

Estudio del mecanismo de acción neurofarmacológica del litio en el modelo experimental de plexo mientérico de cobayo

Frederic Màrmol Carrera

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

FACULTAD DE BIOLOGIA

ESTUDIO DEL MECANISMO DE ACCION NEUROFARMACOLOGICA
DEL LITIO EN EL MODELO EXPERIMENTAL DE PLEXO MIENTERICO
DE COBAYO

Tesis presentada por
Frederic Mármol Carrera para
optar al grado de Doctor en
Biología.

Barcelona, 1988.

LiCl (x10 ⁻² M)	% Efecto Histamina
0	16.32±3.20
0.065	14.55±3.46
0.125	12.15±3.60
0.25	10.15±3.25
0.5	3.85±2.61 *
1	-2.20±0.71 **
2	-10.87±1.24 **

** p<0.001

* p<0.05

Tabla 13. Acción de diferentes concentraciones de cloruro de litio sobre el efecto potenciador de la histamina 1×10^{-7} M, en preparaciones de plexo mientérico estimulado electricamente. Cada dato corresponde al promedio de 6 experiencias, siendo el coeficiente de correlación lineal de 0.9735.

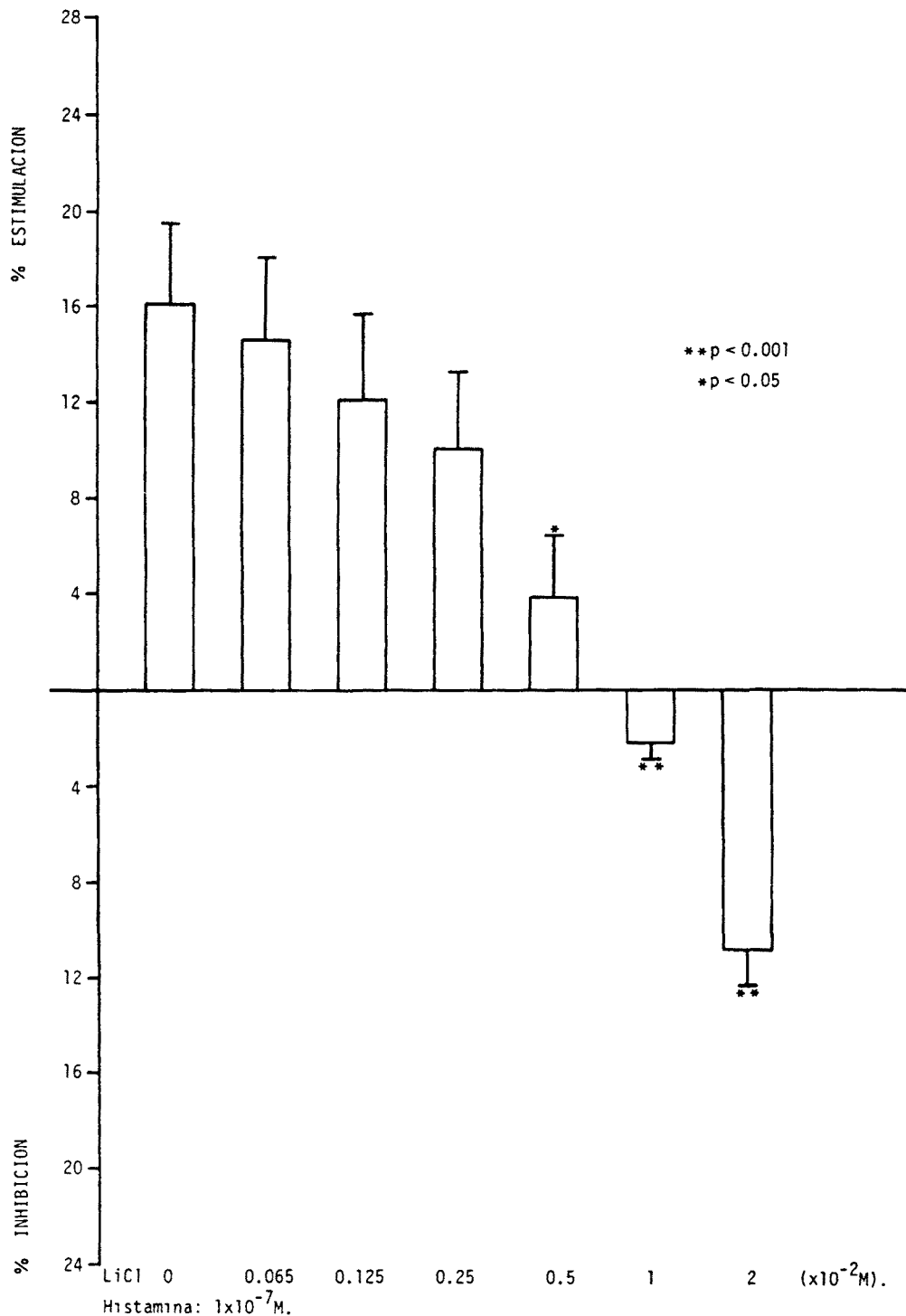
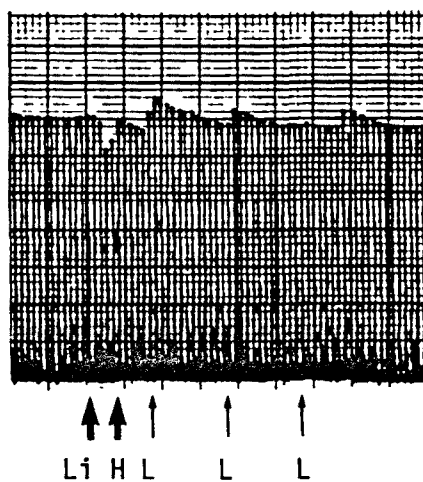
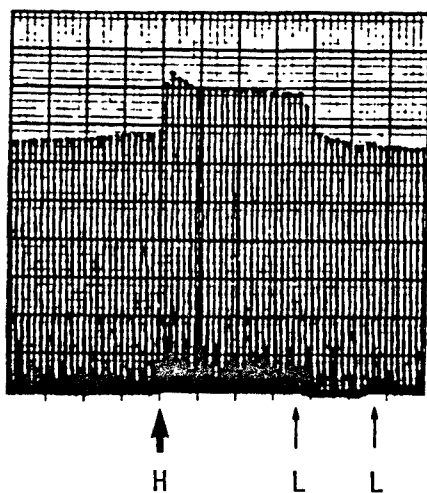


Fig. 14. Inhibición producida por diferentes concentraciones de cloruro de litio sobre el efecto potenciador de la histamina $1 \times 10^{-7} M$, en preparaciones de plexo mientérico estimulado electricamente.



Gráfica 8. Registro de las acciones de la histamina (H) $1 \times 10^{-7} M$, sobre las contracciones inducidas electricamente en preparaciones de plexo mientérico, antes y después de añadir al baño de órgano aislado cloruro de litio (Li) $1 \times 10^{-2} M$.
L=lavado.

LiCl (x10 ⁻² M)	% Efecto LiCl	% Efecto Mepiramina +LiCl
0.065	1.80±0.41	1.25±1.77
0.125	2.93±0.74	2.40±0.46
0.25	4.74±0.88	3.40±0.78
0.5	7.87±1.17	9.60±1.02
1	16.83±2.70	15.20±2.12
2	29.12±6.00	32.20±2.26

Tabla 14. Efecto de la mepiramina $1 \times 10^{-2} M$, sobre la inhibición producida por diferentes concentraciones de cloruro de litio en preparaciones de plexo mientérico estimulado electricamente. Cada dato corresponde al promedio de 6 experiencias, siendo el coeficiente de correlación lineal de 0.9974.

Efectos del litio sobre los receptores serotoninérgicos

En primer lugar comprobamos que efectos producía la serotonina sobre las contracciones inducidas electricamente en preparaciones de plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo, observando que al igual que la histamina en lugar de inhibirlas, las potenciaba. La concentración de serotonina utilizada fue de $3 \times 10^{-7} \text{M}$, según Huidobro-Toro y Foree (1979).

Una vez demostrada la acción potenciadora de la serotonina, estudiamos que efectos producían sobre ella diferentes concentraciones de cloruro de litio, 0 a $2 \times 10^{-2} \text{M}$, observando, (Tabla 15 y Fig. 15), que esta sal inhibe, de forma estadísticamente significativa, la acción de la serotonina a partir de $0.5 \times 10^{-2} \text{M}$. Comprobamos así mismo que con concentraciones de cloruro de litio $1 \times 10^{-2} \text{M}$ y $2 \times 10^{-2} \text{M}$, el efecto potenciador de la serotonina se encuentra inhibido en un 100%. (Gráfica 9).

Después de demostrar la inhibición del cloruro de litio sobre la acción de la serotonina, ensayamos diferentes concentraciones de esta sal, $0.065 \times 10^{-2} \text{M}$ a $2 \times 10^{-2} \text{M}$, en presencia de un bloqueante serotoninérgico, ciproheptadina $2 \times 10^{-6} \text{M}$, según North y Henderson (1975). Para ello primero se incubaba la ciproheptadina durante 1 min y luego se añadían las diferentes concentraciones de cloruro de litio. Como se observa en la Tabla 16 y Fig. 16, la ciproheptadina no produce ningún tipo de efecto estadísticamente significativo sobre la inhibición por litio de las contracciones inducidas electricamente en esta preparación.

A efectos de comprobar la actividad de la ciproheptadina como antagonista de la serotonina, ensayamos la acción de la ciproheptadina $2 \times 10^{-6} \text{M}$ sobre la serotonina $3 \times 10^{-7} \text{M}$, observando que este antagonista serotoninérgico, después de 1 min de incubación, inhibe

totalmente la potenciación producida por la serotonina en esta preparación.

LiCl ($\times 10^{-2}M$)	% Efecto Serotonina
0	16.21 \pm 5.31
0.065	21.65 \pm 0.35
0.125	15.75 \pm 4.59
0.25	13.40 \pm 0.57
0.5	7.18 \pm 5.79 *
1	-5.20 \pm 3.28 **
2	-21.86 \pm 4.68 **

** p<0.001

* p<0.05

Tabla 15. Acción de diferentes concentraciones de cloruro de litio sobre el efecto potenciador de la serotonina $3 \times 10^{-7}M$, en preparaciones de plexo mientérico estimulado electricamente. Cada dato corresponde al promedio de 6 experiencias, siendo el coeficiente de correlación lineal de 0.9869.

