (250 mg/kg) et 30 min auparavant par de la DMI (10 mg/kg).

B. Neuroleptiques

Les mêmes séries ont été effectuées avec de la chlorpromazine à la place de DMI. Pour les 4e et 5e séries, la chlorpromazine a été administrée à la dose de 5 mg/kg.

Résultats

a) L'administration aiguë d'IMI, CIMI et DMI ne provoque aucun changement visible de l'intensité de la fluorescence des diverses MA cérébrales. La chlorpromazine provoque une légère turgescence des terminaisons NA surtout corticales, comme cela a été déjà décrit [4], mais nous n'avons observé aucun effet sur la fluorescence DA striatale et nigérienne.

b) *Après L-Dopa exogène:* la fluorescence verte de l'endothélium capillaire due à la DA qui y est synthétisée [8, 18] est augmentée si l'animal reçoit en même temps de la DMI ou s'il est prétraité par ce tricyclique. Cette augmentation de la fluorescence capillaire est importante avec des doses de 50 et 25 mg/kg, mais à peine perceptible avec 10 mg/kg. Avec la chlorpromazine, 10 mg/kg suffisent à provoquer une nette augmentation de la fluorescence capillaire.

Sur ce modèle, la DMI et la chlorpromazine provoquent aussi une légère augmentation de la fluorescence verte péricaryonique du locus niger et des autres groupes neuronaux à DA, tandis que le striatum ne montre pas d'augmentation de sa fluorescence verte. Aucune augmentation de fluorescence n'est observée dans le locus coeruleus, le raphé, les granulations hypothalamiques et corticales.

c) *Après inhibition de la MAO et L-Dopa exogène avec chronologie variable:* Chez l'animal sacrifié 60 min après L-Dopa, les capillaires sont très fluorescents (Fig. 1a); 120 min après L-Dopa, ils sont peu fluorescents (Fig. 2b) et pas du tout si l'animal est sacrifié 180 min après L-Dopa. L'administration de DMI (50, 25 ou 10 mg/kg) en même temps ou 30min avant L-Dopa augmente nettement la fluorescence capillaire et prolonge le séjour de la DA dans l'endothélium cérébral (Fig. 1c).

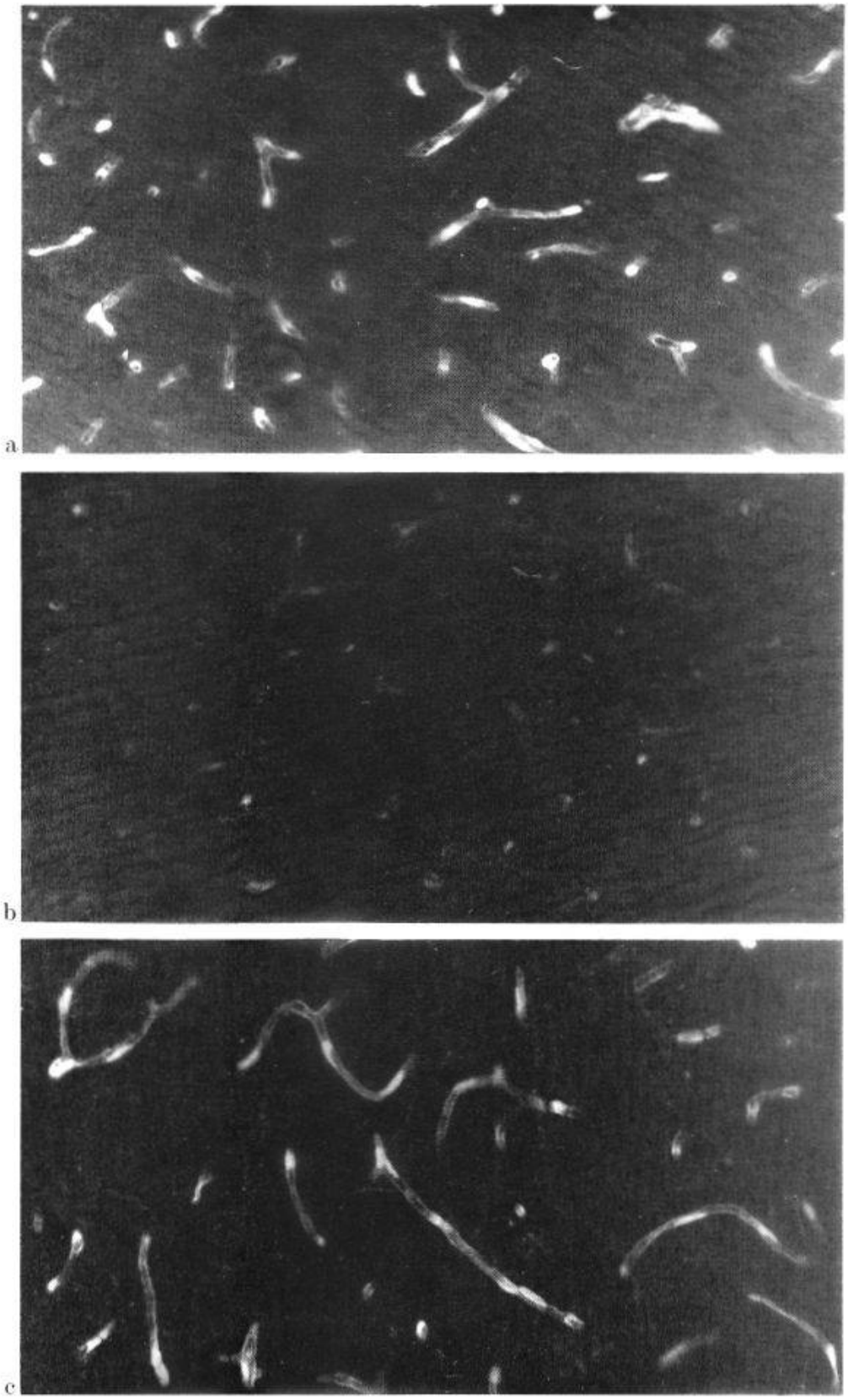


Fig. 1. Cortex cérébral de rat. a) 60 min après Nialamid + L-Dopa: intense fluorescence capillaire. – b) 120 min après Nialamid + L-Dopa: très faible fluorescence capillaire. – c) 120 min après Nialamid + désipramine + L-Dopa: intense fluorescence capillaire. ×300.

