

# Serotonin både stimulerar och hämmar sexuellt beteende hos råttor

Nya möjligheter att förstå effekter och bieffekter av serotonerga läkemedel

**5-HT<sub>1A</sub>-receptorer tycks stimulera hanrättans sexuella beteende, medan 5-HT<sub>1B</sub>-receptorer utövar ett hämmande inflytande. Hos honrättan är effekterna de motsatta. Författarna ställer sig frågan om försöksresultat kunna generaliseras till andra arter, inklusive människa. De sexuella beteendemönstren är artspecifika, men trots de förändringar som inträffat under evolutionens gång kan man tänka sig att vissa neurohormonella mekanismer, som påverkas av monoaminer, bibehåller sin strategiska position, speciellt i så grundläggande beteenden som fortplantningsbeteendet.**

Det sexuella beteendet är specifikt för arten och i hög grad styrt av hormonella mekanismer i nära samspel med utlösande sensorisk stimulering. Hos högre arter spelar också erfarenhet, inlärning och, för människan, sociala normer en stor roll.

Olika komponenter av brunrättans (*Rattus norvegicus*) sexualbeteende erbjuder en provkarta på serotonerga funktioner kopplade till specifika undergrupper av serotoninreceptorer. Detta har den pragmatiska aspekten att dessa beteendekomponenter på ett särskiljande sätt kan användas för att karakterisera serotonerga substanser. Å andra sidan ger oss denna koppling av sexuella funktioner en möjlighet att genom farmakologisk analys och jämförande

## Författare

KNUT LARSSON

professor emeritus, institutionen för psykologi, Göteborgs universitet

SVEN AHLENIUS

adjungerad professor, institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska institutet, Stockholm.

E-post: sven.ahlenius@fyfa.ki.se

studier göra förutsägelser om möjlighet till terapi vid sexuell dysfunktion och en möjlighet att bättre förstå sexuella biverkningar av läkemedel som påverkar serotonerga funktioner. Ett aktuellt exempel är selektiva serotoninåterupptagshämmande (SSRI) antidepressiva läkemedel [1].

Det hanliga kopulationsbeteendet hos råtten utgörs av en serie bestigningar, ofta men inte alltid åtföljda av vaginal penetration (intromission) i korta intervaller och vanligtvis avslutade med ejakulation. Antal intromissioner, tiden från första intromission till ejakulation, och tiden för återupptagandet av sexuell aktivitet efter ejakulation (det postejakulatoriska intervallet), utgör lätt registrerbara mått på hanens sexuella aktivitet.

Råtthonans sexuella beteende kan endast utlösas under brunstperioden. Hon svarar på hanens bestigning med dorsiflexion av ryggen (lordos), vänder vaginalöppningen uppåt och accepterar hanen. Samtidigt utför hon stereotypa rörelser bestående av upprepade hoppannen med styvt framsträckta framben och hastiga huvudskakningar, som ger örsnibbarna sken av att fladdra. Dessa beteenden kan ses som ett medel att stimulera hanen till bestigning. De föreligger endast då honan är i östrus. I di-östrus accepterar en hona aldrig en hane, och hanen upphör snabbt med sina bestigningsförsök då han avvisas.

Honans östrusbeteende försvinner efter ovariektomi, men kan återställas genom behandling med östrogen och progesteron, eller enbart med östrogen. Meyerson [2] gjorde i början av 1960-talet den viktiga observationen att en hona injicerad med östrogen i alltför låga doser för att framkalla lordos dock visade detta beteende efter behandling med reserpin, en växtalkaloid som ursprungligen extraherades från busken *Rauwolfia serpentina*.

Eftersom reserpin sänker halterna av monoaminer i hjärnan, drog Meyerson slutsatsen att en monoaminerg länk föreligger i de neuroendokrina mekanismer som reglerar lordosbeteendet. Dessa, och andra, studier föranledde Meyerson och medarbetare att anta att serotonin (5-hydroxytryptamin, 5-HT) ut-

övar ett inhibitoriskt inflytande i den intakta honans sexuella beteende. Ett liknande förhållande råder för det hanliga kopulationsbeteendets del. Ökas serotoninhalten i hjärnan genom exempelvis behandling med 5-hydroxytryptofan (5-HTP), moderssubstans till 5-HT, fördröjs ejakulationen. Omvänt, om tillgängligheten av serotonin i hjärnan minskas genom behandling med *p*-klorfenylalanin, som hämmar tryptofanhydroxylas, erhålls en facilitering av ejakulation [3].