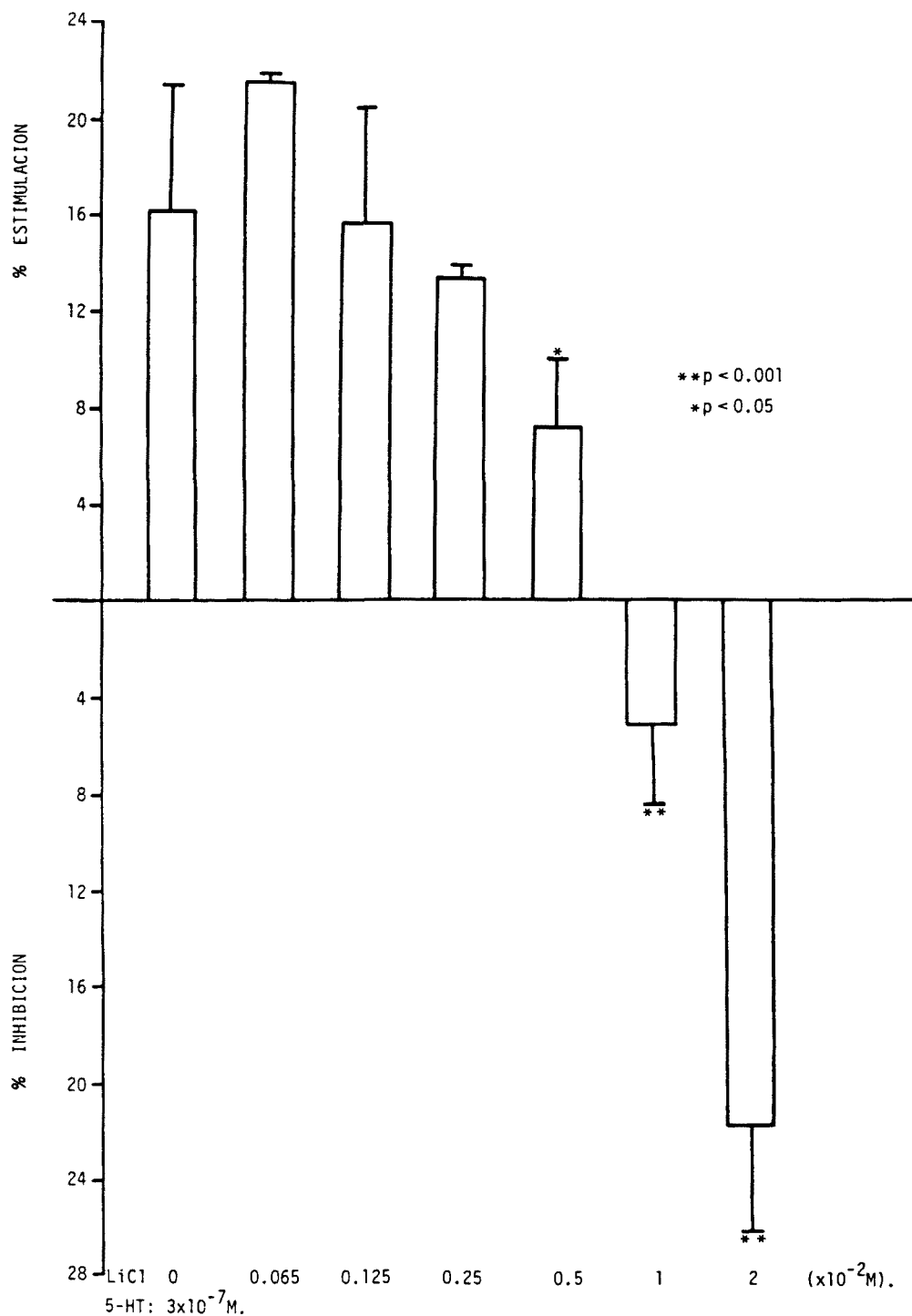
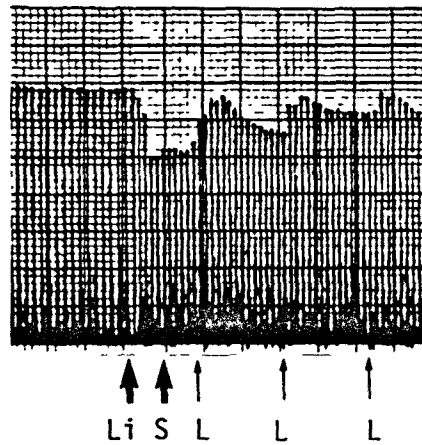
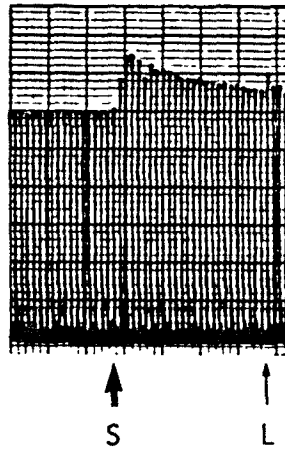


Fig. 15. Inhibición producida por diferentes concentraciones de cloruro de litio sobre el efecto potenciador de la serotonina (5-HT) $3 \times 10^{-7} M$, en preparaciones de plexo mientérico estimulado electricamente.



Gráfica 9. Registro de las acciones de la serotonina (S) $3 \times 10^{-7} M$, sobre las contracciones inducidas electricamente en preparaciones de plexo mientérico, antes y después de añadir al baño de órgano aislado cloruro de litio (Li) $1 \times 10^{-3} M$.

L=lavado.

LiCl ($\times 10^{-2}M$)	% Efecto LiCl	% Efecto Ciproheptadina +LiCl
0.065	1.80 \pm 0.41	1.20 \pm 0.80
0.125	2.93 \pm 0.74	2.30 \pm 0.47
0.25	4.74 \pm 0.88	3.30 \pm 0.42
0.5	7.87 \pm 1.17	6.95 \pm 3.46
1	16.83 \pm 2.70	14.45 \pm 1.34
2	29.12 \pm 6.00	23.80 \pm 7.49

Tabla 16. Efecto de la ciproheptadina $2 \times 10^{-4}M$, sobre la inhibición producida por diferentes concentraciones de cloruro de litio, en preparaciones de plexo mientérico estimulado electricamente. Cada dato corresponde al promedio de 6 experiencias, siendo el coeficiente de correlación lineal de 0.9924.

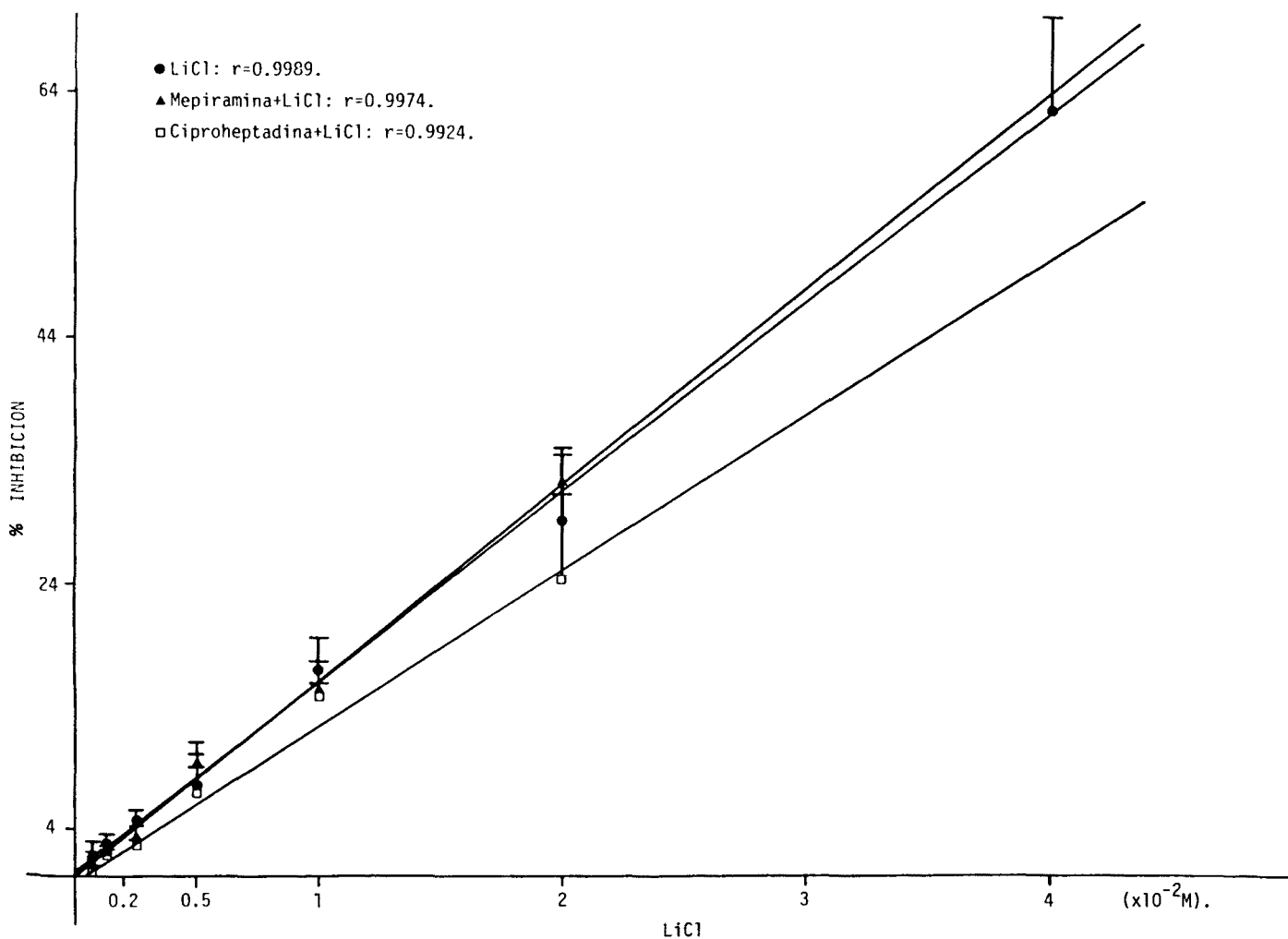


Fig. 16. Curvas dosis-respuesta obtenidas, en preparaciones de plexo mientérico estimulado electricamente, con mepiramina $1 \times 10^{-7} M$ y ciproheptadina $2 \times 10^{-8} M$, en presencia de diferentes concentraciones de cloruro de litio. Se incluye a efectos de comparación una curva de cloruro de litio solo.

Acciones de un inhibidor de la fosfodiesterasa, 3-isobutil 1-metil xantina, sobre el efecto de la noradrenalina y litio

Hemos estudiado en nuestro modelo experimental los efectos de un inhibidor de la fosfodiesterasa, 3-isobutil 1-metil xantina $2 \times 10^{-5} M$, (Karras y North (1979) y Reese y Cooper (1984)), sobre la inhibición producida por la noradrenalina $4 \times 10^{-7} M$ de las contracciones inducidas electricamente en plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo, ya que se ha demostrado, ver INTRODUCCION, que este agonista adrenérgico incrementa los niveles de AMPc en muchos tejidos.

Como se observa en la Tabla 17, el 3-isobutil 1-metil xantina $2 \times 10^{-5} M$, produce una potenciación en la acción de la noradrenalina, siendo dicha potenciación mucho mas importante en la primera que en la segunda y tercera administración, a pesar de que entre ellas se lavaba por rebosamiento el baño de órgano aislado tres veces cada dos minutos. Esta disminución de la potenciación, después de varias aplicaciones, se podría deber a una pérdida de sensibilidad del plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo hacia este inhibidor de la fosfodiesterasa.

Una vez comprobado el efecto potenciador del 3-isobutil 1-metil xantina $2 \times 10^{-5} M$ sobre la noradrenalina, estudiamos las acciones que producía, en nuestra preparación, este inhibidor de la fosfodiesterasa sobre el cloruro de litio, $0.065 \times 10^{-2} M$ a $4 \times 10^{-2} M$. Como se observa en la Tabla 18 y Fig. 17, el 3-isobutil 1-metil xantina $2 \times 10^{-5} M$, disminuye de forma estadísticamente muy significativa la inhibición producida por todas las concentraciones de cloruro de litio ensayadas. (Gráfica 10).

IBMX + NA	% Potenciación del efecto de la NA
1ª administración	29.30±2.20 **
2ª administración	8.15±0.92 *
3ª administración	4.20±2.50

** p<0.001

* p<0.05

Tabla 17. Efecto del 3-isobutil 1-metil xantina (IBMX) $2 \times 10^{-5} M$ sobre la noradrenalina (NA) $4 \times 10^{-7} M$, en preparaciones de plexo mientérico estimulado electricamente. Cada dato corresponde al promedio de 6 experiencias.

LiCl ($\times 10^{-2} M$)	% Efecto LiCl	% Efecto IBMX+LiCl
0.065	1.80 \pm 0.41	0.54 \pm 0.60 **
0.125	2.93 \pm 0.74	1.20 \pm 0.79 **
0.25	4.74 \pm 0.88	2.38 \pm 1.57 **
0.5	7.87 \pm 1.17	4.24 \pm 1.64 **
1	16.83 \pm 2.70	8.56 \pm 1.38 **
2	29.12 \pm 6.00	16.13 \pm 1.87 **
4	62.40 \pm 7.68	32.60 \pm 4.45 **

** $p < 0.001$

Tabla 18. Efecto producido, en preparaciones de plexo mientérico estimulado electricamente, por un inhibidor de la fosfodiesterasa, 3-isobutil 1-metil xantina (IBMX) $2 \times 10^{-4} M$, sobre diferentes concentraciones de cloruro de litio. Cada dato corresponde al promedio de 6 experiencias, siendo el coeficiente de correlación lineal de 0.9995.