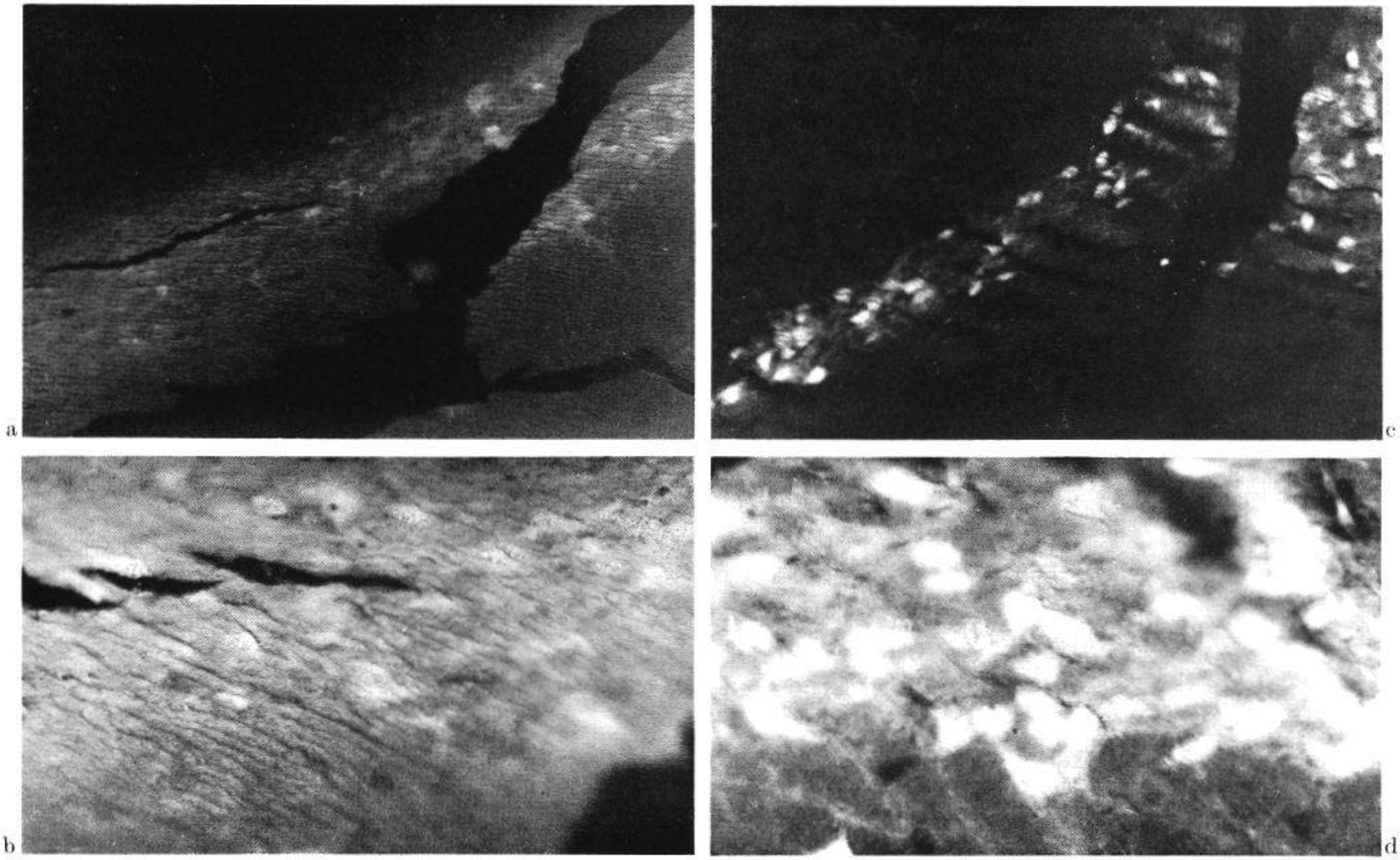


Fig. 2. Locus niger de rat. – a) 120 min après Nialamid + L-Dopa (×120). – b) Idem (×300): fluorescence verte péricaryonique et extraneuronale. – c) 120 min après Nialamid + désipramine + L-Dopa (×120). – d) Idem (×300): augmentation de la fluorescence péricaryonique.

Tableau 1
Influence de la DMI sur la fluorescence de diverses structures cérébrales chez des rats ayant reçu de la L-Dopa et de l'IMAO

	Rats ayant reçu du Nialamid + L-Dopa et décapités après					
	60 min		120 min		180 min	
	sans DMI	avec DMI	sans DMI	avec DMI	sans DMI	avec DMI
Fluorescence verte des capillaires	++	+++	(+)	++	—	(—)
Locus niger:						
Fluorescence intraneuronale	+	+++	+	+++	+	++
Fluorescence interneuronale	+	(+)	+	(+)	+	(—)
Néostriatum	+	+	+	+	+	++
Locus coeruleus:						
Fluorescence intraneuronale	++	++	++	++	++	++
Fluorescence interneuronale	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(—)