Senare studier har visat att en ökning av serotoninhalten i hjärnan inte oundvikligen leder till inhibition av den sexuella aktiviteten. Effekten avgörs av vilka serotoninreceptorer som de injicerade substanserna har affinitet för och vilket kön djuret tillhör. Alltsedan Peroutka och Snyder [4] rapporterade de första två subtyperna av 5-HT-receptorer, 5-HT<sub>1</sub> och 5-HT<sub>2</sub>, har ett stigande antal av 5-HT-subreceptorer beskrivits [5]. Den funktionella signifikansen för de flesta av dessa receptorer är dock inte känd.

Vi kommer att i det följande diskutera den funktionella signifikansen av de två farmakologiskt bäst karakteriserade klasserna av serotoninreceptorer, 5-HT<sub>1</sub>- och 5-HT<sub>2</sub>-receptorer, i såväl det hanliga som det honliga sexuella beteendemönstret hos råtten. De studier som här redovisas är huvudsakligen utförda vid de psykologiska och farmakologiska institutionerna vid Göteborgs universitet.

## Ökade mängder 5-HT förändrar sexuellt beteende

Det hanliga sexuella beteendet förändras under påverkan av ökande mängder 5-HT. En klassisk försöksmodell har följande utseende. Hanen exponeras för en receptiv hona efter att dess förrinnan ha injicerats med 5-HTP och en dekarboxylashämmare, benserazid, som förhindrar perifer nedbrytning av 5-HTP.

Behandlingen resulterade i ett ökat antal bestigningar före ejakulation och förlängde tiden för ejakulation och det postejakulatoriska intervallet. Om mängden 5-HT minskades genom behandling med exempelvis *p*-klorfenylalanin, stimulerades beteendet, vilket

framträder genom förkortade ejakulationsstider [6].

I våra ansträngningar att karakterisera de serotonerga bansystemens betydelse för rättans sexuella funktioner kom vi att i slutet av 1970-talet pröva en då ny substans, 8-hydroxi-2-(di-*n*-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) [7]. Denna substans, som tagits fram i nära samarbete mellan farmakologiska institutionen, Göteborgs universitet, och institutionen för farmaceutisk kemi, Uppsala universitet, understött av läkemedelsföretaget Astra i Södertälje och dåvarande Styrelsen för teknisk utveckling (STU), hade i en omfattande farmakologisk karakterisering visats vara en direktverkande agonist på 5-HT-receptorer i hjärnan [8].

Vi förväntade oss att en sådan substans skulle ha en inhibitorisk verkan. Det visade sig att så ej var fallet. I stället fann vi att 8-OH-DPAT framkallade en drastisk facilitering av ejakulationsreflexen. Djuret ejakulerade stundom efter en enda intromission, något vi tidigare aldrig observerat under normala förhållanden, eller efter någon av de olika farmakologiska behandlingar vi prövat i en rad olika försök. Vi hade på detta sätt framkallat ett tillstånd påminnande om ejaculatio praecox [9].

**5-HT<sub>1A</sub>-receptorer.** Denna mycket speciella 5-HT-receptoragonist visades senare ha hög affinitet till en föreslagen subtyp av receptorer kallad 5-HT<sub>1A</sub> [10]. Det skall noteras att våra observationer var de första som visade att 8-OH-DPAT hade en atypisk profil som agonist på 5-HT-receptorer. Det var sedan tidigare känt att vissa  $\beta$ -blockerare som propranolol och pindolol kunde motverka serotoninreceptormedierade beteenden. Man kunde nu visa att dessa substanser hade affinitet till, och selektivitet för, 5-HT<sub>1</sub>-receptorer, och vi kunde med (-)-pindolol motverka den facilitering av ejakulationsbeteende som 8-OH-DPAT inducerat.

Detta förhållande har vi senare kunnat bekräfta med hjälp av en mer selektiv 5-HT<sub>1A</sub>-receptorantagonist, WAY-100 635. Dessa och andra observationer stöder uppfattningen att 8-OH-DPAT utövar sin dramatiska effekt på hanrättans sexuella beteende genom att stimulera hjärnans 5-HT<sub>1A</sub>-receptorer. Flera andra farmaka med hög affinitet för 5-HT<sub>1A</sub>-receptorer, såsom buspiron, flesinoxan och FG5893, har senare visats dela de effekter som 8-OH-DPAT ger upphov till på hanrättans ejakulationsbeteende [11, 12].

