

Katedra i Zakład Farmakologii. Wydział Lekarski. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: doc. dr med. Zdzisław Kleinrok

Zdzisław BORZEŃKI i Zdzisław KLEINROK

**Wpływ haloperidolu na poziom 5-hydroksytryptaminy oraz kwasu
5-hydroksyindolooctowego w mózgu szczurów poddanych działaniu
p-chlorofenyloalaniny**

Влияние галоперидола на уровень серотонина и 5-гидроксииндолауксусной кислоты
в мозгу крыс, подвергнутых действию парахлорфенилаланина

The Influence of Haloperidol on the Level of 5-hydroxytryptamine (5-HT) and
5-hydroxyindoleacetic Acid (5-HIAA) in the Rat's Brain Treated with
p-chlorophenylalanine (p-CPA)

Do najsilniej działających leków neuroleptycznych należą pochodne butyrofenonu, wśród których czołowe miejsce zajmuje haloperidol. Mechanizm neuroleptycznego działania haloperidolu związany jest z jego blokującym wpływem na ośrodkowe receptory adrenergiczne (2, 3, 6), a zwłaszcza na receptory dopaminergiczne prążkowie (4, 8). Należy tu podkreślić, że małe dawki haloperidolu wywierają u zwierząt doświadczalnych działanie pobudzające (1), podczas gdy dawki duże działają zdecydowanie neuroleptycznie. W poprzednich pracach (5, 11) wykazaliśmy, że pochodne butyrofenonu nie wywierają istotnego wpływu na poziom 5-hydroksytryptaminy (5-HT) oraz kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) w mózgu szczurów, natomiast nasilają wyraźnie podwyższający wpływ nialamidu na poziom 5-HT. Celem niniejszej pracy jest zbadanie wpływu inhibitora hydroksylazy tryptofanowej, tj. p-chlorofenyloalaniny (p-CPA) stosowanej oddzielnie lub łącznie z haloperidolem na poziom 5-HT oraz kwasu 5-hydroksyindolooctowego w mózgu szczurów.

MATERIAŁ I METODYKA

Doświadczenia przeprowadzono na 135 białych szczurach szczepu Wistar, obojga płci, o ciężarze ciała wahających się w granicach 120—170 g. Zwierzęta podzielono na grupy po 5 szczurów w każdej. Haloperidol stosowano w dawkach 1, 2, 3, 4 lub 5 mg/kg, a p-CPA w zawieszynie olejowej w dawce 300 mg/kg. Obydwa leki podawano dootrzewnowo, a zwierzęta grup kontrolnych otrzymywały iniekcje takich samych objętości samego rozpuszczalnika. W godzinę po podaniu haloperidolu oraz

6, 12 lub 24 godziny po podaniu p-CPA zwierzęta zabijano przez dyslokację rżnięcia, wyjmowano mózg i po zhomogenizowaniu w szklanym homogenizatorze oznaczano w nim poziom 5-HT oraz 5-HIAA metodą Curzona i Greena (7). Uzyskane wyniki zestawiono w postaci średnich w tabelach i opracowano statystycznie posługując się t-testem Studenta.

WYNIKI

Haloperidol stosowany we wzrastających dawkach od 1 do 5 mg/kg powoduje obniżenie poziomu 5-HT oraz podwyższenie poziomu 5-HIAA w mózgu szczura (tab. 1). Zastosowana dootrzewnowo p-CPA powoduje wyraźne obniżenie poziomu 5-HT, oznaczonej po 6, 12 i 24 godz. od chwili jej podania, przy czym obserwowane obniżenie poziomu 5-HT jest proporcjonalne do czasu (tab. 2). Równoczesne zastosowanie haloperidolu w dawkach od 1 do 5 mg/kg powoduje zwiększenie efektu działania p-CPA na poziom 5-HT w mózgu (tab. 2). Łączne zastosowanie p-CPA i haloperidolu, a zwłaszcza samego p-CPA powoduje bardzo znaczne praktycznie stosowaną metodą nieoznaczalne obniżenie poziomu 5-HIAA.