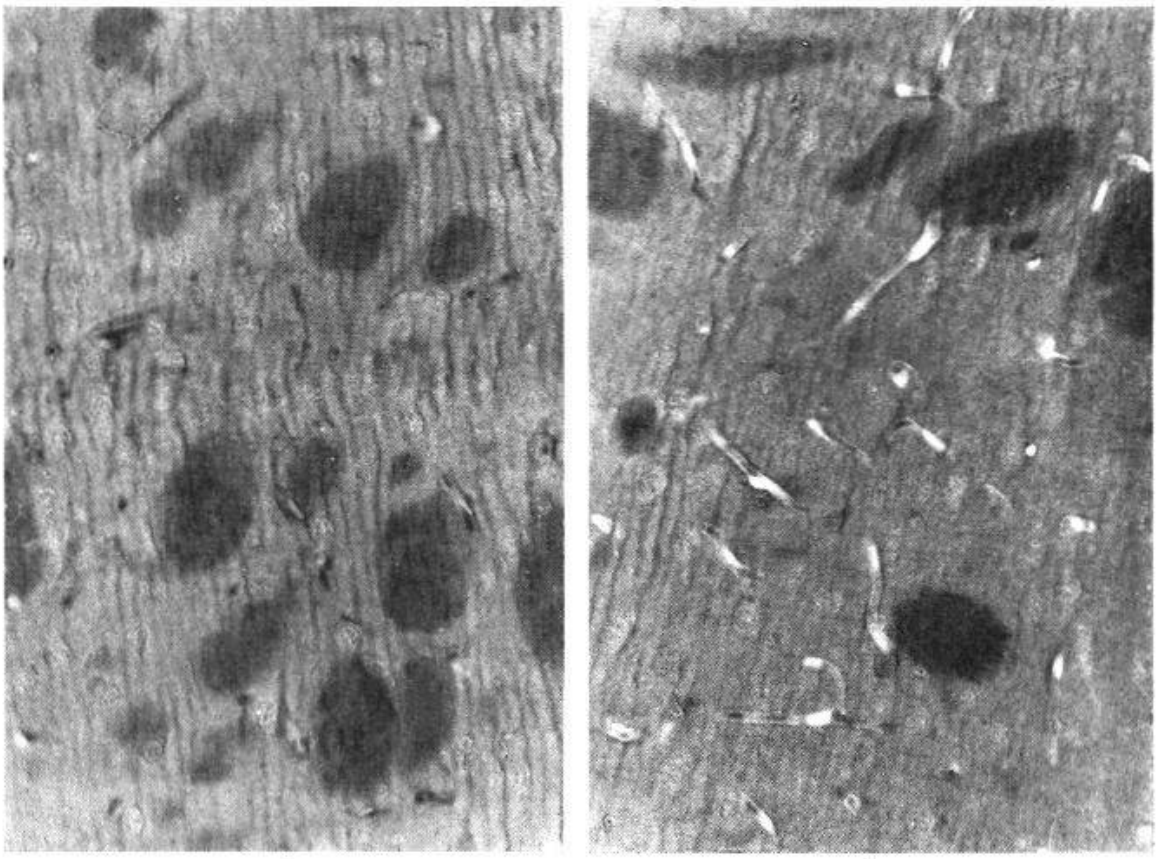
Dans ce modèle, lorsque la décapitation est effectuée 120 min après L-Dopa, au niveau du locus niger et des autres groupes à DA, on n'observe plus de capillaires fluorescents et la fluorescence péricaryonique est légèrement plus importante que chez les animaux n'ayant reçu que du Nialamid; on y observe aussi une importante fluorescence extraneuronale diffuse (Fig. 2a et b). La DMI augmente la fluorescence intraneuronale péricaryonique et diminue la fluorescence extraneuronale diffuse (Fig. 2b et c, Tab. 1). 120 min après L-Dopa, la fluorescence verte striatale n'est pas modifiée par la DMI, *tandis qu'elle est augmentée si l'animal est sacrifié 180 min après L-Dopa* (Tab. 1).

La fluorescence verte du locus coeruleus (NA) n'est pas influencée par la DMI dans ce modèle (Tab. 1), ni la fluorescence jaune du raphé.

Les différences décrites plus haut ont été observées avec des doses de DMI de 50, 25 et 10 mg/kg, non avec 5 mg/kg.

La chlorpromazine provoque sur ce modèle des effets tout à fait analogues, mais plus intenses et encore nettement observables avec une dose plus faible (5 mg/kg) (Fig. 3 et 4).

d) *Après réserpine*, les structures CA vidangées se rechargent partiellement par la L-Dopa (Tab. 2) et avec Nialamid + L-Dopa (Tab. 3). Dans ce deuxième modèle, l'introduction de la DMI (25 mg/kg) provoque une très forte augmentation de la DA péricaryonique du locus niger, mais n'a presque pas d'influence sur le striatum, le locus coeruleus, les granulations hypothalamiques et corticales.



a b

Fig. 3. Néostriatum de rat. – a) 120 min après Nialamid + L-Dopa: pas de fluorescence capillaire. – b) 120 min après Nialamid + chlorpromazine + L-Dopa: fluorescence capillaire visible. ×300.

Tableau 2
Effets de la DMI et de la chlorpromazine chez des rats ayant reçu de la Réserpine et de la L-Dopa.