Det faktum att en effekt delas av ett antal olika substanser, sinsemellan något olika men med en stark gemensam nämnare (i detta fall affinitet till 5-HT<sub>1A</sub>-receptorer), är en viktig länk i be-

visföringen. Receptorselektivitet är dock praktiskt taget alltid relativ. Med 8-OH-DPAT som exempel har vi att ta hänsyn till relativ affinitet visavi andra 5-HT-receptorer än 5-HT<sub>1A</sub>-receptorn och visavi receptorer i andra neurotransmittersystem som dopaminerga eller noradrenerga.

**5-HT<sub>1B</sub>- och 5-HT<sub>2</sub>-receptorer.** Om 5-HT<sub>1A</sub>-receptorer medierar ett faciliterande inflytande på det sexuella beteendet måste rimligtvis det inhiberande inflytande som åtföljer exempelvis behandling med 5-HTP härröra från stimulering av andra subtyper av 5-HT-receptorer. En av dessa är 5-HT<sub>1B</sub>-receptorn. Flera farmaka med selektivt stimulerande effekter på denna receptor har visat sig resultera i ökning av antalet bestigningar, förlängning av intromissions- och ejakulationslatenstiderna och av de postejakulatoriska intervallen [13]. En annan klass utgörs av 5-HT<sub>2</sub>-receptorer. Behandling med DOI, en selektiv 5-HT<sub>2A/C</sub>-receptoragonist, inhiberar det hanliga sexuella beteendet, en effekt som blockeras genom behandling med selektiva 5-HT<sub>2</sub>-antagonister såsom amperozide, ritanserin och ketanserin [14].

Behandling med 5-HTP resulterar med all sannolikhet i en ökad frisättning av 5-HT i alla serotonerga synapser och en därpå följande generell aktivering av flera olika 5-HT-receptortyper. Vi har i en nyligen utförd försöksserie ställt oss frågan om den 5-HTP-inducerade inhibitionen av det sexuella beteendet kan påverkas genom behandling med selektiva serotoninantagonister. Handjuren injicerades med 5-HTP i kombination med benserazid. De erhöll därefter antingen WAY-100 635 (5-HT<sub>1A</sub>-receptorantagonist), isamoltan (5-HT<sub>1B</sub>-receptorantagonist) eller ritanserin (5-HT<sub>2A/C</sub>-receptorantagonist). Vi fann att WAY-100 635 förstärkte effekten av 5-HTP medan isamoltan blockerade densamma. Den specifika effekten av 5-HTP på ejakulationsbeteendet kunde däremot inte blockeras med ritanserin. Dessa resultat stöder hypotesen att behandling med 5-HTP stimulerar såväl 5-HT<sub>1A</sub>- som 5-HT<sub>1B</sub>-receptorer och att nettoeffekten på ejakulationsbeteendet blir en balans mellan aktivering av dessa två receptortyper [15].

### Effekter av 5-HTP på honrättans lordosbeteende

De oväntade effekterna av stimulering av det hanliga sexuella beteendet med 8-OH-DPAT fick oss att undra över hur honorna skulle svara på detta farmakon. Vi fann att 8-OH-DPAT inhiberade honans lordosbeteende. På detta beteende utövade således 8-OH-DPAT samma inhibitoriska effekt som 5-HTP.

Därmed uppkommer frågan om kanske 5-HTP inhiberar lordosbeteendet just genom att aktivera 5-HT<sub>1A</sub>-receptorer. Lordosbeteende inducerades genom att ovariektomerade hondjur behandlades med östrogen och progesteron [16]. Djuren injicerades därefter med benserazid och 5-HTP. I dessa försök förbehandlades djuren dessutom med zimeldin, som tillhör SSRI-gruppen, vilket ger minskad elimination av frisatt 5-HT och bidrar till att selektivt öka utflöde av 5-HT i det synaptiska spatiet. Som 5-HT<sub>1A</sub>-receptorblockerare användes (-)-pindolol, och som 5-HT<sub>2</sub>-receptorblockerare pirenperon. Det visades i dessa försök att den 5-HTP-inducerade inhibitionen av lordos antagoniseras genom administration av (-)-pindolol, men inte av pirenperon.

Detta visar att 5-HTP inhiberar lordos genom att stimulera 5-HT<sub>1A</sub>-receptorer. Blockeras 5-HT<sub>2A/C</sub>-receptorer kan vi t o m få en förstärkning av den hämning som 5-HTP ger upphov till, vilket tyder på att den serotonerga nervtransmissionen normalt utövar ett stimulerande inflytande på lordosbeteendet via aktivering av 5-HT<sub>2A/C</sub>-receptorer. Dessa observationer och slutsatser stöds också av resultat erhållna genom andra försöksmodeller i vårt laboratorium. Vi har exempelvis kunnat visa att behandling av ovariektomerade honrättor med 8-OH-DPAT inhiberade det sexuella beteendet, och att denna effekt antagoniserades med hjälp av (-)-pindolol [16]. Ytterligare bekräftelse kommer från andra laboratorier [se t ex 17].