Tab. 1. Wpływ różnych dawek haloperidolu na poziom 5-hydroksytryptaminy i kwasu 5-hydroksyindolooctowego w mózgu szczurów
Influence of various doses of haloperidol on the level of 5-HT and 5-HIAA in the rat's brain

Grupa Group	Liczba zwierząt w grupie Number of animals in a group	Stosowano w mg/kg Administration in mg/kg	Poziom w mózgu w mg/g świeżej tkanki Brain level in $\mu\text{g/g}$ of wet tissue	
			5-hydroksy- tryptamina $\bar{x} \pm F$	kwas 5-hydroksyindolo- octowy $\bar{x} \pm F$
K	5	placebo	0,87 \pm 0,045	0,34 \pm 0,037
D ₁	5	haloperidol 1	0,70 \pm 0,051 p < 0,05	0,44 \pm 0,126 p < 0,5
D ₂	5	haloperidol 2	0,72 \pm 0,018 p < 0,02	0,33 \pm 0,072 p < 0,9
D ₃	5	haloperidol 3	0,63 \pm 0,034 p < 0,01	1,18 \pm 0,214 p < 0,01
D ₄	5	haloperidol 4	0,70 \pm 0,033 p < 0,02	0,93 \pm 0,297 p < 0,1
D ₅	5	haloperidol 5	0,68 \pm 0,021 p < 0,01	0,90 \pm 0,030 p < 0,001

p = K: D₁, D₂, D₃, D₄, D₅.

Tab. 2. Wpływ różnych dawek haloperidolu na poziom 5-hydroksytryptaminy w mózgu szczurów poddanych działaniu p-chlorofenyloalaniny
 Influence of various doses of haloperidol on the level of 5-hydroxytryptamine in the brain of a rat treated with p-chlorophenylalanine

Grupa Group	Liczba zwierząt w grupie Number of animals in a group	Stosowano w mg/kg Administration in mg/kg	Poziom 5-hydroksytryptaminy w mózgu wyrażony w procentach grupy kontrolnej po podaniu p-CPA w czasie Level 5-hydroxytryptamine expressed in percent of control group p-CPA		
			6 godz.	12 godz.	24 godz.
			$\bar{x} \pm SE$	$\bar{x} \pm SE$	$\bar{x} \pm SE$
K	5	placebo	100 \pm 4,3	100 \pm 4,2	100 \pm 4,2
Da	5	p-CPA-300	68,1 \pm 4,4 p < 0,001	51,3 \pm 4,2 p < 0,001	35,7 \pm 1,4 p < 0,001
D ₁	5	p-CPA-300 haloperidol-1	48,0 \pm 2,2 p < 0,001	50,0 \pm 1,4 p < 0,7	31,4 \pm 1,4 p < 0,05
D ₂	5	p-CPA-300 haloperidol-2	43,4 \pm 4,3 p < 0,001	48,5 \pm 1,4 p < 0,5	25,7 \pm 1,4 p < 0,001
D ₃	5	p-CPA-300 haloperidol-3	50,0 \pm 2,2 p < 0,001	42,8 \pm 4,3 p < 0,1	28,5 \pm 1,4 p < 0,05
D ₄	5	p-CPA-300 haloperidol-4	54,3 \pm 4,3 p < 0,05	41,3 \pm 1,4 p < 0,05	24,2 \pm 2,8 p < 0,05
D ₅	5	p-CPA-300 haloperidol-5	45,6 \pm 4,3 p < 0,001	32,8 \pm 2,8 p < 0,01	22,8 \pm 1,4 p < 0,01

P = K: Da.

P₁ = Da: D₁, D₂, D₃, D₄, D₅.

DYSKUSJA

Biochemiczne i farmakologiczne doświadczenia z haloperidolem wykazują jego blokujące działanie na receptory dopaminowe znajdujące się w największym skupieniu w *corpus striatum*. Wiele jest danych na to, że stereotypia u szczurów wywoływana przez amfetaminę może być zniesiona przez haloperidol, co wskazuje że związki te mogą działać przez ten sam mechanizm. W zależności od stosowanych dawek haloperidolu obserwuje się różne działania na zachowanie się zwierząt, po małych (0,01—0,03 mg/kg) obserwuje się pobudzenie, po większych (0,1—1 mg/kg) — uspokojenie z wystąpieniem katalepsji (9, 14). Pobieranie tlenu przez

tkankę mózgową w obecności pochodnych butyrofenonu jest wyraźnie zmniejszone (10, 13). p-CPA — lek, który wpływa na syntezę 5-HT poprzez hamowanie hydroksylazy tryptofanowej (12, 15) daje dodatkowe możliwości prześledzenia współdziałania haloperidolu z p-CPA. Wyniki naszych doświadczeń wskazują na możliwość istnienia takiego współdziałania. Zastosowana przez nas dawka p-CPA obniża poziom endogennej 5-HT po 6, 12 i 24 godz. odpowiednio o 32% (tab. 2). Łączne zastosowanie p-CPA i haloperidolu we wspomnianych już dawkach, powoduje zwiększenie obniżenia poziomu 5-HT w zależności od dawki haloperidolu, np. po dawce 5 mg/kg obserwuje się o wiele niższe wartości 5-HT w porównaniu do poziomu po samej p-CPA.