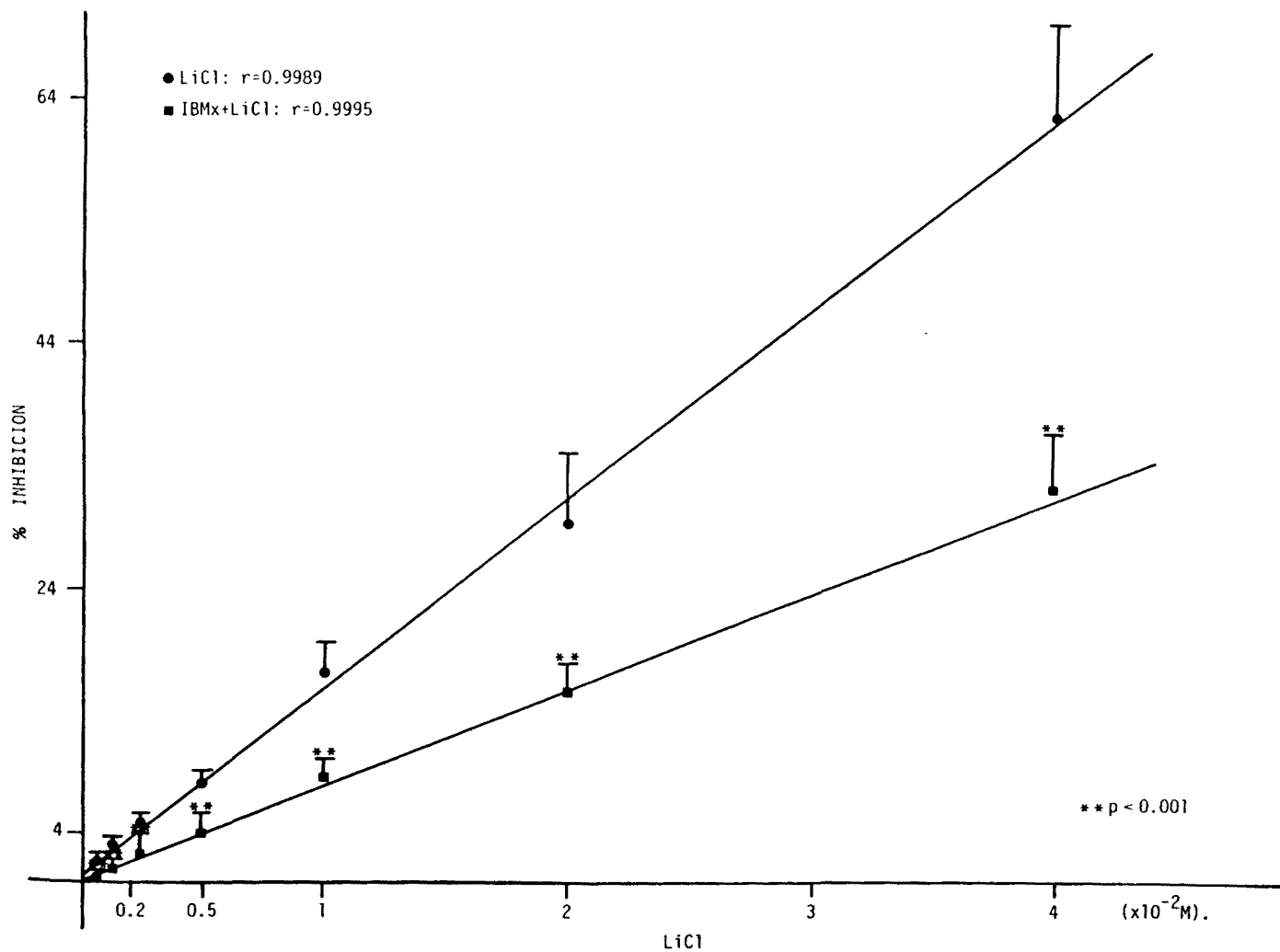
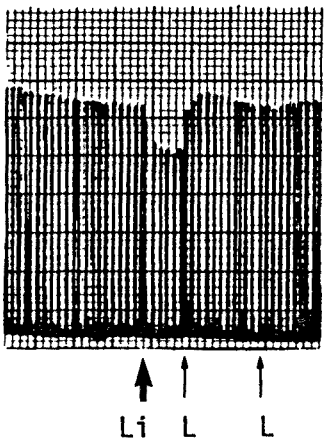
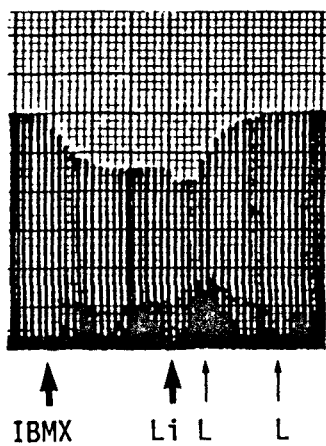


Fig. 17. Curvas dosis-respuesta obtenidas, en preparaciones de plexo mientérico estimulado electricamente, con diferentes concentraciones de cloruro de litio en presencia y ausencia de 3-isobutil 1-metil xantina (IBMX) $2 \times 10^{-5} M$.



Gráfica 10. Registro del efecto producido por el cloruro de litio (Li) $1 \times 10^{-5} \text{M}$, sobre las contracciones inducidas electricamente en preparaciones de plexo mientérico, antes y después de añadir al baño de órgano aislado 3-isobutil 1-metil xantina (IBMX) $2 \times 10^{-5} \text{M}$.
L=lavado.

EFFECTOS DEL LITIO SOBRE LAS PREPARACIONES DE PLEXO MIENTERICO-MUSCULO LONGITUDINAL DE ILEON DE COBAYO PROCEDENTES DE ANIMALES TRATADOS CRONICAMENTE CON ESTE ION

Anteriormente hemos comentado ver INTRODUCCION, que los efectos terapéuticos del litio se observan al cabo de unos días de tratamiento, es por ello que estudiamos lo que sucedía en nuestro modelo experimental cuando los cobayos habían sido previamente tratados crónicamente con diferentes dosis de este ion.

El número de animales por dosis era de 8 y las dosis de litio utilizadas fueron de 8, 4, 2, 1 y 0.05 mEq/Kg/día, administradas por vía intraperitoneal durante 14 días, transcurridos los cuales se sacrificaban los animales, se les extraía sangre para medir los niveles de litio en suero y se realizaban preparaciones de plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon.

Durante el tiempo que duraba el tratamiento, los cobayos se pesaban dos veces al día. Como se observa en la Fig. 18, cuanto mayor era la dosis de litio administrada menor era el aumento de peso, hasta llegar con 8 mEq/Kg/día a una disminución después de los 14 días de tratamiento de 26 ± 15.22 gr.

Hay que destacar así mismo que con esta dosis, de los 8 animales tratados dos murieron antes del 14º día, lo que representa una mortalidad del 25%. La muerte de los dos cobayos venía precedida de temblores, convulsiones y coma. El resto de los animales tratados, excepto los de 0.05 y 1 mEq/Kg/día, presentaban sedación y temblores finos después de la administración de litio, comprobando así mismo a partir del tercer día de tratamiento una mayor facilidad de manipulación y administración.

En cuanto a los niveles de litio en suero, como se observa en la Tabla 19 y Fig. 19, los valores iban aumentando a medida que incrementábamos la dosis de este ion, hasta llegar con 8 mEq/Kg/día a 1.43 ± 0.35 mEq/l, que ya son niveles tóxicos.

Una vez colocadas las preparaciones de plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo, procedentes de animales tratados crónicamente, en los baños de órgano aislado, realizamos una curva dosis-respuesta inicial con cloruro de litio $0.032 \times 10^{-2} M$ a $2 \times 10^{-2} M$, observando una disminución en la inhibición producida por esta sal sobre las contracciones inducidas eléctricamente, mayor cuanto más pequeña era la dosis de litio con la que se había tratado a los animales, mientras que con dosis altas de este ion, 4 y 8 mEq/Kg/día, los valores eran prácticamente los mismos que los controles, (Tabla 20), de ahí que solo aparezcan diferencias estadísticamente significativas en los animales tratados con 0.05, 1 y 2 mEq/Kg/día de litio.

Una vez realizadas estas curvas dosis-respuesta, se lavaron por rebosamiento los baños de órgano aislado tres veces cada dos minutos durante una hora, (ya que a partir de este momento no se producían cambios en el comportamiento de las preparaciones, (Gráfica 11)), volviéndose a realizar con ellas otra curva dosis-respuesta con cloruro de litio, $0.032 \times 10^{-2} M$ a $4 \times 10^{-2} M$, para comprobar que sucedía cuando se añadía de nuevo esta sal de forma exógena después de los múltiples lavados realizados. En estas experiencias observamos, que los animales tratados crónicamente con 0.05 y 1 mEq/Kg/día de litio, presentaban resultados muy parecidos a los obtenidos con los controles. En los animales tratados con 2 y 4 mEq/Kg/día, ya aparecía una potenciación en la inhibición de las contracciones inducidas eléctricamente, estadísticamente significativa, al añadir al baño de órgano aislado concentraciones de cloruro de litio de

$0.5 \times 10^{-2} M$ y superiores, mientras que en los animales tratados con 8 mEq/Kg/día, ya se apreciaban incrementos estadísticamente significativos respecto a los controles con concentraciones de cloruro de litio de $0.065 \times 10^{-2} M$. (Tabla 21).

Así mismo comparamos para cada una de las dosis de litio administradas crónicamente, (Tabla 20), los resultados obtenidos con cloruro de litio añadido de forma aguda, antes y después de lavar el baño de órgano aislado durante una hora, comprobando que las diferencias estadísticamente más significativas aparecían con las dosis de litio de 0.05, 1 y 2 mEq/Kg/día, mientras que con 4 y 8 mEq/Kg/día no eran tan evidentes.

Hay que destacar, (Tabla 21), que al añadir cloruro de litio $4 \times 10^{-2} M$, no se observaban diferencias estadísticamente significativas, respecto a los controles, con ninguna de las dosis utilizadas en el tratamiento crónico.

Por último estudiamos lo que sucedía en las preparaciones procedentes de animales tratados crónicamente con litio, cuando añadíamos al baño de órgano aislado, primero un inhibidor de la fosfodiesterasa, 3-isobutil 1-metil xantina $2 \times 10^{-5} M$ y después cloruro de litio, $0.032 \times 10^{-2} M$ a $4 \times 10^{-2} M$. Estos resultados los comparamos con los valores obtenidos con 3-isobutil 1-metil xantina $2 \times 10^{-5} M$ + cloruro de litio, $0.065 \times 10^{-2} M$ a $4 \times 10^{-2} M$, de los animales no tratados (controles).

Como se observa en la Tabla 22, a medida que la dosis de litio administrada crónicamente era mayor, el efecto del 3-isobutil 1-metil xantina $2 \times 10^{-5} M$ + cloruro de litio $0.032 \times 10^{-2} M$ a $4 \times 10^{-2} M$ sobre las contracciones inducidas eléctricamente iba aumentando, respecto a los animales no tratados, siendo este incremento estadísticamente significativo, con 1 y 2 mEq/Kg/día de litio a partir de concentraciones de 3-isobutil 1-metil

xantina $2 \times 10^{-5} \text{M}$ + cloruro de litio $1 \times 10^{-2} \text{M}$; con 4 mEq/Kg/día, lo era a partir de 3-isobutil 1-metil xantina $2 \times 10^{-5} \text{M}$ + cloruro de litio $0.5 \times 10^{-2} \text{M}$, mientras que con 8 mEq/Kg/día el efecto potenciador estadísticamente significativo aparecía ya con 3-isobutil 1-metil xantina $2 \times 10^{-5} \text{M}$ + cloruro de litio $0.25 \times 10^{-2} \text{M}$. Sin embargo no se observaban diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las dosis administradas crónicamente, con 3-isobutil 1-metil xantina $2 \times 10^{-5} \text{M}$ + cloruro de litio $0.065 \times 10^{-2} \text{M}$ ó $0.125 \times 10^{-2} \text{M}$.