### Konklusioner

De beskrivna resultaten tyder på att 5-HT<sub>1A</sub>-receptorer utövar ett faciliterande inflytande på ejakulationsbeteendet hos hanrättan, medan 5-HT<sub>1B</sub>-receptorer utövar ett hämmande inflytande. Stimulering av 5-HT<sub>2A/C</sub>-receptorer har också en hämmande effekt, men sannolikt av mer specifik slag. Hos honrättan är effekterna motsatta i så måtto att stimulering av 5-HT<sub>1A</sub>-receptorer hämmar, medan aktivering av 5-HT<sub>2A/C</sub>-receptorer sannolikt utövar en stimulerande effekt. De fysiologiska mekanismer som medierar dessa effekter hos rättan är föga kända.

Vi talar här alltid om modellering av ett i övrigt intakt sexualbeteende. Eventuella effekter på reproduktion blir då sekundära till det förändrade beteendet. Möss, som genmanipulerats så att 5-HT<sub>1A</sub>- eller 5-HT<sub>1B</sub>-receptorer saknas [18, 19], är fertila, vilket ger ytterligare relief till selektiviteten för de beteendeeffekter som åstadkommit på farmakologisk väg.

Man kan inte undgå att fråga sig om försöksresultat vunna på studier av en art kan generaliseras till andra arter, in-

klusive människa. De sexuella beteendemönstren är artspecifika, men trots de förändringar som inträffat under evolutionens gång ligger det nära till hands att tänka sig att vissa neurohormonella mekanismer, som påverkas av monoaminer, bibehåller sin strategiska position, speciellt i så grundläggande beteenden som fortplantningsbeteendet. En rad kliniska observationer inbjuder till en jämförande dialog. Så är det t ex väl dokumenterat att antidepressiva läkemedel har effekter på libido och upplevelse av orgasm hos såväl kvinnor som män, samt ger upphov till ejakulationsstörningar hos män [20-22]. Det faktum att dessa biverkningar kvarstår för SSRI, och framträder i starkare relief mot en allmänt gynnsammare biverkningsprofil, stärker kopplingen till just serotonerga mekanismer. Denna biverkan har kunnat utnyttjas vid behandling av ejaculatio praecox, och det finns också rapporter om att man framgångsrikt behandlat parafilier med SSRI.

Vårt bidrag i denna dialog är bl a att lyfta fram funktionella skillnader mellan olika typer av serotonerga receptorer. Resultat från våra försök visar just på sådana viktiga, distinkta och specifika effekter medierade via 5-HT<sub>1A</sub>- och 5-HT<sub>1B</sub>-receptorer. Denna kunskap kan bidra till att differentiera antidepressiva effekter från effekter på urogenitala funktioner i fråga om nya antidepressiva preparat, och ge uppslag till tänkbara strategier för behandling av iatrogen sexuell dysfunktion vid användning av SSRI-preparat eller tricykliska antidepressiva preparat.

Slutligen ger kunskap om sexualbeteendets neurofarmakologi en möjlighet att formulera viktiga frågor för att förstå sexualbeteendets fysiologi hos såväl möss som människor.

## Referenser

1. Bodlund O. Sexuell dysfunktion vanlig vid antidepressiv behandling. *Läkartidningen* 1998; 95: 3061-3.
2. Meyerson BJ. Central nervous monoamines and hormone induced estrus behaviour in the spayed rat. *Acta Physiol Scand* 1964; 63: 1-32.
3. Ahlenius S, Larsson K. Physiological and pharmacological implications of specific effects by 5-HT<sub>1A</sub> agonists on rat sexual behavior. In: Rodgers RJ, Cooper SJ, eds. 5-HT<sub>1A</sub> agonists, 5-HT<sub>3</sub> antagonists and benzodiazepines: their comparative behavioural pharmacology. Chichester: John Wiley & Sons, 1991: 281-315.
4. Peroutka SJ, Snyder SH. Multiple serotonin receptors: Differential binding of [<sup>3</sup>H]5-hydroxytryptamine, [<sup>3</sup>H]lysergic acid diethylamide and [<sup>3</sup>H]spiroperidol. *Mol Pharmacol* 1979; 16: 687-99.
5. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ et al. VII. International Union of Pharmacology classifica-

tion of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev* 1994; 46: 157-203.