Uzyskane wyniki wskazują na współdziałanie p-CPA i haloperidolu dotyczące ich wpływu na poziom 5-HT w mózgu. Mechanizm tego działania może być związany z wpływem obu zastosowanych środków na aktywność hydroksylazy tryptofanowej. Z drugiej strony na podstawie uzyskanych wyników wpływu haloperidolu również na transport 5-HIAA przez błonę komórkową, przy równoczesnym przyspieszeniu przemiany 5-HT. Powodować to może stwierdzone przez nas obniżenie poziomu 5-HT oraz podwyższenie poziomu 5-HIAA. Potwierdzeniem tego są wyniki uzyskane przez Falck a i wsp. (8), którzy sugerują że haloperidol utrudnia transport przez błonę komórkową.

PIŚMIENNICTWO

1. Ahlenius S., Engel J.: *J. Pharm. Pharmac.* **23**, 301—302, 1971.
2. Anden N. E., Dahlstrom A., Fuxe K., Hokfelt T.: *Acta Physiol. Scand.* **68**, 419—420, 1966.
3. Anden N. R.: *Ann. Med. Exp. Fenn.*: **46**, 361—366, 1968.
4. Ban T. A.: *Curn. Therap. Res.* **11**, 284—289, 1969.
5. Borzęcki Z., Kleinrok Z., Miynarczyk-Góral W.: *Annales Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin. Sec. D*, **25**, 481—485, 1970.
6. Corrodi H., Fuxe K., Kokfelt T.: *Life Science* **6**, 767—774, 1967.
7. Curzon G., Green A. R.: *Br. J. Pharmacol.* **39**, 653—655, 1970.
8. Falck B., Nordgren L., Rosengren E.: *Int. J. Neuropharm.* **8**, 631—634, 1969.
9. Fog R., Randrup A., Pakkenberg A.: *Psychopharmacologia* **19**, 224—230, 1971.
10. Gatti G., Michalek H., Pocchiari F.: *Ann. Ist. Super. Sanita* **2**, 277—286, 1966.
11. Kleinrok Z., Borzęcki Z.: *Dissert. Pharm. Pharmacol.* **22**, 377—381, 1970.
12. Koe B. K., Weisman A.: *J. Pharmac. Exp. Ther.* **154**, 499—510, 1966.
13. Michalek H.: *Biochem. J.* **110**, 237—241, 1968.
14. Monti M. H.: *Psychopharmacologia* **12**, 34—43, 1967.
15. Sheard M. H.: *Brain Res.* **15**, 524—528, 1969.

РЕЗЮМЕ

Галоперидол, применяемый внутривентриально (в/б) в дозах 1—5 мг/кг, вызывает понижение уровня серотонина и повышение уровня 5-гидроксииндолауксусной кислоты в мозгу крыс. Парахлорфенилаланин, применяемый в/б в дозах 300 мг/кг, понижает уровень серотонина в мозгу крыс на 32% после 6 часов, на 48% после 12 часов и на 64% после 24 часов. Применение парахлорфенилаланина вместе с галоперидолом вызывает усиление понижающего влияния парахлорфенилаланина на уровень серотонина в мозгу.

Проведенные исследования показали, что галоперидол может влиять на активность гидроксилазы триптофана, а также на проницаемость клеточных мембран для определяемых соединений.

SUMMARY

Haloperidol administered intraperitoneally in doses 1—5 mg/kg causes a decrease in the 5-HT level and an increase in the 5-HIAA level in rats brains. p-CPA administered intraperitoneally in doses of 300 mg/kg decreases the level of 5-HT in rats brains in, 32% after 6 hours, 48% after 12 hours and in 64% after 24 hours. Joint administration of p-CPA and haloperidol causes an increase of the depressing influence of p-CPA on the 5-HT level in rats brains. Performed experiments indicate that haloperidol may influence the activity of tryptophane decarboxylase and the permeability of cell membrane for determined substances.