Así mismo comparamos con todas las dosis de litio utilizadas en el tratamiento crónico, las curvas dosis-respuesta obtenidas cuando se añadía directamente cloruro de litio, $0.032 \times 10^{-2} \text{M}$ a $4 \times 10^{-2} \text{M}$, al baño de órgano aislado, antes y después de poner un inhibidor de la fosfodiesterasa, 3-isobutil 1-metil xantina $2 \times 10^{-5} \text{M}$.

Como se observa en la Tabla 22, con todas las dosis y con todas las concentraciones de cloruro de litio añadidas directamente, se produce una inhibición, estadísticamente muy significativa, por parte del 3-isobutil 1-metil xantina sobre el efecto de esta sal.

En las Fig. 20, 21, 22, 23 y 24, se observan respectivamente las curvas dosis-respuesta obtenidas, en baño de órgano aislado, con las preparaciones de plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon estimulado eléctricamente, procedentes de animales tratados crónicamente con 0.05, 1, 2, 4 y 8 mEq/Kg/día de litio, frente a cloruro de litio añadido al baño al inicio, después de lavar durante 1 hora o en presencia de 3-isobutil 1-metil xantina $2 \times 10^{-5} \text{M}$.

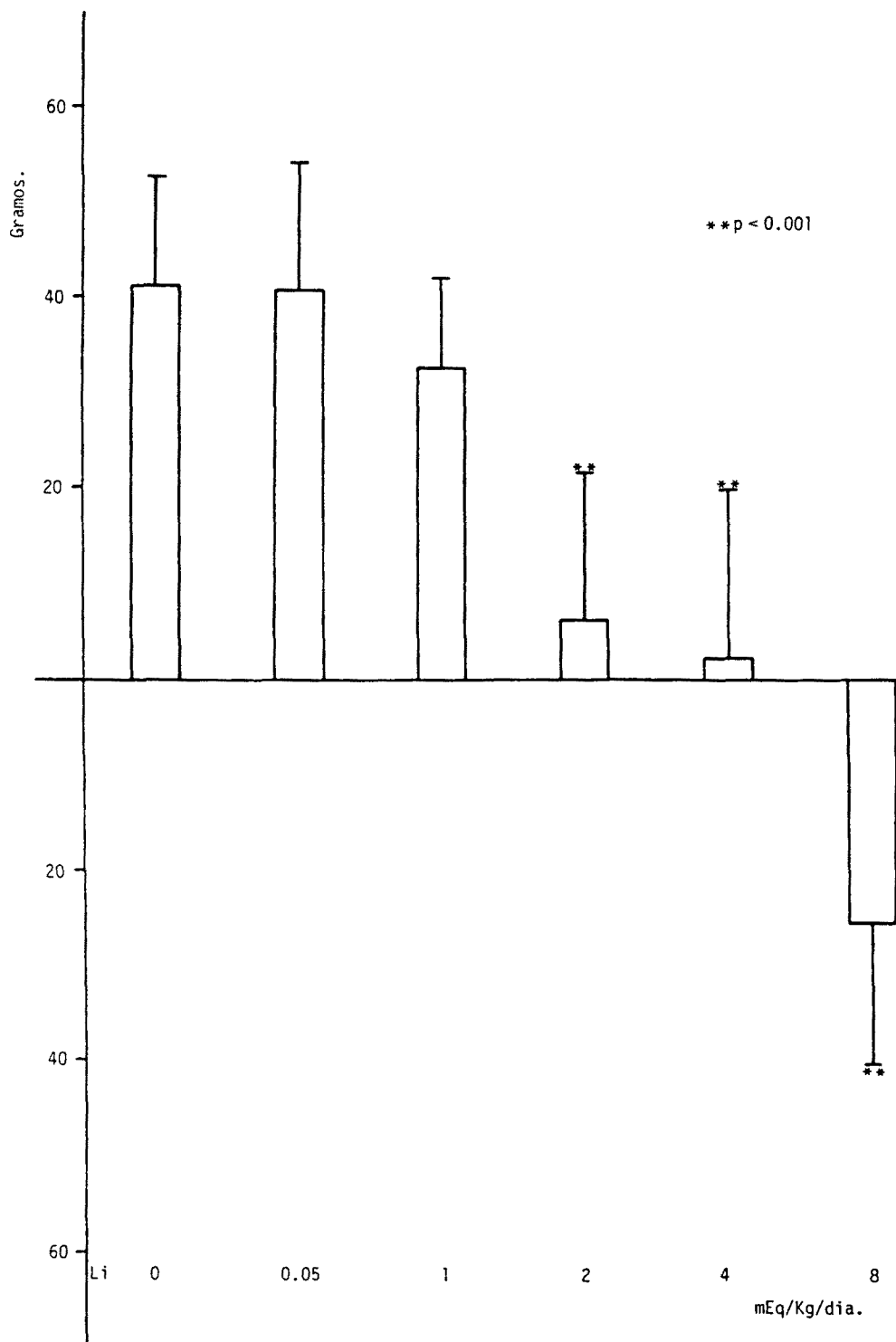


Fig. 18. Variaciones en el peso de los cobayos después de ser tratados durante 14 días con diferentes dosis de litio.

Dosis litio mEq/Kg/dia	mEq/l litio en suero
0	0
0.05	0.014±0.004
1	0.11±0.02
2	0.21±0.05
4	0.47±0.09
8	1.43±0.35

Tabla 19. Variaciones en los niveles de litio en suero en función de cada dosis administrada. Cada dato corresponde al promedio de 8 experiencias, siendo el coeficiente de correlación lineal de 0.9827.

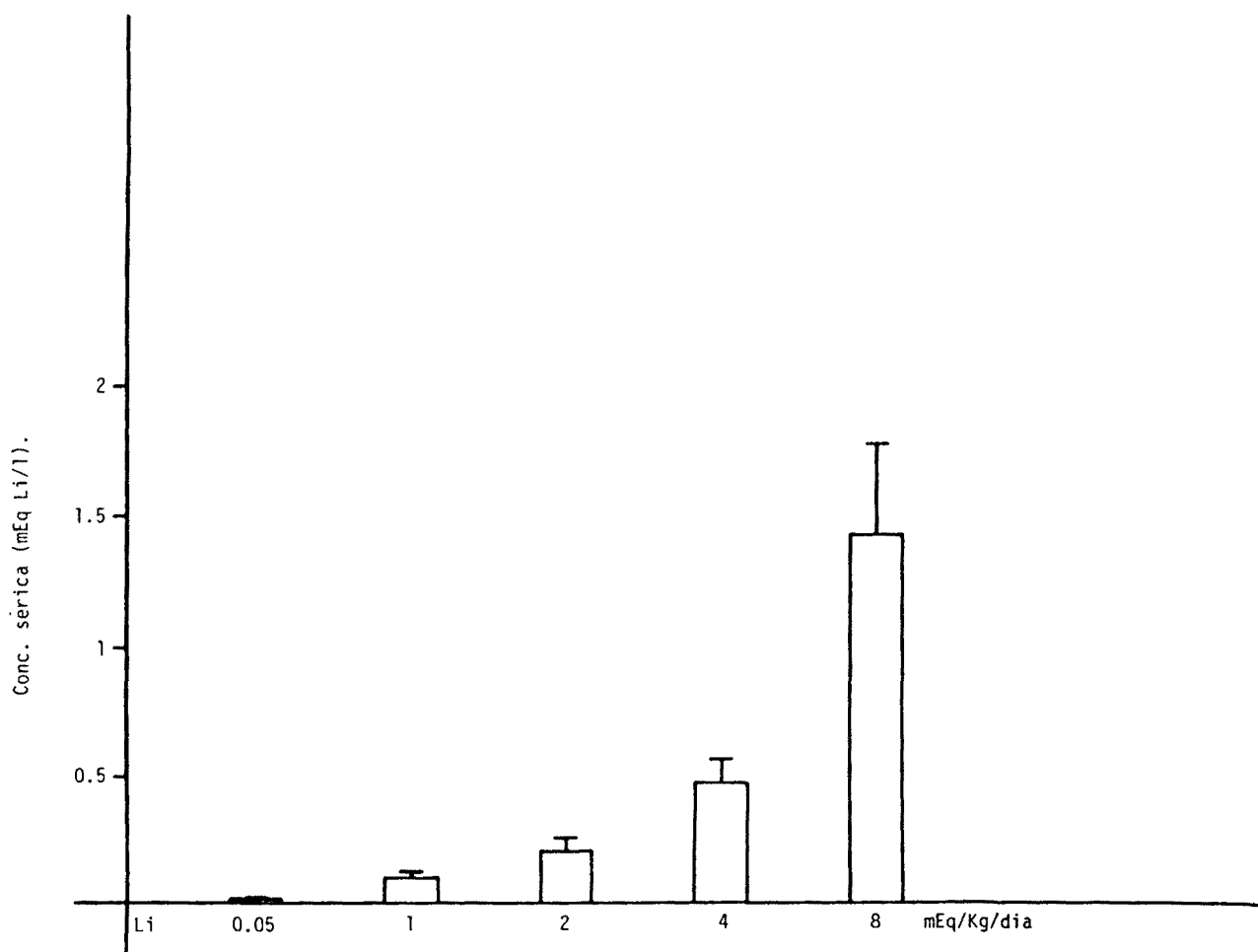


Fig. 19. Niveles de litio en suero expresados en mEq/l obtenidos después de administrar durante 14 días a cobayos con diferentes dosis de este ion.

litio (mEq/Kg/dia)						
LiCl	0	0.05	1	2	4	8
(x10 ⁻² M)						
0.032	0	0	0	0	0	0
0.065	1.80±0.41	0	0.40±0.79	0.14±0.43	1.51±0.83	1.73±0.1
		• **	• **	• **	• N.S	• N.S
		◦ **	◦ **	◦ **	◦ N.S	◦ N.S
0.125	2.93±0.74	0.46±0.79	1.72±1.26	1.22±1.25	2.47±0.60	2.83±1.0
		• **	• *	• **	• N.S	• N.S
		◦ **	◦ *	◦ *	◦ N.S	◦ *
0.25	4.74±0.88	1.80±0.34	3.27±1.76	2.94±1.04	4.20±1.02	4.47±1.1
		• **	• *	• **	• N.S	• N.S
		◦ **	◦ *	◦ **	◦ N.S	◦ *
0.5	7.87±1.17	4.00±0.91	4.92±1.55	5.90±1.81	6.87±0.65	7.60±1.4
		• **	• **	• **	• N.S	• N.S
		◦ **	◦ **	◦ *	◦ *	◦ *
1	16.83±2.70	7.88±2.13	10.73±1.70	13.43±1.94	16.00±2.75	19.00±2.7
		• **	• **	• *	• N.S	• N.S
		◦ **	◦ **	◦ **	◦ *	◦ *
2	29.12±6.00	14.81±3.26	21.00±4.08	27.11±4.19	28.47±5.29	32.00±6.0
		• **	• *	• N.S	• N.S	• N.S
		◦ **	◦ **	◦ **	◦ *	◦ *

** p<0.001

* p<0.05

Tabla 20. Efectos producidos por diferentes concentraciones de cloruro de litio sobre las contracciones inducidas electricamente en preparaciones de plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon, procedentes de animales controles y de animales tratados

cronicamente con litio, al inicio de las experiencias en baño de órgano aislado.

- Comparación entre los resultados obtenidos con preparaciones procedentes de animales tratados cronicamente y de controles no tratados.

- Comparación entre los resultados obtenidos al inicio y después (Tabla 21) de lavar las preparaciones procedentes de animales tratados cronicamente tres veces cada dos minutos durante 1 hora.

