

Arh. hig. rada, 18 (1967) 159

EFEKT SNIŽAVANJA I POVIŠAVANJA  
KATEHOLAMINA I SEROTONINA U  
CENTRALNOM NERVNOM SISTEMU I  
OSTALIM ORGANIMA NA PREŽIVLJAVANJE  
MISEVA ZATROVANIH ARMINOM

D. POTKONJAK, J. BORAS i P. STERN

*Farmakološki institut Medicinskog fakulteta, Sarajevo*

*(Primljeno 5. I 1967)*

Ispitano je kako neki biogeni amini utječu na toksičnost ireverzibilnog holinesteraznog otrova armina. Rezultati su pokazali da supstancije koje dovode do sniženja noradrenalina i dopamina bitno ne utječu na toksičnost armina, dok s druge strane njihovo povećanje dovodi do potenciranja toksičnosti. Supstancije koje snižuju ili povećavaju količinu serotonina u CNS povećavaju toksičnost armina. Diskutira se o značenju tih rezultata.

Danas se u neurofarmakološkoj i neurofiziološkoj literaturi intenzivno proučava efekat metabolizma biogenih amina, dopamina, noradrenalina i serotonina. Kako je poznato, njihovo je povišenje ili sniženje od bitnog značaja za neke neurološke bolesti (*Parkinson, Wilson*).<sup>1</sup> Čini se da je od još većeg značaja metabolizam tih amina za ponašanje životinja, a samim tim i za psihičke manifestacije bilo normalne ili patološke. Sjetimo se samo značenja LSD, harmina, meskalina, reserpina itd., od kojih neki služe kao modeli za izazivanje psihoza.

Metabolizam acetilholina je dobro proučen i na periferiji i u CNS-u i ima također presudno značenje u raznim neurološkim i psihičkim funkcijama.<sup>2</sup> Mi smo postavili sebi pitanje kako će utjecati povišenje ili sniženje kateholamina i serotonina na kliničku sliku i preživljavanje životinja koje su primile  $1 \times LD_{50}$  holinesteraznog otrova armina, za koji znamo da dobro prodire u CNS. Proučavali smo efekt upravo sa  $1 \times LD_{50}$  armina zato što nam je to osnovni model u našem dugogodišnjem radu pri pokušaju otkrivanja novih terapijskih supstancija.

Takvim eksperimentima je danas utoliko lakše prići jer imamo mogućnost da pomoću raznih farmakoloških zahvata selektivno povišimo te spomenute biogene amine: dopamin, noradrenalin i serotonin, ili da ih svakog zasebno snizimo. Smatrali smo da će biti zanimljivo vidjeti mijenja li se toksičnost armina ako stvorimo takvu situaciju.



## METODIKA

Za ispražnjenje dopamina neovisno od drugih biogenih amina upotrijebili smo alfa-metil-metatirozin.<sup>8</sup> Armin smo injicirali nakon 4 sata, jer je u to vrijeme, prema podacima *Udenfrienda* i surad., dopamin na najnižoj tački, dok je noradrenalin i serotonin, prema njihovim navodima u normalnim granicama. *Merrit* i sur. su našli da dekaboran ( $B_{10}H_{14}$ ) selektivno ispražnjava noradrenalin iz mozga miševa.<sup>4, 5</sup> Ovaj spoj u dozi od 15 mg izaziva, prema njima, u roku od 24 sata pad otprilike  $\frac{2}{3}$  noradrenalina, dok serotonin čak povisuje. Dopamin u početku nešto pada, ali nakon 24 sata njegove se vrijednosti vraćaju na normalu, dok je noradrenalin na najnižoj tački koja se može postići dekarboranom. *Fuller* je našao da DL-4-kloramfetamin selektivno ispražnjava serotonin iz mozga miševa.<sup>6, 7</sup> Prema *Fulleru*, 4 sata iza aplikacije serotonin je reduciran praktički za 90%. Za depleciju serotonina upotrijebili smo još jedan spoj, p-klor-fenilalanin.<sup>8</sup> Taj spoj apliciran 3 dana ranije, prema *Kennethu* i *Weismanu*, isto tako snizuje serotonin kao i 4-kloramfetamin, samo vraćanje na normalu traje mnogo dulje nego kod 4-kloramfetamina. Dopamin i serotonin povisivali smo u mozgu miševa davanjem njihovih prekursora L-DOPE ili 5-hidroksitriptofana ili prethodnim davanjem ipronijazida. Poznato je da se i reserpinom i tetrabenazinom može sniziti serotonin, ali dolazi do pada i dopamina i noradrenalina. Noradrenalin povisili smo davanjem pirogalola koji, prema *Croutu*, inhibira katehol-o-metil transferazu.<sup>9</sup> Tako tretirani miševi dobivali su  $1 \times LD_{50}$  armina (0,5 mg/kg sc). Vrijeme aplikacije vidi se iz tablice.

