



Doctoral Thesis

## Physiologische und pharmakologische Beeinflussung von Serotonin und Serotonin-Bindung

**Author(s):**

Steigrad, Pierre

**Publication Date:**

1980

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000204673> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

PHYSIOLOGISCHE UND PHARMAKOLOGISCHE BEEINFLUSSUNG  
VON SEROTONIN UND SEROTONIN-BINDUNG

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels eines  
Doktors der Naturwissenschaften

der

EIDGENOESSISCHEN TECHNISCHEN  
HOCHSCHULE ZUERICH

vorgelegt von

PIERRE STEIGRAD

eidg. dipl. Apotheker

geboren am 29.10.51

von Zürich

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. P.G. Waser, Referent

Prof. Dr. A.A. Borbély, Korreferent

Zürich 1980

## 7. ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkung von p-Chlorphenylalanin (PCPA) auf die spezifische Bindung von  $^3\text{H}$ -Serotonin in Präparationen roher Membranen des Rattenvorderhirns wurde untersucht und die zerebralen Serotonin- (5-HT) und 5-Hydroxyindol-essigsäure (5-HIAA)-Spiegel parallel bestimmt. Eine Einzeldosis PCPA (300mg/kg; i.p.) erhöhte die spezifische Bindung von  $^3\text{H}$ -Serotonin innerhalb 24 Std. um mehr als 100%. Der Zeitverlauf der Erhöhung der spezifischen Bindung und der Reduktion des 5-HT-Spiegels waren ähnlich. Allerdings war der Wert der spezifischen Bindung 8 - 10 Tage nach der PCPA-Injektion nahe dem Kontrollwert, während das Serotonin noch signifikant herabgesetzt war. Eine Scatchard-Analyse ergab, dass während der ersten Periode nach PCPA die scheinbare Affinität signifikant erhöht (kleiner  $K_D$ -Wert), die Anzahl Bindungsstellen ( $B_{\text{MAX}}$ ) aber nur wenig verändert war.

Dagegen war nach wiederholten Injektionen von PCPA (3 Injektionen von 300mg/kg in Abständen von 6-8 Tagen, oder 100 mg/kg/Tag während maximal 12 Tagen), welche eine lange 5-HT-Spiegel-Senkung bewirkten, eine deutliche Erhöhung der Anzahl Bindungsstellen festzustellen, während der  $K_D$ -Wert zu seinem Basiswert tendierte.

Es wurde geschlossen, dass die anfängliche PCPA-induzierte Abnahme des  $K_D$ -wertes eine Folge der endogenen Serotonin-Herabsetzung war. Der Anstieg der Anzahl Bindungsstellen nach längerer Serotonin-Spiegel-Senkung wird diskutiert, und die Möglichkeit der Entstehung einer Supersensitivität der Serotonin-Rezeptoren erwogen.

Die Injektion von Chlorimipramin, einem trizyklischen Antidepressivum, während 10-17 Tagen führte nicht zu einem signifikanten Anstieg der spezifischen  $^3\text{H}$ -5-HT-Bindung.

Die in vitro Verdrängung der spezifischen  $^3\text{H}$ -5-HT-Bindung durch PCPA und dessen Decarboxylierungsprodukt p-Chlorphenyl-äthylamin (PCPEA) ergab, dass PCPA höchst geringe Affinität für Serotonin-Bindungsstellen besitzt ( $\text{IC}_{50} > 2 \cdot 10^5 \text{ nM}$ ), während PCPEA eine gewisse Affinität aufweist ( $\text{IC}_{50}$ : 2000-2500nM).

Tägliche PCPA-Injektionen (100mg/kg) während 12 Tagen ergaben einen vorübergehenden Anstieg der motorischen Aktivität von Ratten in der Lichtphase des Hell-Dunkel Zyklus mit einem Maximalwert am 3. Tag der PCPA-Behandlung. Die Dunkel-Phasen-Aktivität der Tiere war während der gesamten Zeit der PCPA-Applikation vermindert.

Mit Hilfe eines Schlafdeprivations-Versuches ist ein möglicher kausaler Zusammenhang zwischen Schlaf und Serotonin untersucht worden. Dabei konnte die Beobachtung von Tsuchiya und seinen Mitarbeitern (1969), dass der Serotonin-Spiegel im Rattenhirn ansteigt, wenn man die Tiere nach 24 Std. Schlafdeprivation schlafen lässt, bestätigt werden. Aus den Aufzeichnungen der Zeitabläufe geht hervor, dass der Anstieg von Serotonin mit der Erhöhung der Schlafstadienanteile zeitlich übereinstimmt.

#### SUMMARY

The effect of p-chlorophenylalanin (PCPA) on the specific binding of  $^3\text{H}$ -serotonin (5-HT) was investigated in crude membrane preparations of the rat forebrain. The level of cerebral 5-HT and 5-hydroxyindoleacetic acid were concomitantly determined. A single dose of PCPA (300mg/kg i.p.) increased specific binding within 24 h by more than 100%. The timecourse of the elevation of specific binding was mirrored by the reduction in the 5-HT level. However, 8-10 days after drug administration, specific binding was close to the control level, while 5-HT was still significantly reduced. A Scatchard analysis revealed that the apparent affinity was significantly increased ( $k_D$  reduced) during the initial period after PCPA administration, whereas the number of binding sites ( $B_{\text{MAX}}$ ) was little changed. In contrast after repeated injections of PCPA (3 injections of 300mg/kg/day at 6-8 day intervals, or 100mg/kg/day for up to 12 days) leading to a prolonged 5-HT depletion,  $B_{\text{MAX}}$  was significantly increased, while  $k_D$  tended to be restored towards the baseline level.

It is concluded that the initial PCPA-induced decrease in  $k_D$  was due to a reduced competition for binding sites by the endogenous 5-HT, whereas the increase of  $B_{MAX}$  after a prolonged 5-HT depletion may reflect a 5-HT receptor supersensitivity.

Injection of chlorimipramin, an antidepressant, for 10-17 days caused no significant increase of specific  $^3H$ -5-HT binding.

The ability to inhibit the in vitro binding of  $^3H$ -5-HT by PCPA and by its decarboxylation product p-chlorophenylethylamine (PCPEA), has been examined. There was practically no affinity for 5-HT binding sites of PCPA but a moderate affinity of PCPEA ( $IC_{50}$ : 2000-2500nM).

Daily injections of PCPA (100mg/kg/day) for 12 days resulted in a transitory increase in day-time motor activity of rats with a maximum on drug day 3, and in a persistent reduction of night-time activity.

A sleep-deprivation procedure confirmed the observation that the brain 5-HT level is increased when rats are allowed to sleep after 24 h sleep-deprivation (Tsuchiya et al., 1969). In addition, the present study revealed a similar timecourse of the increase in 5-HT and enhancement of sleep states, a result that may reflect a causal relationship between 5-HT and sleep.