Cada dato corresponde al promedio de 8 experiencias, obteniéndose los siguientes coeficientes de correlación lineal:

- Control, 0.9989.
- 0.05 mEq/Kg/día, 0.9983.
- 1 mEq/Kg/día, 0.9986.
- 2 mEq/Kg/día, 0.9998.
- 4 mEq/Kg/día, 0.9975.
- 8 mEq/Kg/día, 0.9949.

litio (mEq/Kg/día)

LiCl	0	0.05	1	2	4	8
$\times 10^{-2} M$						
0.032	0	0	0	0	0	0
0.065	1.80±0.41	1.25±0.79	1.68±0.22	1.64±0.54	1.56±0.18	2.46±0.7
		• N.S	• N.S	• N.S	• N.S	• *
0.125	2.93±0.74	2.65±0.80	3.01±0.74	3.25±0.88	2.94±0.46	4.31±1.0
		• N.S	• N.S	• N.S	• N.S	• **
0.25	4.74±0.88	4.66±1.16	5.47±0.77	5.77±0.90	4.88±1.04	6.43±1.2
		• N.S	• N.S	• N.S	• N.S	• **
0.5	7.87±1.17	8.17±1.33	9.59±1.97	8.96±1.12	9.31±1.74	11.05±2.1
		• N.S	• *	• *	• *	• **
1	16.83±2.70	15.22±3.28	17.13±2.26	21.09±3.46	21.20±4.78	23.05±3.5
		• N.S	• N.S	• **	• *	• **
2	29.12±6.00	28.53±6.71	31.42±1.44	38.48±4.89	35.44±6.10	39.90±6.1
		• N.S	• N.S	• **	• *	• **
4	62.40±7.68	60.88±7.50	54.24±7.18	66.74±8.71	67.07±6.96	66.86±5.7
		• N.S	• N.S	• N.S	• N.S	• N.S

** p<0.001

* p<0.05

Tabla 21. Efectos producidos por diferentes concentraciones de cloruro de litio después de lavar, tres veces cada dos minutos durante 1 hora, los baños de órgano aislado que contenían las preparaciones de plexo mientérico estimulado electricamente, procedentes de animales controles y de animales tratados crónicamente con litio.

• Comparación entre los resultados obtenidos con preparaciones procedentes de animales tratados crónicamente y de controles no tratados.

Cada dato corresponde al promedio de 8 experiencias, obteniéndose los siguientes coeficientes de correlación lineal:

- Control, 0.9989.
- 0.05 mEq/Kg/dia, 0.9993.
- 1 mEq/Kg/dia, 0.9960.
- 2 mEq/Kg/dia, 0.9964.
- 4 mEq/Kg/dia, 0.9969.
- 8 mEq/Kg/dia, 0.9938.

litio (mEq/Kg/dia)

LiCl (x10 ⁻² M)	0	0.05	1	2	4	8
0.032	0	0	0	0	0	0
0.065	0.54±0.60	0 • * ◦ **	0.21±0.63 • N.S ◦ **	0.20±0.57 • N.S ◦ **	0.18±0.55 • N.S ◦ **	0.15±0.5 • N.S ◦ **
0.125	1.20±0.79	0.49±0.80 • N.S ◦ **	1.22±0.92 • N.S ◦ **	0.97±0.92 • N.S ◦ **	0.67±0.81 • N.S ◦ **	1.97±0.7 • N.S ◦ **
0.25	2.38±1.57	1.64±0.14 • N.S ◦ **	2.34±0.90 • N.S ◦ **	2.80±0.72 • N.S ◦ **	1.80±0.65 • N.S ◦ **	3.61±0.6 • * ◦ **
0.5	4.24±1.64	3.86±0.94 • N.S ◦ **	4.97±0.82 • N.S ◦ **	4.83±1.68 • N.S ◦ **	5.90±1.38 • * ◦ **	7.16±1.1 • ** ◦ **
1	8.56±1.38	8.52±1.58 • N.S ◦ **	12.27±2.33 • * ◦ *	12.37±1.84 • * ◦ **	12.20±2.81 • * ◦ **	12.76±1.5 • ** ◦ **
2	16.13±1.87	16.70±5.12 • N.S ◦ **	24.14±5.88 • * ◦ *	22.50±5.26 • * ◦ **	24.21±6.47 • * ◦ *	21.95±4.4 • * ◦ **
4	32.60±4.45	33.78±6.21 • N.S ◦ **	44.39±5.36 • ** ◦ *	37.96±4.39 • * ◦ **	41.30±5.05 • * ◦ **	43.15±6.4 • ** ◦ **

** p< 0.001

* p<0.05

Tabla 22. Efectos producidos sobre las contracciones inducidas electricamente en preparaciones de plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon,

procedentes de animales controles y de animales tratados cronicamente con litio, al añadir al baño de órgano aislado un inhibidor de la fosfodiesterasa, 3-isobutil 1-metil xantina $2 \times 10^{-5} M$ y diferentes concentraciones de cloruro de litio.

- Comparación entre los resultados obtenidos con preparaciones procedentes de animales tratados cronicamente y de controles no tratados.

- Comparación entre los resultados obtenidos antes (Tabla 21) y después de añadir a las preparaciones procedentes de animales tratados cronicamente, un inhibidor de la fosfodiesterasa al baño de órgano aislado.

Cada dato corresponde al promedio de 8 experiencias, obteniéndose los siguientes coeficientes de correlación lineal:

- Control, 0.9995.
- 0.05 mEq/Kg/día, 0.9998.
- 1 mEq/Kg/día, 0.9986.
- 2 mEq/Kg/día, 0.9940.
- 4 mEq/Kg/día, 0.9954.
- 8 mEq/Kg/día, 0.9962.

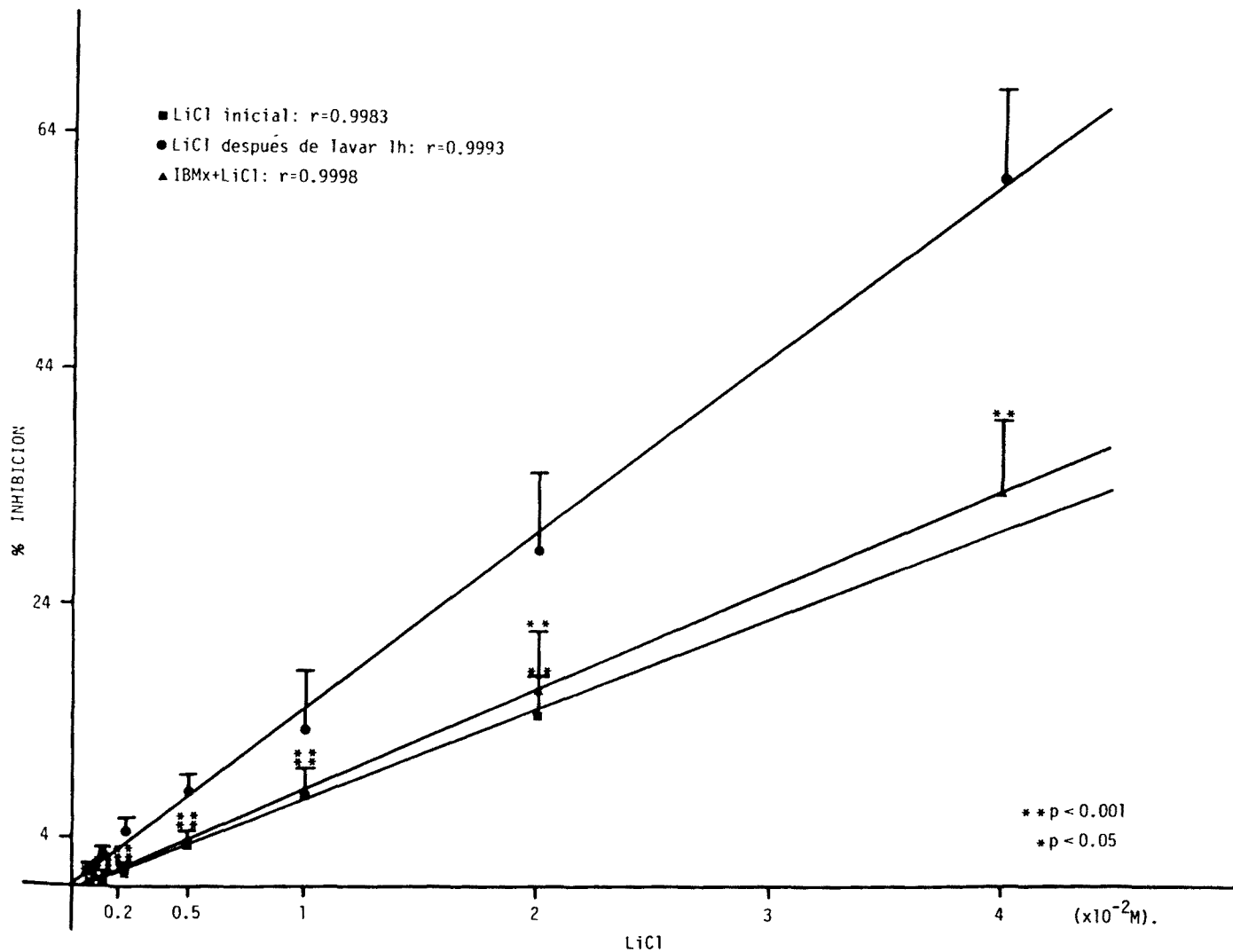


Fig. 20. Curvas dosis-respuesta obtenidas, en baño de órgano aislado, con preparaciones de plexo mientérico estimulado electricamente, procedentes de animales tratados crónicamente con 0.05 mEq/Kg/día de litio frente a cloruro de litio añadido al baño al inicio, después de lavar durante 1 hora o en presencia de 3-isobutil 1-metil xantina (IBMX) $2 \times 10^{-5} M$.

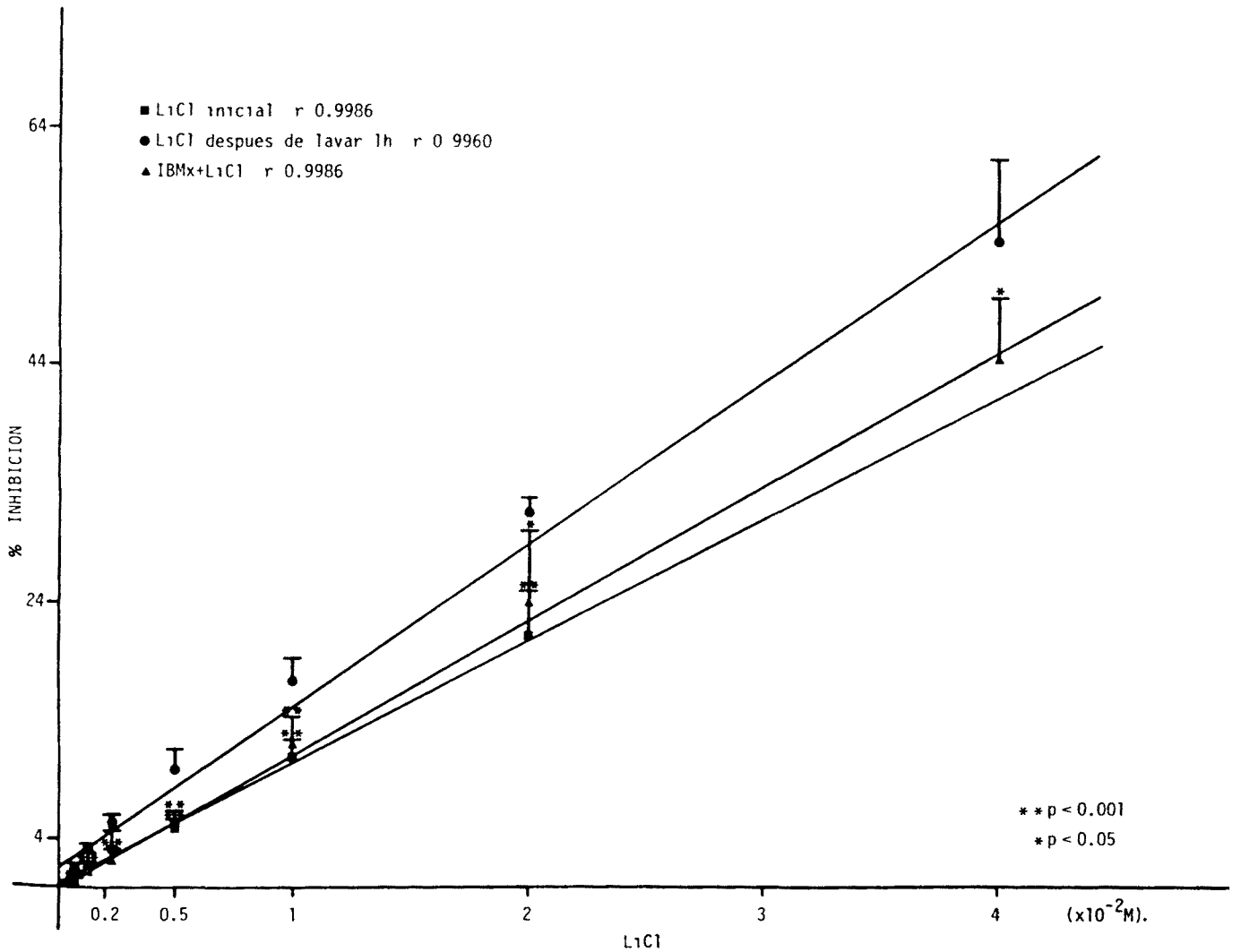


Fig. 21. Curvas dosis-respuesta obtenidas, en baño de órgano aislado, con preparaciones de plexo mientérico estimulado electricamente, procedentes de animales tratados cronicamente con 1 mEq/Kg/día de litio frente a cloruro de litio añadido al baño al inicio, después de lavar durante 1 hora o en presencia de 3-isobutil 1-metil xantina (IBMX) 2×10^{-5} M.