	Réserpine	Réserpine + L-Dopa	Réserpine + L-Dopa + DMI	Réserpine + L-Dopa + chlorpromazine
Capillaires	—	(+)	+	+
Locus niger	(+)	+	++	++
Striatum	—	(+)	(+)	(+)
Locus coeruleus	(+)	+	+	+
Granulations hypothalamiques et corticales	—	(+)	(+)	+

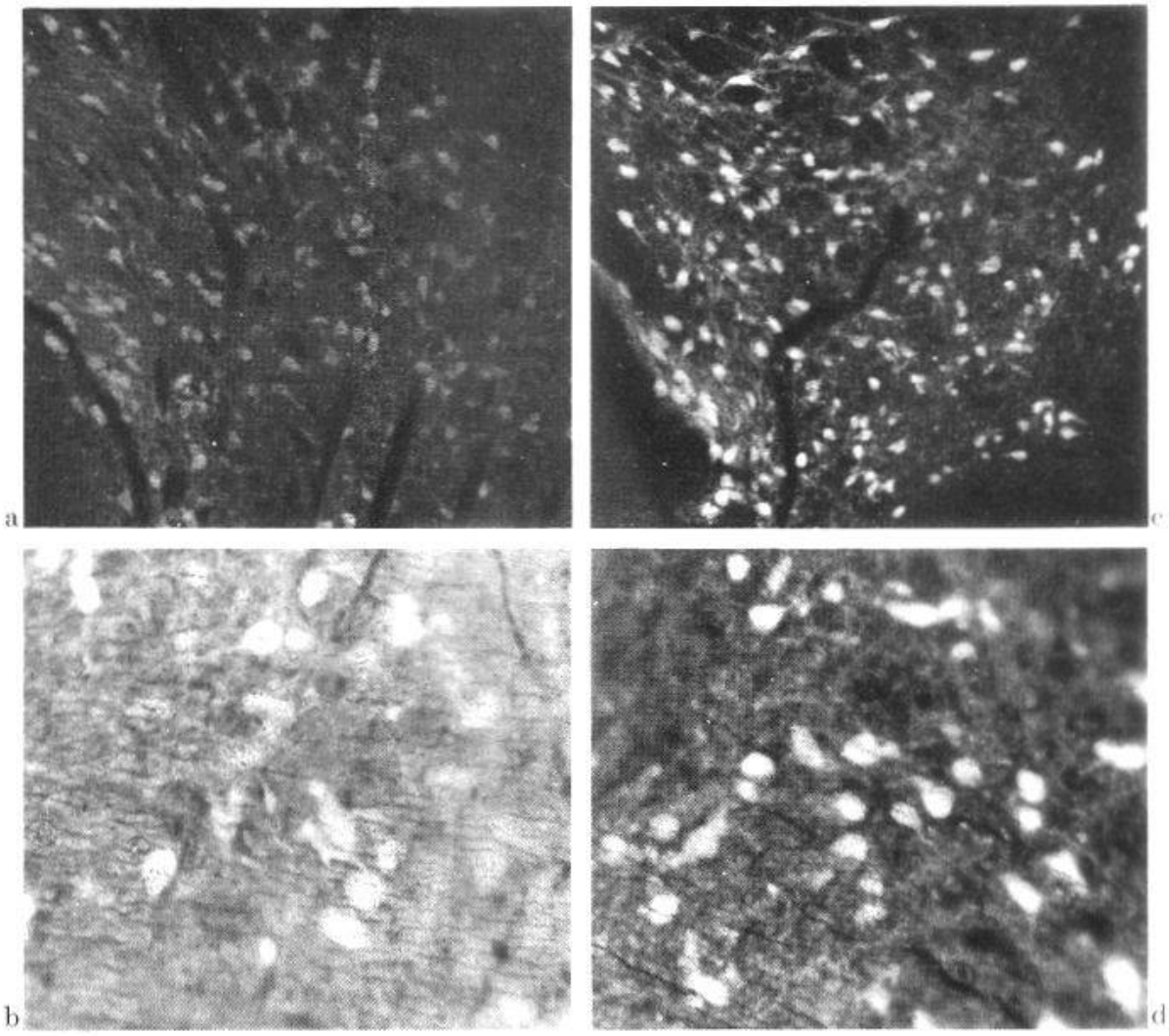


Fig. 4. Groupe neuronal mésencéphalique A10 de rat. – a) 120 min après Nialamid + L-Dopa (×120). – b) Idem (×300): fluorescence verte péricaryonique et extraneuronale. – c) 120 min après Nialamid + chlorpromazine + L-Dopa (×120). – d) Idem (×300): augmentation de la fluorescence péricaryonique.

Tableau 3

Effets de la DMI et de la chlorpromazine chez des rats ayant reçu Réserpine + Nialamid + L-Dopa.

	Réserpine + Nialamid + L-Dopa (120 min)	Réserpine + Nialamid + L-Dopa + DMI	Réserpine + Nialamid + L-Dopa + chlorpromazine
Capillaires	(+)	+	+
Locus niger:			
Fluorescence péricaryonique	+	+++	+++
Fluorescence interneuronale	+	(+)	(+)
Striatum	(+)	+	+
Locus coeruleus:			
Fluorescence péricaryonique	+	+	++
Fluorescence interneuronale	(+)	(+)	(+)
Granulations hypothalamiques et corticales	(+)	(+)	+

Tableau 4
Effets de la DMI et de la chlorpromazine chez des rats ayant reçu de la Réserpine + Nialamid.

	Réserpine	Réserpine + Nialamid	Réserpine + Nialamid + DMI	Réserpine + Nialamid + chlorpromazine
Locus niger:				
Fluorescence péricaryonique	(+)	+	+	+
Fluorescence extraneuronale	—	—	—	—
Striatum	—	—	—	—
Locus coeruleus:				
Fluorescence péricaryonique	(+)	+	+	+
Fluorescence extraneuronale	—	—	—	—
Granulations hypothalamiques et corticales	—	—	—	—

Au niveau des péricaryons des neurones à DA vidangés par la Réserpine, la légère recharge provoquée par l'IMAO seul (DA endogène) n'est pas influencée par la DMI (Tab. 4).