Tablica 1.

Red. br.	Supstancije	Doza mg/kg i. p.	Preživjeli – tretirani		Vrijeme aplikacije prije davanja armina
			Pokusi	Kontrole	
1.	$\alpha$ -metilmeta tirozin	100	6/12	7/12	4h
2.	Dekaboran	15	8/12	7/12	24h
3.	DL-4-kloro amfetamin	10	1/12	6/12	4h
4.	p-klorofenilalanin	300	2/12	7/12	72h
5.	L-DOPA	100	0/12	5/12	2h
6.	5-hidroksitriptofan	100	0/12	6/12	2h
7.	Iproniazid	25	0/12	5/12	24h
8.	Reserpin	2,5	1/12	8/12	24h
9.	Tetrabenazin	40	1/12	7/12	24h
10.	Pirogalol	10	2/12	6/12	24h



## REZULTATI I DISKUSIJA

Kako vidimo iz naših eksperimenata, sniženje noradrenalina i dopamina u CNS miša nije utjecalo na toksičnost armina. Poznato je da je dopamin prekursor noradrenalina, pa mislimo da se može iz toga zaključiti da sniženje adrenergičnog tonusa ne utječe na toksičnost koju izaziva povećanje acetilholina. Nije vjerojatno da je pad dopamina u korpusu strijatumu imao neko značenje, što se uostalom vidi i iz rezultata. Mi smo već prije mogli pokazati da pad dopamina ne utječe na efekt tremorina,<sup>10</sup> kod kojega dolazi isto do povećanja acetilholina u CNS, iako ne na isti način, budući da tremorin ne inhibira holinesterazu.<sup>11</sup>

Dl-4-kloroamfetamin, koji dovodi do sniženja serotonina, povećao je toksičnost armina. Isti efekt dobiven je, kako vidimo, i sa p-klorfenilalaninom i reserpinom i tetrabenazinom. Mislimo da iz toga možemo zaključiti da je baš pad serotonina bio odlučan za povećanje toksičnosti armina, iako reserpin i tetrabenezin snizuju i kateholamine. Naši se rezultati dobro slažu s rezultatima *Liebmann* i *Mathies*,<sup>12</sup> koji su također našli da reserpin povećava toksičnost za holinomimetika, pa i za acetilholin sam. Međutim, odnosi su ovdje vanredno komplicirani, jer vidimo da povećanje serotonina, davanjem 5-hidroksitriptofana ili ipronijazida, također dovodi do povećanja toksičnosti armina. Ne bismo za sada znali rastumačiti ovaj nalaz, komparirajući ga s malo prije spomenutim nalazom da sniženje serotonina također povisuje toksičnost za armin. Podacima iz literature pokušali smo barem djelomično protumačiti efekt serotonina na acetilholin. Tako npr. *Brodie*<sup>13</sup> ističe da povećana količina serotonina isto tako kao i acetilholina može sama spriječiti svoju akciju, vjerojatno preko receptora za ovaj biogeni amin. Za naša izlaganja vrlo su važni i nalazi *Trendelenburga*<sup>14</sup> da serotonin pojačava akciju acetilholina na ganglion cervicale superius. Možda se to isto događa i u CNS. *Ambache*<sup>15</sup> upozorava da serotonin pojačava djelovanje holinesteraznih otrova.

Kako vidimo, i povećanje dopamina povećava toksičnost, dok je njegovo snižavanje bez efekta. Ako taj rezultat pokušamo dovesti u sklad sa činjenicom da dopamin praktički dolazi samo u corpus striatumu,<sup>16</sup> onda ne bismo mogli te nalaze rastumačiti. No dopamin je i prekursor za adrenalin, a povećanje adrenalina, kako znamo, dovodi do psihičke ekscitacije životinje. *Wykes* i *Landes*<sup>17</sup> su istaknuli da dekaboran smiruje životinju. U prilog ovoj pretpostavci govori i činjenica da je povećanje noradrenalina uzrokovano pomoću pirogalola<sup>9</sup> također povisilo toksičnost za armin. Prema tome, možda povećanje nemira koje izaziva i nagomilavanje acetilholina i povećanje količine noradrenalina povišenjem dopamina, može protumačiti povećanje toksičnosti za armin, davanjem životinji L-DOPA-e. Razumije se da za ipronijazid dajemo isto tumačenje.