6. Ahlenius S, Eriksson H, Larsson K, Modigh K, Södersten P. Mating behaviour in the male rat treated with *p*-chlorophenylalanine methyl ester alone and in combination with pargyline. *Psychopharmacologia* 1971; 20: 383-8.
7. Arvidsson LE, Hacksell U, Nilsson JLG, Hjorth S, Carlsson A, Lindberg P et al. 8-hydroxy-2-(di-*n*-propylamino)tetralin, a new centrally acting 5-hydroxytryptamine receptor agonist. *J Med Chem* 1981; 24: 921-3.
8. Hjorth S, Carlsson A, Lindberg P, Sanchez D, Wikström H, Arvidsson LE et al. 8-hydroxy-2-(di-*n*-propylamino)tetralin, 8-OH-DPAT, a potent and selective simplified ergot congener with central 5-HT-receptor stimulating activity. *J Neural Transm* 1982; 55: 169-88.
9. Ahlenius S, Larsson K, Svensson L, Hjorth S, Carlsson A, Lindberg P et al. Effects of a new type of 5-HT receptor agonist on male rat sexual behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 1981; 15: 785-92.
10. Middlemiss DN, Fozard JR. 8-hydroxy-2-(di-*n*-propylamino)tetralin discriminates between subtypes of the 5-HT<sub>1</sub> recognition site. *Eur J Pharmacol* 1983; 90: 151-3.
11. Ahlenius S, Larsson K. Effects of the putative 5-HT agonist 5-OH-DPAC on male rat sexual behaviour: a comparison with effects produced by 8-OH-DPAT and buspirone. *J Psychopharmacol* 1988; 2: 47-53.
12. Andersson G, Larsson K. Effects of FG 5893, a new compound with 5-HT<sub>1A</sub> agonistic and 5-HT<sub>2</sub> antagonistic properties, on male rat's sexual behavior. *Eur J Pharmacol* 1994; 255: 131-7.
13. Fernandez-Guasti A, Escalante A, Ågmo A. Inhibitory action of various 5-HT<sub>1B</sub> receptor agonists on rat masculine sexual behaviour. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 34: 811-6.
14. Klint T, Dahlgren IL, Larsson K. The selective 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonist amperozide attenuates 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)2-aminopropane-induced inhibition of male rat sexual behavior. *Eur J Pharmacol* 1992; 212: 241-6.
15. Ahlenius S, Larsson K. Evidence for an involvement of 5-HT<sub>1B</sub> receptors in the inhibition of male rat ejaculatory behavior produced by 5-HTP. *Psychopharmacology* 1998; 137: 374-82.
16. Ahlenius S, Larsson K, Fernandez-Guasti A. Evidence for the involvement of central 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the mediation of lordosis behavior in the female rat. *Psychopharmacology* 1989; 98: 440-4.
17. Gorzalka BB, Mendelson SD, Watson NV. Serotonin receptor subtypes and sexual behavior. *Ann NY Acad Sci* 1990; 600: 435-44.
18. Parks CL, Robinson PS, Sibille E, Shenk T, Toth M. Increased anxiety of mice lacking the serotonin<sub>1A</sub> receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10734-9.
19. Ramboz S, Saudou F, Amara DA, Belzung C, Segu L, Misslin R et al. 5-HT<sub>1B</sub> receptor knock out - behavioral consequences. *Behav Brain Sci* 1996; 73: 305-12.
20. Waldinger M. Use of psychoactive agents in the treatment of sexual dysfunction. *CNS Drugs* 1996; 6: 204-16.
21. Segraves RT. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiat* 1998; 59 (Suppl 4): 48-54.
22. Haensel SM, Klem TM, Hop WC, Slob AK. Fluoxetine and premature ejaculation: a double-blind, crossover, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 72-7.

# TILLVÄXT



## FAKTORER

### Särtryck av en serie i Läkartidningen 1995

Alla kroppens celler reagerar på olika signalämnen i omgivningen, ämnen som styr deras fundamentala livsprocesser.

Dessa ämnen kallas kollektivt tillväxtfaktorer. En serie i Läkartidningen 1995 om dem speglar tendenser i dagens medicinska forskning och pekar på några tillämpningsområden.

Området är i början av en snabb utveckling och många produkter är under utprovning för klinisk användning.

Häftet omfattar 12 artiklar på sammanlagt 56 sidor + färgomslag. Priset är 90 kronor. Vid köp av 11-50 ex 82 kronor, vid högre upplagor 77 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Tillväxtfaktorer

Namn

Adress

Postnummer/Postadress

Insändes till Läkartidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet »Tillväxtfaktorer»

Telefax: 08-20 76 19