La chlorpromazine (5 mg/kg) introduite dans ces modèles a des effets semblables à ceux de la DMI, mais plus intenses.

e) *Après αMPT* on assiste à une forte baisse de la fluorescence du locus niger, du locus coeruleus et du striatum, tandis que la fluorescence des granulations NA n'est que légèrement diminuée. Sur ce modèle, le DMI et la chlorpromazine n'ont pas d'effet sur la fluorescence des granulations et péricaryons à NA, ni sur les terminaisons striatales à DA; *elles augmentent, par contre, légèrement la fluorescence péricaryonique du locus niger* (DA endogène).

Comme on pouvait l'attendre, le prétraitement par l'αMPT n'empêche pas la DMI et la chlorpromazine de provoquer l'effet sus-décrit sur les capillaires et sur les péricaryons nigériens après L-Dopa seule et Nialamid + L-Dopa.

f) *L'administration intraventriculaire de L-Dopa* chez le rat prétraité ou non par l'IMAO provoque une fluorescence verte des capillaires autour du système ventriculaire et une augmentation de la fluorescence verte des péricaryons à DA [19]. Ces phénomènes sont accentués par la DMI et la chlorpromazine.

Discussion

La DMI et la chlorpromazine activent l'accumulation péricaryonique de DA formée à partir de L-Dopa exogène par les neurones à DA du mésencé-

phale. Le prétraitement à l'αMPT semble montrer qu'ils agissent dans le même sens sur la L-Dopa endogène.

Parmi les diverses hypothèses pour expliquer ce phénomène:

- Il est difficile d'admettre qu'il s'agit d'une rétroaction neuronale, puisque le même phénomène est observé au niveau des cellules endothéliales des capillaires cérébraux.
- Nous pouvons exclure une interférence avec la MAO et la COMT, en tout cas pour la DMI [38, 45].
- Il est difficile d'admettre une action sur la synthèse de DA à partir de la L-Dopa, car la décarboxylation ne constitue pas une étape limitante.
- Il faut, probablement, écarter aussi l'hypothèse d'une augmentation de l'absorption par les membranes péricaryoniques et endothéliales de DA synthétisée en dehors de ces structures; il a, en effet, été démontré [32] chez le rat prétraité par DMI que l'absorption de la DA, administrée i.c.v., par les péricaryons à DA est normale et qu'elle est un peu diminuée au niveau des cellules des parois capillaires.

S'agit-il d'une action *diminuant l'efflux cellulaire* à travers la membrane réserpino-résistante, de la DA synthétisée dans les cellules endothéliales et dans les péricaryons mésencéphaliques? Elle rendrait compte de l'augmentation et prolongation de la fluorescence intracellulaire et de la diminution de la fluorescence interneuronale.

Cette hypothèse serait compatible avec l'augmentation tardive de la fluorescence striatale, si l'on tient compte de la distance entre locus niger et striatum chez le rat et la vitesse du flux axonal des granules à CA [23]. Elle trouverait peut-être une signification pharmacologique dans l'action thérapeutique des tricycliques sur la maladie de Parkinson.

Résumé

La chlorpromazine et la désipramine, outre leurs effets bien connus sur les récepteurs synaptiques, le recyclage présynaptique, la synthèse et le «turnover» des monoamines, semblent aussi intervenir dans le métabolisme de la L-Dopa exogène.

Nous avons démontré par la méthode d'histofluorescence que la désipramine et la chlorpromazine augmentent l'accumulation de dopamine formée à partir de la L-Dopa exogène dans les cellules endothéliales des parois capillaires et les péricaryons à dopamine du mésencéphale.

Pour expliquer ce phénomène, après avoir écarté, selon toute probabilité, les possibilités telles que la rétroaction neuronale, l'interférence avec la synthèse ou le catabolisme et l'augmentation d'absorption de dopamine, nous avons retenu l'hypothèse d'une diminution de l'efflux cellulaire de la dopamine synthétisée dans l'endothélium cérébral et les péricaryons mésencéphaliques.

Cette hypothèse rendrait compte de l'augmentation de la fluorescence intracellulaire avec diminution de la fluorescence interneuronale; elle serait

compatible avec l'augmentation tardive de la fluorescence striatale et trouverait, peut-être, une signification pharmacologique dans l'action thérapeutique des tricycliques sur la maladie de Parkinson.

Zusammenfassung

Chlorpromazin und Desipramin wirken nicht nur auf synaptische Rezeptoren, die Wiederaufnahme, Synthese und den Umsatz von Monoaminen, sondern sie scheinen auch den Metabolismus des exogenen L-Dopa zu beeinflussen.

Wir zeigen mit Hilfe der Methode der Histofluoreszenz, dass Desipramin und Chlorpromazin zur Anreicherung von exogenem L-Dopa in den Endothelzellen der Hirnkapillaren und in den Zellkörpern der mesenzephalen Dopaminzellen führen.

Offenbar kommt dieser Effekt weder durch eine neuronale Rückwirkung noch durch die Interferenz mit Synthese, Abbau oder Aufnahme des Dopamins zustande. Wahrscheinlicher ist die Hypothese einer verminderten Abgabe des synthetisierten Dopamins aus den zerebralen Endothelzellen und aus den mesenzephalen Zellkörpern.

Diese Hypothese würde die Vermehrung der intrazellulären Fluoreszenz und die Verminderung der interneuronalen Fluoreszenz erklären und wäre ausserdem vereinbar mit einer protrahierten Vermehrung der striatalen Fluoreszenz und könnte vielleicht die therapeutische Wirkung der trizyklischen Psychopharmaka beim Morbus Parkinson erklären.