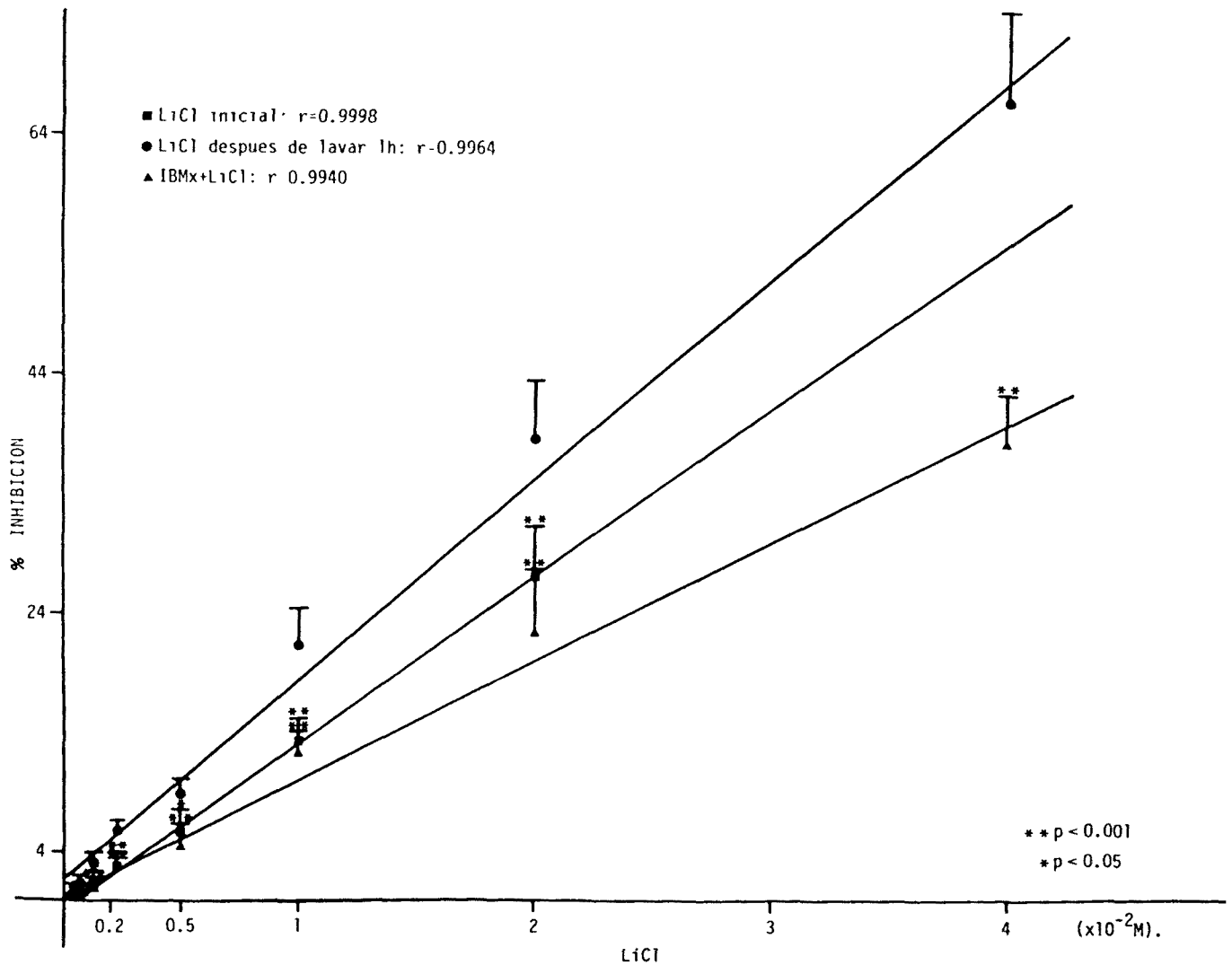


Fig. 22. Curvas dosis-respuesta obtenidas, en baño de órgano aislado, con preparaciones de plexo mientérico estimulado electricamente, procedentes de animales tratados cronicamente con 2 mEq/Kg/dia de litio frente a cloruro de litio añadido al baño al inicio, después de lavar durante 1 hora o en presencia de 3-isobutil 1-metil xantina (IBMX) $2 \times 10^{-5} M$.

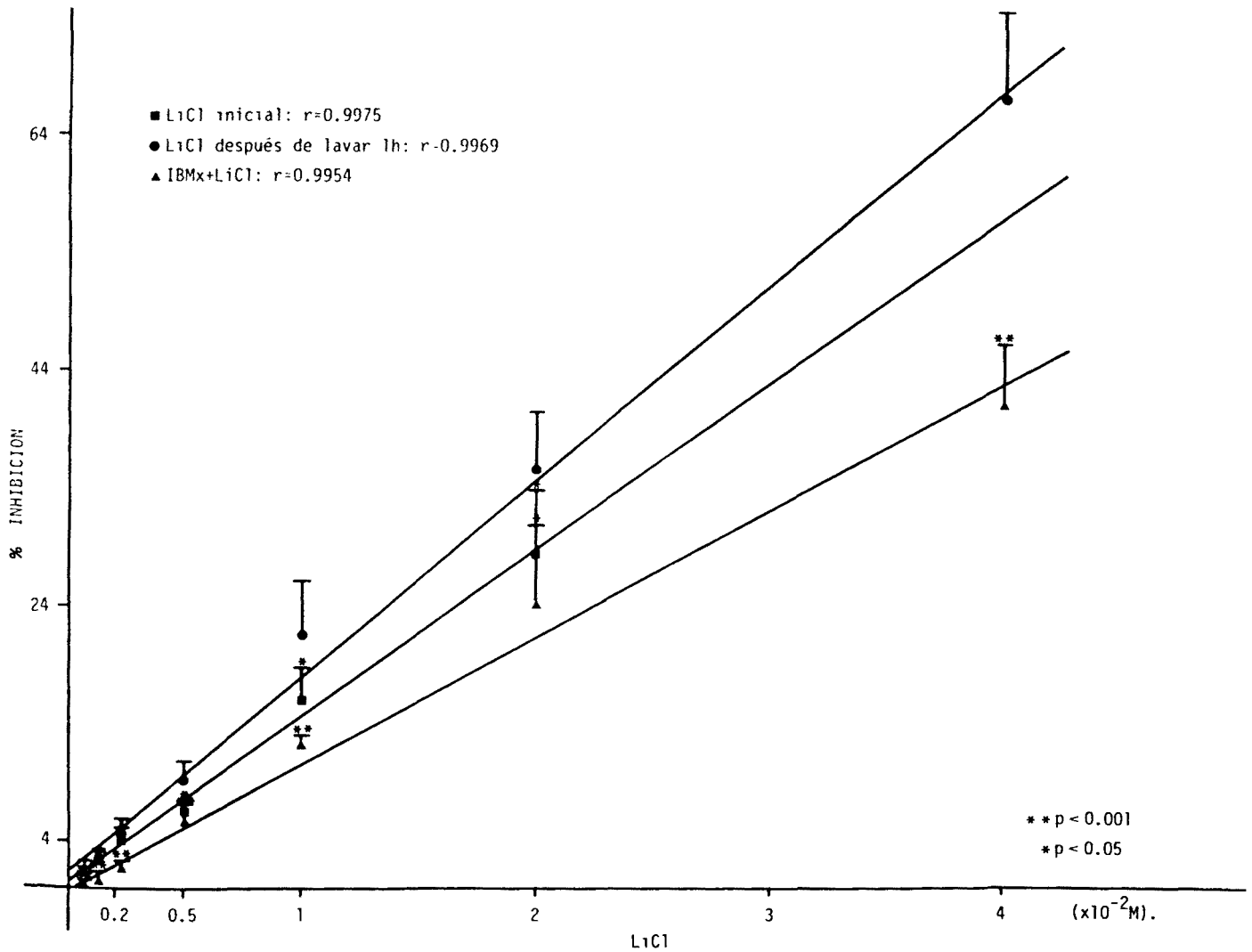


Fig. 23. Curvas dosis-respuesta obtenidas, en baño de órgano aislado, con preparaciones de plexo mientérico estimulado electricamente, procedentes de animales tratados crónicamente con 4 mEq/Kg/día de litio frente a cloruro de litio añadido al baño al inicio, después de lavar durante 1 hora o en presencia de 3-isobutil 1-metil xantina (IBMX) $2 \times 10^{-5} M$.