Interesantno je spomenuti da su *Holmstedt* i *Lundgren*<sup>18</sup> pokazali da atropin ne utječe na količinu dopamina i noradrenalina u mozgu štakora. I *C. O. Hebb*<sup>19</sup> je mogla pokazati da sniženje acetilholina u nucleus caudatus štakora ne utječe na količinu dopamina u toj regiji. Interesantno je da su *Schwabe*<sup>20</sup> i surad. pokazali da neki od holinesteraznih otrova ne utječu na količinu serotoninina u mozgu štakora.

#### ZAKLJUČAK

Iz svega iznesenog se čini da je toksičnost holinesteraznih otrova, koja je prvenstveno uvjetovana povećanjem acetilholina, neovisna o količini dopamina. Da li je naša hipoteza o utjecaju povećanja noradrenalina na nemir životinja u vezi s promjenom toksičnosti armina ispravna, trebalo bi dalje ispitivati inhibiranjem pretvaranja dopamina u noradrenalin, a to i imamo u programu. Mnogo je teža situacija s tumačenjem serotonina i toksičnosti armina, jer i povišenje i sniženje ovog biogenog amina utječe jednako.

Konačno, htjeli bismo istaknuti da ne znamo da li ishod ovih rezultata treba pripisati samo centralnim ili perifernim i centralnim zbivanjima.

#### Literatura

1. *Barbeau, A., Doshay, J. L., Spiegel, A. E.*: Parkinson's Disease, Grune and Stratton, New York, London, 1965.
2. *Carlton, P.*: Psychol. Rev., 70 (1963) 19.
3. *Udenfriend, S., Zaltzman-Nirenberg, P.*: J. Pharm. exp. Therapeut., 138 (1962) 194.
4. *Merrit, H. J., Schultz, J. E., Wykes, A. A.*: Biochem. Pharmacol., 13 (1964) 1364.
5. *Merrit, H. J., Schultz, J. E.*: Life Sciences, 5 (1966) 27.
6. *Fuller, R.*: Usmeno saopćenje.
7. *Fuller, W. R., Hines, C. W., Mills, J.*: Biochem. Pharmacol., 14 (1965) 483.
8. *Kenneth, B. K., Weisman, A.*: Fed. Proc., 25 (1966) 352.
9. *Crout, J. R.*: Biochem Pharmacol., 6 (1961) 47.
10. *Stern, P., Gašparović, I.*: Proc. first. Int. Pharmacol. Meeting, Oxford, New York, Paris, Pergamon Press, 1962.
11. *Holmstedt, B., Lundgren, G., Sundwal, A.*: Life Sciences, 10 (1964) 731.
12. *Matthies, H., Liebmann, H.*: Acta biol. med. german., 13 (1964) 586.
13. *Brodie, B.*: iz, *Lewis, G. P.*: 5-Hydroxytryptamine, Pergamon Press, Oxford, 1958, str. 89.
14. *Trendelenburg, U.*: J. Physiol. (Am.), 132 (1957) 529.
15. *Ambache, N.*: iz *Lewis, G. P.*: 5-Hydroxytryptamine, Pergamon Press, Oxford, 1958, str. 203.
16. *Carlsson, A.*: Pharmacol. Rev., 11 (1959) 490.
17. *Wykes, W. W., Landez, J. H.*: Fed. Proc., 24 (1965) 194.
18. *Holmstedt, B., Lundgren, G.*: Tremogenic Agents and Brain Acetylcholine iz: Mechanismus of Release of Biogenic Amines, Pergamon Press, Oxford, 1966. 439-468.
19. *Hebb, C. O., Ling, C. M., McGeer, E. G., McGeer, P. L., Perkins, D.*: Nature, 204 (1964) 1309.
20. *Schwabe, U., Heye, D., Hildebrandt, H. J., Hukuhara, T.*: Arch. exp. Path. Pharmacol., 241 (1961) 254.



*Summary*THE EFFECT OF LOWERING AND RAISING OF  
GATECHOLAMINAS AND SEROTONINE IN THE  
CENTRAL NERVOUS SYSTEM AND OTHER ORGANS  
UPON THE SURVIVAL OF MICE POISONED BY ARMINE

The mode of action of some biogenic amines upon the toxicity of the irreversible cholinesterase poison armine has been investigated. The results have shown that the substances causing lowering of noradrenaline and dopamine had no essential influence upon the toxicity of armine while their rise caused the increase of toxicity. The substances which lowered or raised the amount of serotonin in the central nervous system increased the toxicity of armine. The significance of these results has been discussed.

*Pharmacological Institute, Medical  
Faculty, Sarajevo*

*Received for publication  
January 5, 1967.*