Riassunto

La clorpromazina e la desipramina, a parte i loro effetti ben conosciuti sui ricettori sinattici, sulla ripresa nel ciclo presinattico, sulla sintesi ed il «turnover» delle monoamine, sembrano pure intervenire nel metabolismo della L-Dopa esogena. Con il metodo della istofluorescenza abbiamo potuto dimostrare che la Desipramina e la clorpromazina aumentano l'accumulazione di dopamina prodotta a partire dalla L-Dopa esogena nelle cellule endoteliali delle pareti capillari ed nei pericaryon produttori di dopamina del mesencefalo.

Per spiegare questo fenomeno, dopo aver eliminato secondo ogni probabilità delle possibilità quali la retroazione a livello dei neuroni, l'interferenza con la sintesi o il catabolismo e l'aumento dell'assorbimento di dopamina, abbiamo ritenuto l'ipotesi di una diminuzione dell'efflusso cellulare della dopamina sintetizzata nell'endotelio cerebrale ed i pericaryon mesencefalici.

Questa ipotesi spiegherebbe l'aumento della fluorescenza intracellulare con diminuzione della fluorescenza interneuronica, sarebbe compatibile con l'aumento tardivo della fluorescenza delle strutture striate e troverebbe forse un significato farmacologico nell'azione terapeutica dei composti triciclidi nella malattia di Parkinson.

Summary

Chlorpromazine and desipramine, apart from their known effects on the synaptic receptors, the presynaptic reuptake, the synthesis and the turnover of monoamines, appear also to interfere in the metabolism of exogenous L-Dopa.

We have demonstrated by the method of histo-fluorescence that desipramine and chlorpromazine increase the accumulation of dopamine formed by the exogenous L-Dopa in the endothelial cells of the capillary walls and the dopaminic pericaryons of the mesencephalon.

To explain this phenomenon, avoiding in all probability possibilities such as neuronal retroaction, interference with the synthesis or catabolism, and the increase in absorption of dopamine, we propose the hypothesis of a diminution of cellular efflux of dopamine synthesised in the cerebral endothelium and the mesencephalic pericaryons.

This hypothesis takes account of the increase of intracellular fluorescence with diminution of interneuronal fluorescence; it is compatible with the late increase of striatal fluorescence, and may have a pharmacological significance in the therapeutic action of tricyclics in Parkinson's disease.

1. Alpers H. S. et Himwich H. E.: The effects of chronic imipramine administration on rat brain levels of serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid, norepinephrine and dopamine. J. Pharmacol. exp. Ther. *180*, 531–538 (1972).
2. Anden N.-E., Carlsson, A. et Haggendal J.: Adrenergic mechanisms. Ann. Rev. Pharmacol. *9*, 119–134 (1969).
3. Anden N.-E., Corrodi H. et Fuxe K.: Effect of neuroleptic drugs on central catecholamine turnover assessed using tyrosine and dopamine-β-hydroxylase inhibitors. J. Pharm. Pharmacol. *24*, 177–182 (1972).
4. Anden N.-E., Dahlström A., Fuxe K. et Hökfelt T.: The effect of haloperidol and chlorpromazine on the amine levels of central monoamine neurons. Acta physiol. scand. *68*, 419–420 (1966).
5. Axelrod J., Whitby L. G. et Hertting G.: Effect of psychotropic drugs on the uptake of H_3-norepinephrine by tissues. Science *133*, 383–384 (1961).
6. Bartholini G., Da Prada M. et Pletscher A.: Decrease of cerebral 5-hydroxytryptamine by 3-4 dihydroxyphenylalanine after inhibition of extracerebral decarboxylase. J. Pharm. Pharmacol. *20*, 228–229 (1968).
7. Benesova O. et Trinerova I.: The effects of psychotropic drugs on the cholinergic and adrenergic system. Int. J. Neuropharmacol. *3*, 473–478 (1964).
8. Bertler A., Falck B., Owman C. et Rosengren E.: The localization of monoaminergic blood-brain barrier mechanisms. Pharmacol. Rev. *18*, 369–385 (1966).
9. Bickel M. H. et Brodie B. B.: Structure and antidepressant activity of imipramine analogues. Int. J. Neuropharmacol. *3*, 611–621 (1964).
10. Blackwell B., Lipkin J. O., Meyer J. H., Kuzma R. et Boulter W. V.: Dose responses and relationships between anticholinergic activity and mood with tricyclic antidepressants. Psychopharmacologia (Berl.) *25*, 205–217 (1972).
11. Bruinvels J.: Inhibition of the biosynthesis of 5-hydroxytryptamine in rat brain by imipramine. Europ. J. Pharmacol. *20*, 231–237 (1972).
12. Carlsson A.: Effects of drugs on uptake and release of catecholamines, in: Bayer Symposium II (Schümann et Kroneberg, éd.), p. 223–230. Springer-Verlag, Berlin 1970.