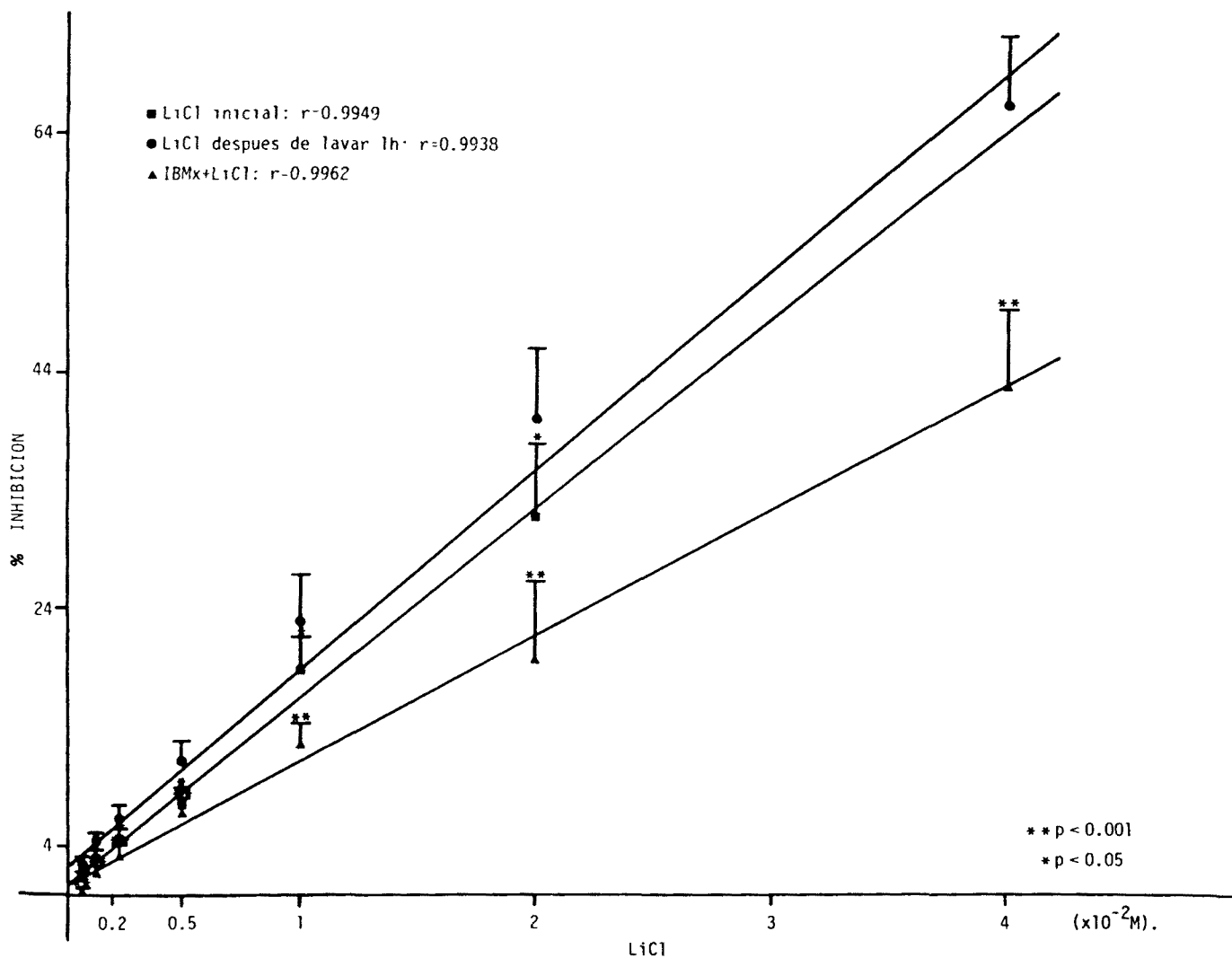
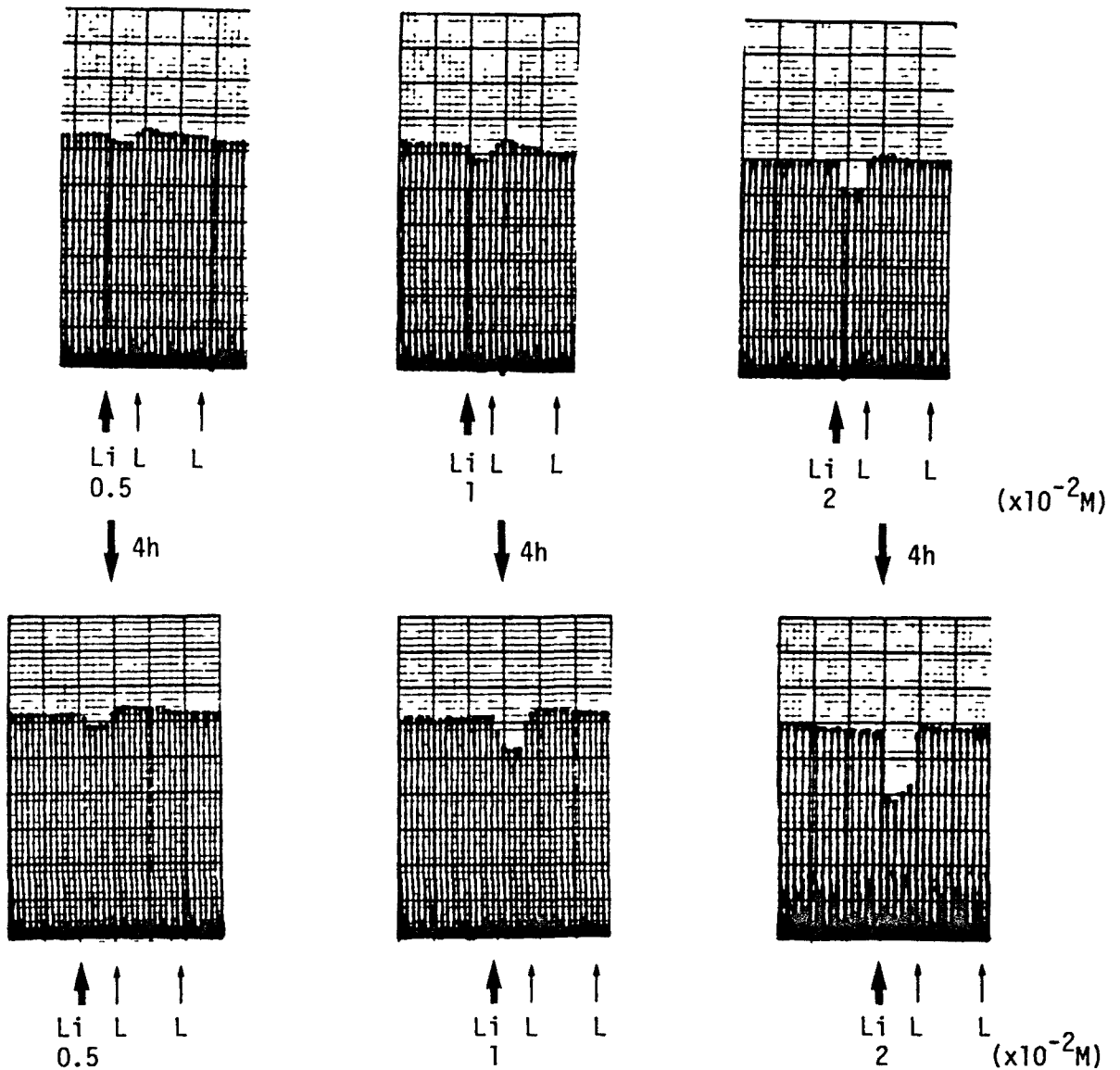
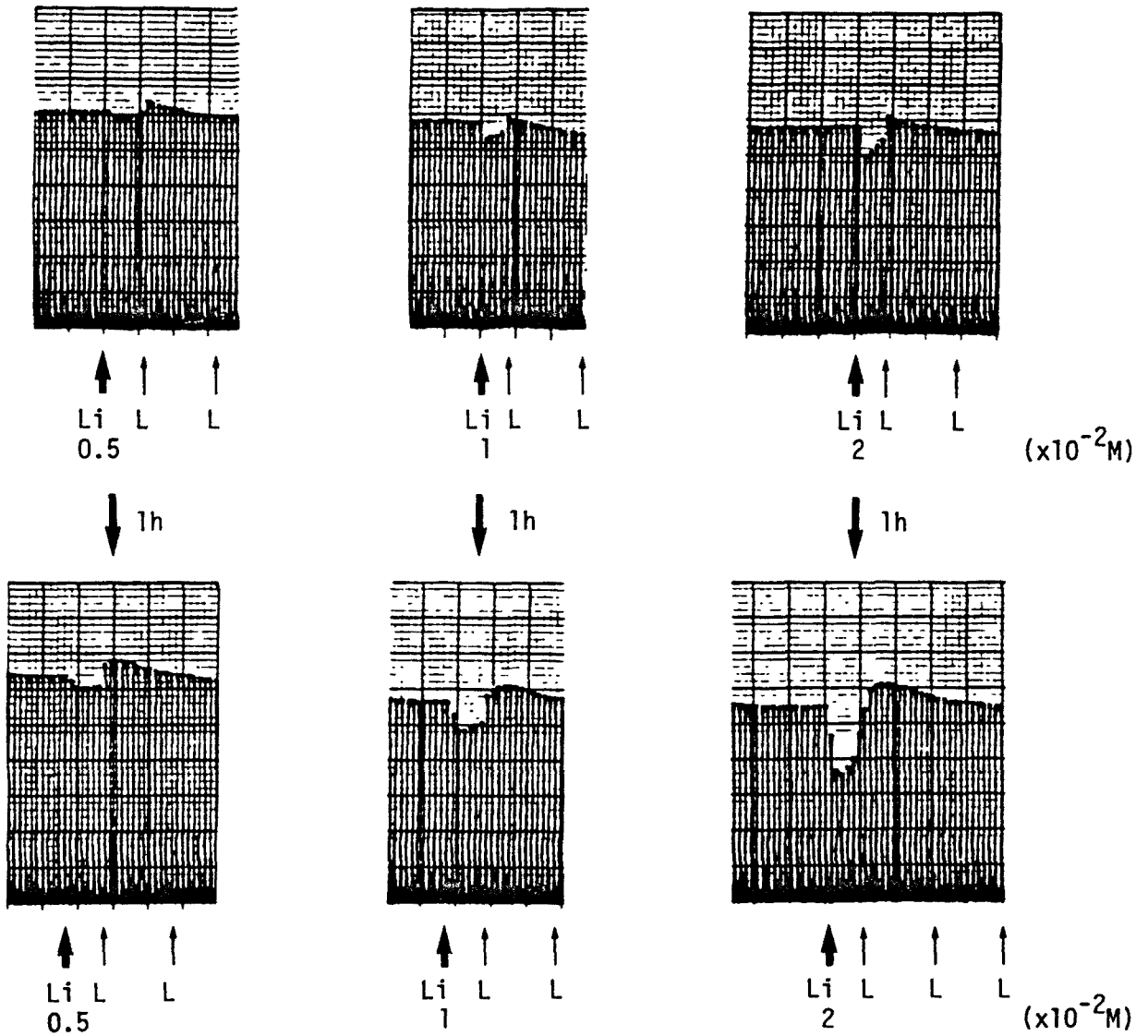


Fig. 24. Curvas dosis-respuesta obtenidas, en baño de órgano aislado, con preparaciones de plexo mientérico estimulado electricamente, procedentes de animales tratados cronicamente con 8 mEq/Kg/dia de litio frente a cloruro de litio añadido al baño al inicio, después de lavar durante 1 hora o en presencia de 3-isobutil 1-metil xantina (IBMX) $2 \times 10^{-5} M$.

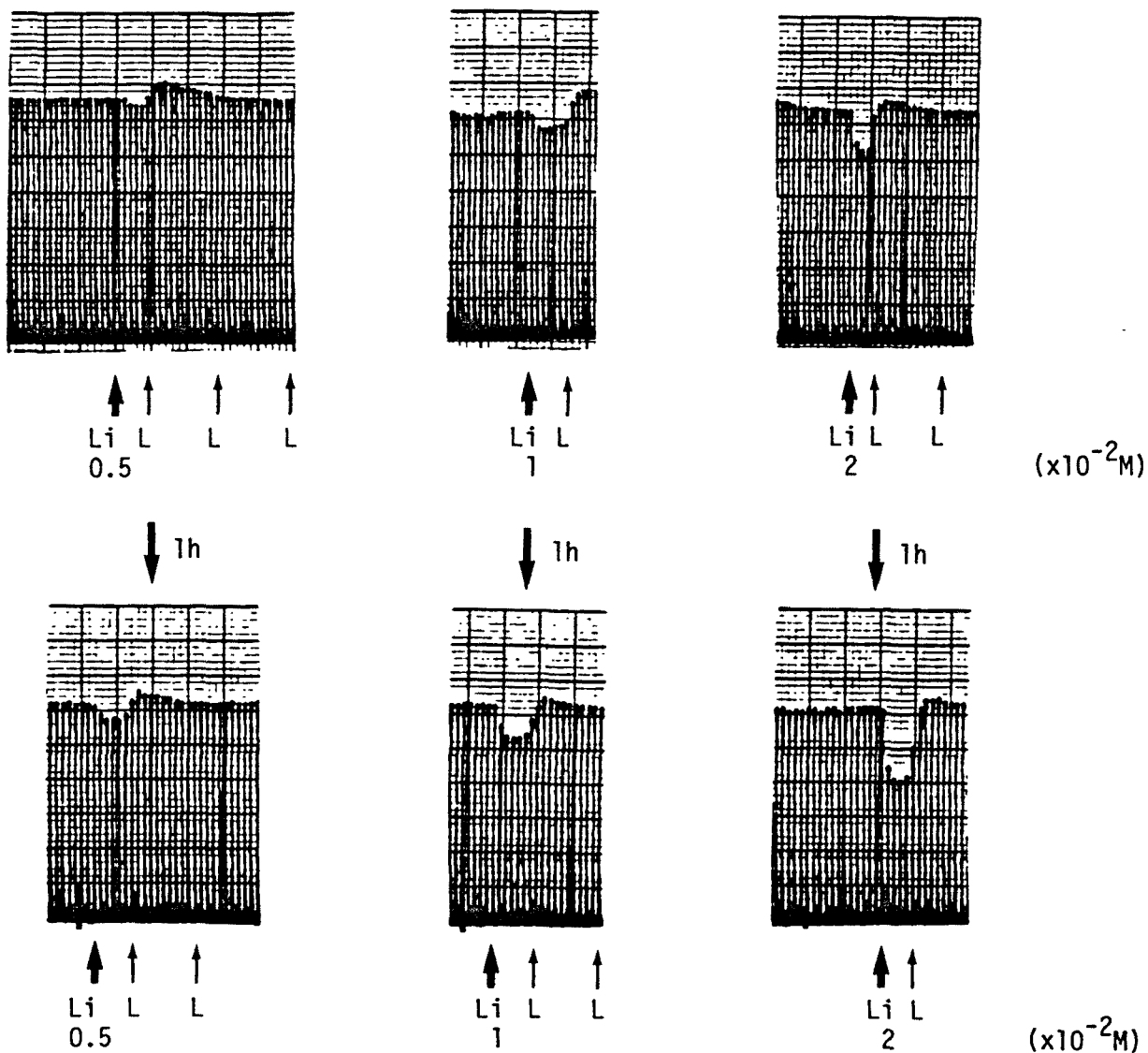


Gráfica 11. Efecto producido por tres concentraciones diferentes de cloruro de litio (Li) al inicio de la experiencia y después de lavar durante 4 horas las preparaciones de plexo mientérico estimulado eléctricamente, procedentes de animales tratados crónicamente con 4 mEq/Kg/día de litio. L=lavado.