13. Carlsson A., Corrodi H., Fuxe K. et Hökfelt T.: Effect of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl-α-ethyl-meta-tyramine. Europ. J. Pharmacol. *5*, 357–366 (1969).
14. Carlsson A., Corrodi H., Fuxe K. et Hökfelt T.: Effects of some antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain catecholamine stores caused by 4,α-dimethyl-metatyramine. Europ. J. Pharmacol. *5*, 367–373 (1969).
15. Carlsson A., Fuxe K., Hamberger B. et Lindqvist M.: Biochemical and histochemical studies on the effects of imipramine-like drugs and (+)-amphetamine on central and peripheral catecholamine neurons. Acta physiol. scand. *67*, 481–497 (1966).
16. Constantinidis J.: Monoamines et syndromes choréiques. Rev. neurol. *127*, 65–77 (1972).
17. Constantinidis J., Bartholini G., Geissbuhler F. et Tissot R.: La barrière capillaire enzymatique pour la Dopa au niveau de quelques noyaux du tronc cérébral du rat. Experientia (Basel) *26*, 381–382 (1970).
18. Constantinidis J., Bartholini G., Tissot R. et Pletscher A.: Elektive Anreicherung von Dopamin im Parenchym des Rattenhirns. Helv. physiol. pharmacol. Acta *25*, 411–413 (1967).
19. Constantinidis J., Gaillard J. M., Geissbühler F. et Tissot R.: Passage into the rat brain of Dopa and dopamine injected into the lateral ventricle. Brit. J. Pharmacol. *43*, 32–38 (1971).
20 Corrodi H.: The effect of different neuroleptic drugs on the monoamine neurons of the rat brain, in: Bayer Symposium II (Schümann et Kroneberg, éd.), p. 252–255. Springer-Verlag, Berlin 1970.
21. Corrodi H. et Fuxe K.: The effect of imipramine on central monoamine neurons. J. Pharm. Pharmacol. *20*, 230–231 (1968).
22. Corrodi H., Fuxe K. et Hökfelt T.: The effect of some psychoactive drugs on central monoamine neurons. Europ. J. Pharmacol. *1*, 363–368 (1967).
23. Dahlström A.: The effects of drugs on axonal transport of amine storage granules, in: Bayer Symposium II (Schümann et Kroneberg, éd.,) p. 20–36. Springer-Verlag, Berlin 1970.
24. Da Prada M. et Pletscher A.: On the mechanism of chlorpromazine-induced changes of cerebral homovanillic acid levels. J. Pharm. Pharmacol. *18*, 628–630 (1966).
25. Domino E. F. et Wilson A. E.: Psychotropic drug influences on brain acetylcholine utilization. Psychopharmacologia (Berl.) *25*, 291–298 (1972).
26. Dorris R. L. et Shore P. A.: Amine uptake and storage mechanisms in the corpus striatum of rat and rabbit. J. Pharmacol. exp. Ther. *179*, 15–19 (1971).
27. Everett G. M.: The dopa response potentiation test and its use in screening for antidepressant drugs, in: Antidepressant drugs (Garattini et Dukes, éd.), p. 164. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1967.
28. Falck B., Hillarp N. A., Thieme G. et Torp A.: Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. J. Histochem. Cytochem. *10*, 348–354 (1962).
29. Friedmann E. et Gershon S.: L-Dopa and imipramine: biochemical and behavioral interaction. Europ. J. Pharmacol. *18*, 183–188 (1972).
30. Frisk-Holmberg M.: Inhibition of the uptake of biogenic amines into mast cells by tricyclic psychoactive drugs. Acta physiol. scand. *85*, 446–454 (1972).
31. Frisk-Holmberg M.: Drug induced changes in the release and uptake of biogenic amines. Acta physiol. scand. *85*, Suppl. 376, 1–36 (1972).
32. Fuxe K. et Ungerstedt U.: Histochemical studies on the effect of (+)-amphetamine, drugs of the imipramine group on central catecholamine and 5-hydroxytryptamine neurons after intraventricular injection of catecholamines and 5-hydroxytryptamine. Europ. J. Pharmacol. *4*, 135–144 (1968).
33. Gaillard J. M., Friedli P. et Tissot R.: Effet de la L-Dopa à fortes doses sur l'activité électrique cérébrale du lapin (interaction avec le métabolisme de la 5-HT). Arch. int. Pharmacodyn. *202*, 342–352 (1973).

34. Garattini S., Bonaccorsi A., Jori A. et Samanin R.: Monoamines et effets pharmacologiques des drogues antidépressives à structure tricyclique. Rev. neurol. *127*, 265–292 (1972).
35. Garattini S., Giachetti A., Jori A., Pieri L. et Valzelli L.: Effect of imipramine, amitriptyline and their monomethyl derivatives on reserpine activity. J. Pharm. Pharmacol. *14*, 509–514 (1962).
36. Garattini S. et Jori A.: Interactions between imipramine-like drugs and reserpine on body temperature, in: Antidepressant drugs (Garattini et Dukes, éd.), p. 179–193. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1967.
37. Gauthier G., Ajuriaguerra J. de, Simona B., Constantinidis J., Eisenring J. J., Krassoievitch M., Yanniotis G. et Tissot R.: Thérapeutique du syndrome parkinsonien par la L-Dopa associée à des inhibiteurs de la décarboxylase. Rev. neurol. *123*, 297–319 (1970).
38. Glowinski J.: Metabolism of catecholamines in brain and antidepressant drugs, in: Antidepressant drugs (Garattini et Dukes, éd.), p. 44–50. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1967.
39. Glowinski J. et Axelrod J.: Inhibition of uptake of tritiated noradrenaline in the intact brain by imipramine and structurally related compounds. Nature (Lond.) *204*, 1318–1319 (1964).
40. Glowinski J., Axelrod J. et Iversen L. L.: Regional studies of catecholamines in the rat brain IV. Effect of drugs on the disposition and metabolism of H3-norepinephrine and H3-dopamine. J. Pharmacol. exp. Ther. *153*, 30–41 (1966).
41. Halaris E. A., Lovell R. A. et Freedman D. X.: Effect of chlorimipramine on the metabolism of 5-hydroxytryptamine in the rat brain. Biochem. Pharmacol. *22*, 2200–2202 (1973).
42. Hertting G., Axelrod J., Kopin I. J. et Whitby L. G.: Lack of uptake of catecholamines after chronic denervation of sympathetic nerves. Nature (Lond.) *189*, 66 (1961).
43. Jori A. et Bernardi D.: Importance of catecholamines for the interaction between reserpine and desipramine on body temperature in rats. Pharmacology (Basel) *4*, 235–241 (1970).
44. Julou L., Scatton B. et al.: Résultats non publiés en communication personnelle (1973).
45. Kivalo E., Rinne U. K. et Karinkanta H.: The effect of imipramine on the 5-hydroxytryptamine content and monoamine oxydase activity of the rat brain and on the excretion of 5-hydroxyindole acetic acid. J. Neurochem. *8*, 105–108 (1961).
46. Kuhar M. J., Roth R. H. et Aghajanian G. K.: Synaptosomes from forebrains of rats with midbrain raphe lesions: selective reduction of serotonin uptake. J. Pharmacol. exp. Ther. *181*, 36–45 (1972).
47. Lidbrink P., Jonsson G. et Fuxe K.: The effect of imipramine-like drugs and antihistamine drugs on uptake mechanisms in the cerebral noradrenaline and 5-hydroxytryptamine neurons. Int. J. Neuropharmacol. *10*, 521–536 (1971).
48. Matussek N. et Rüther E.: Wirkungsmechanismus der Reserpinumkehr mit Desmethylimipramin. Med. exp. (Basel) *12*, 217–225 (1965).
49. Meek J. et Werdinius B.: 5-Hydroxytryptamine turnover decreased by the antidepressant drug chlorimipramine. J. Pharm. Pharmacol. *22*, 141–143 (1970).
50. Neff N. H. et Costa E.: Effect of tricyclic antidepressants and chlorpromazine on brain catecholamine synthesis, in: Antidepressant drugs (Garattini et Dukes, éd.), p. 28–34. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1967.
51. Pletscher A., Bartholini G. et Da Prada M.: Influence of drugs on monoamines in the basal ganglia, in: Monoamines, noyaux gris centraux et Syndrome de Parkinson (de Ajuriaguerra et Gauthier, éd.), Vol. 1, p. 73–84. Georg & Cie, Genève/Masson & Cie, Paris 1971.
52. Pletscher A. et Gey K. F.: Action of imipramine and amitriptyline on cerebral monoamines as compared with chlorpromazine. Med. exp. (Basel) *6*, 165–168 (1962).

53. Rathbun R. C. et Slater I. H.: Amitriptyline and nortriptyline as antagonists of central and peripheral cholinergic activation. Psychopharmacologia (Berl.) *4*, 114–125 (1963).
54. Ross S. B. et Renyi A. L.: Inhibition of the uptake of tritiated catecholamines by antidepressant and related agents. Europ. J. Pharmacol. *2*, 181–186 (1967).
55. Ross S. B. et Renyi A. L.: Inhibition of the uptake of tritiated 5-hydroxytryptamine in brain tissue. Europ. J. Pharmacol. *7*, 270–277 (1969).
56. Ross S. B., Renyi A. L. et Ögren S.-O.: A comparison of the inhibitory activities of ipri-indole and imipramine on the uptake of 5-hydroxytryptamine and noradrenaline in brain slices. Life Sci. (I) *10*, 1267–1277 (1971).
57. Ross S. B., Renyi A. L. et Ögren S.-O.: Inhibition of the uptake of noradrenaline and 5-hydroxytryptamine by chlorphentermine and chlorimipramine. Europ. J. Pharmacol. *17*, 107–112 (1972).
58. Samanin R., Ghezzi D. et Garattini S.: Effect of imipramine on the release of serotonin in midbrain raphe stimulated rat. Europ. J. Pharmacol. *20*, 281–283 (1972).
59. Scheel-Krüger J.: Studies on the accumulation of O-methylated Dopamine and noradrenaline in the rat brain following various neuroleptics, thymoleptics and aceperone. Arch. int Pharmacodyn. *195*, 372–378 (1972).
60. Schildkraut J. J., Winokur A. et Applegate C. W.: Norepinephrine turnover and metabolism in rat brain after long-term administration of imipramine. Science *168*, 867–869 (1970).
61. Schildkraut J. J., Winokur A., Draskoczy P. R. et Hensle J. H.: Changes in norepinephrine turnover in rat brain during chronic administration of imipramine and protriptyline: a possible explanation for the delay in onset of clinical antidepressant effects. Amer. J. Psychiat. *127*, 1032–1039 (1971).
62. Segawa T. et Fujisawa T.: Influences of intraventricularly administered 5-hydroxytryptamine on normal and amine-depleted rabbit: subcellular distribution of 5-hydroxytryptamine in the brain stem and animal behaviour. Biochem. Pharmacol. *21*, 1357–1367 (1972).
63. Sigg E. B., Soffer L. et Gyermek L.: Influence of imipramine and related psychoactive agents on the effects of 5-hydroxytryptamine and catecholamines in the cat nictitating membrane. J. Pharmacol. exp. Ther. *142*, 13–20 (1963).
64. Sigwald J. et Raymondeaud C.: Les mouvements anormaux observés au cours du traitement de la maladie de Parkinson par la L-Dopa. Rev. neurol. *122*, 103–112 (1970).
65. Sulser F., Bickel M. H. et Brodie B. B.: The action of desmethylimipramine in counteracting sedation and cholinergic effects of reserpine-like drugs. J. Pharmacol. exp. Ther. *144*, 321–330 (1964).
66. Sulser F., Watts J. et Brodie B. B.: On the mechanism of antidepressant action of imipramine-like drugs. Ann. N.Y. Acad. Sci. *96*, 279–286 (1962).
67. Tuck D., Hamberger B. et Sjöqvist F.: Drug interactions: effect of chlorpromazine on the uptake of monoamines into adrenergic neurons in man. Lancet *7775*, 492 (1972).
68. Yates C. M., Todrick A. et Tait A. C.: Effect of imipramine and some analogues on the uptake of 5-hydroxytryptamine by human blood platelets in vitro. J. Pharm. Pharmacol. *16*, 460–463 (1964).

Adresse de l'auteur: Dr J. Constantinidis, p.-d., Clinique psychiatrique universitaire de Genève, CH-1225 Chêne-Bourg.