Gráfica 12. Efecto producido por tres concentraciones diferentes de cloruro de litio (Li) al inicio de la experiencia y después de lavar durante 1 hora las preparaciones de plexo mientérico estimulado electricamente, procedentes de animales tratados crónicamente con 1 mEq/Kg/día de litio.

L=lavado.



Gráfica 13. Efecto producido por tres concentraciones diferentes de cloruro de litio (Li) al inicio de la experiencia y después de lavar durante 1 hora las preparaciones de plexo mientérico estimulado eléctricamente, procedentes de animales tratados crónicamente con 4 mEq/Kg/día de litio. L=lavado.

DETERMINACION DE LOS NIVELES DE AMPc EN PREPARACIONES DE PLEXO MIENTERICO-MUSCULO LONGITUDINAL DE ILEON DE COBAYO CUANDO SE AÑADIA DE FORMA AGUDA LITIO.

Hemos estudiado mediante una técnica radioactiva de desplazamiento isotópico, cuales eran los efectos que producían, sobre la acumulación de AMPc inducida por un inhibidor de la fosfodiesterasa, 3-isobutil 1-metil xantina $1 \times 10^{-3} M$, diferentes concentraciones de cloruro de litio, 0 a $8 \times 10^{-4} M$, en estas preparaciones.

Para comprobar que el cloruro de litio inhibía la acumulación de AMPc en nuestro modelo experimental, preincubamos, durante 60 min, el plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo a $37^{\circ}C$ con agitación constante en una solución de Krebs-Ringer sin y con cloruro de litio $4 \times 10^{-2} M$, según Thams y Geisler (1979). Transcurrido este tiempo y para observar cuando se producía la máxima acumulación de AMPc, se volvieron a incubar, entre 0 y 20 min en presencia de un inhibidor de la fosfodiesterasa, 3-isobutil 1-metil xantina $1 \times 10^{-3} M$. Después de esta incubación se paraba la reacción por ebullición.

Se homogenizaban luego las preparaciones de plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo y mediante la técnica radioactiva de desplazamiento isotópico mencionada anteriormente, se comprobó que la máxima acumulación de AMPc se conseguía con 3-isobutil 1-metil xantina $1 \times 10^{-3} M$ después de 5 min de incubación. Así mismo demostramos que el cloruro de litio $4 \times 10^{-2} M$, cuando se preincubaba durante 60 min, producía una inhibición estadísticamente muy significativa sobre la acumulación de AMPc inducida por este inhibidor de la fosfodiesterasa. (Tabla 4 y Fig. 7).

Una vez comprobada la inhibición del cloruro de litio $4 \times 10^{-4} \text{M}$ sobre la acumulación de AMPc, inducida por un inhibidor de la fosfodiesterasa, estudiamos, con esta misma técnica, lo que sucedía cuando preincubábamos durante 60 min estas preparaciones con otras concentraciones de esta sal, 0 a $8 \times 10^{-2} \text{M}$ y luego las incubábamos 5 min con 3-isobutil 1-metil xantina $1 \times 10^{-3} \text{M}$. Como se observa en la Tabla 23 y Fig. 25, a medida que aumentábamos la concentración de cloruro de litio la inhibición sobre la acumulación de AMPc iba siendo mayor, observando que a partir de concentraciones de $0.125 \times 10^{-2} \text{M}$, las diferencias, respecto a los resultados obtenidos con 3-isobutil 1-metil xantina $1 \times 10^{-3} \text{M}$ solo, ya eran estadísticamente significativas.

La inhibición sobre la acumulación de AMPc oscilaba entre un 3.8% para cloruro de litio $0.065 \times 10^{-2} \text{M}$ y un 74.9% para $8 \times 10^{-2} \text{M}$, (Tabla 23).

Concentración (x10 ⁻³ M)	pmoles AMPc/mg de proteína	% Inhibición
IBMX 0.1	401.90±32.80	----
LiCl 0.065		
+IBMX 0.1	386.60±28.05	3.8
LiCl 0.125		
+IBMX 0.1	375.62±32.60	6.5 *
LiCl 0.25		
+IBMX 0.1	361.31±32.04	10.1 *
LiCl 0.5		
+IBMX 0.1	307.32±16.93	23.5 **
LiCl 1		
+IBMX 0.1	254.80±30.21	36.6 **
LiCl 2		
+IBMX 0.1	196.22±19.42	51.2 **
LiCl 4		
+IBMX 0.1	152.63±20.11	62.0 **
LiCl 8		
+IBMX 0.1	100.93±13.63	74.9 **

** p<0.001

* p<0.05

Tabla 23. Niveles de AMPc, expresados en pmoles de AMPc/mg de proteína y en % de inhibición sobre la acumulación de este nucleótido cíclico, en homogenizados

de preparaciones de plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo preincubado, durante 60 minutos, con diferentes concentraciones de cloruro de litio e incubado posteriormente con 3-isobutil 1-metil xantina (IBMX) 1×10^{-6} M durante 5 minutos. Cada dato corresponde al promedio de 16 experiencias, siendo el coeficiente de correlación lineal de 0.8902.

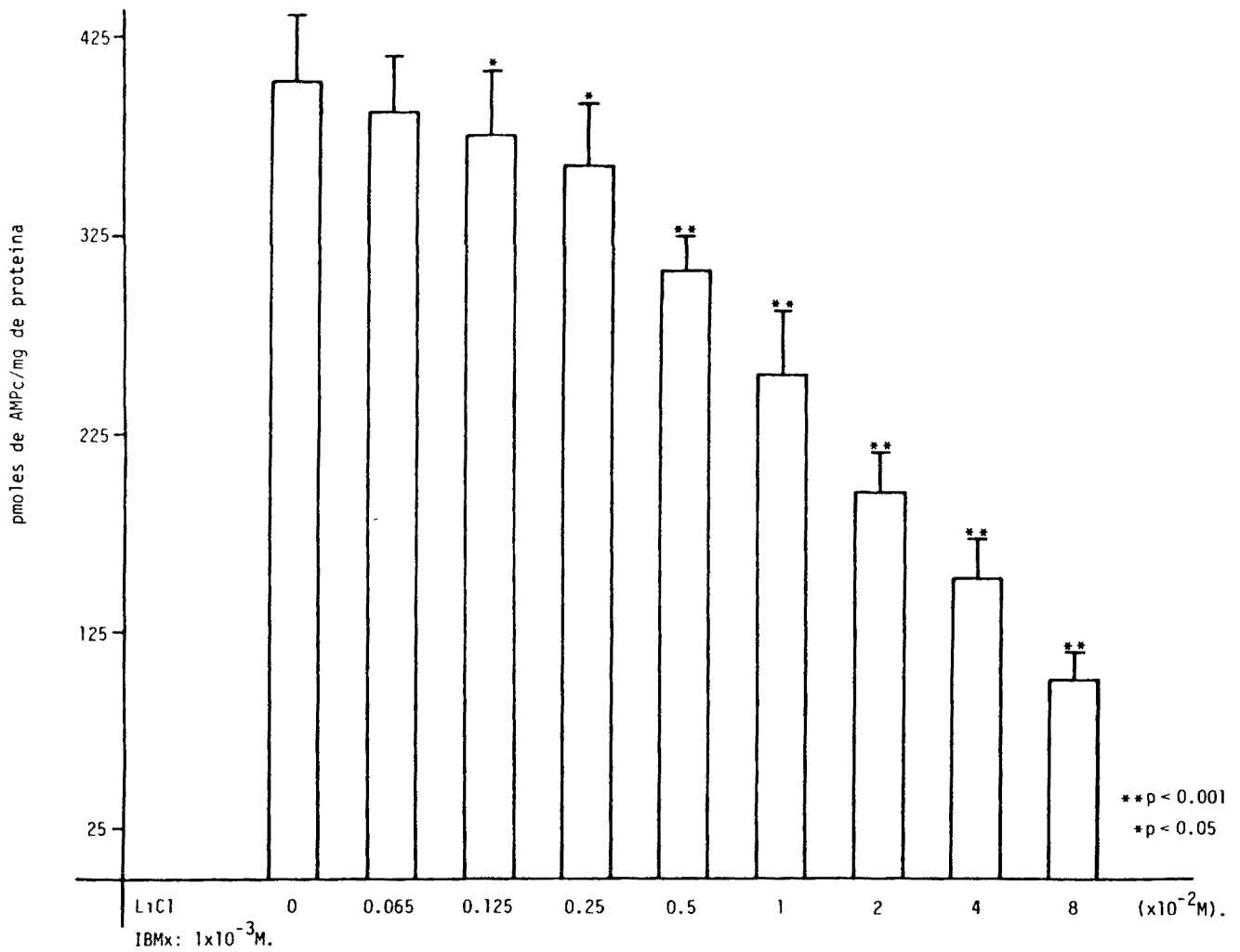


Fig. 25. Acumulación de AMPc, en homogenizados de preparaciones de plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo, inducida por un inhibidor de la fosfodiesterasa, 3-isobutil 1-metil xantina (IBMX) $1 \times 10^{-3} M$ solo o en presencia de diferentes concentraciones de cloruro de litio.

DETERMINACION DE LOS NIVELES DE AMPc EN PREPARACIONES DE PLEXO MIENTERICO-MUSCULO LONGITUDINAL DE ILEON DE COBAYOS ADMINISTRADOS CRONICAMENTE CON LITIO

Para el estudio de los niveles de AMPc en preparaciones de plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon, procedentes de cobayos administrados cronicamente con litio, se siguió la misma técnica que con los animales no tratados, con la única diferencia de que no se les añadía de forma exógena diferentes concentraciones de cloruro de litio, sino que se medían directamente los niveles de AMPc después de los 14 días de tratamiento.

En primer lugar estudiamos los niveles de AMPc en las preparaciones de íleon de cobayos administrados cronicamente con litio, a las que en lugar de incubar con un inhibidor de la fosfodiesterasa se les había añadido unicamente Krebs-Ringer. A los valores obtenidos los definimos como niveles basales de AMPc.

Como se observa en la Tabla 24 y Fig. 26, solo apreciamos una inhibición estadísticamente significativa en los niveles basales de AMPc, con el tratamiento crónico de 8 mEq/Kg/día, mientras que con las demás dosis no habían variaciones significativas.

Una vez demostrado que solo se produce una inhibición estadísticamente significativa en los niveles basales de AMPc con la administración crónica de 8 mEq/Kg/día de litio, estudiamos cuales eran las variaciones producidas por la administración crónica de este ion sobre la acumulación de AMPc inducida por un inhibidor de la fosfodiesterasa, 3-isobutil 1-metil xantina 1×10^{-4} M. El tiempo de incubación con esta sustancia era el mismo que en los animales controles, o sea 5 minutos.

Como se observa en la Tabla 25, los homogenizados de las preparaciones provenientes de animales tratados cronicamente con dosis muy bajas de litio,

0.05 mEq/Kg/día, no producen variaciones en la acumulación de AMPc inducida por el 3-isobutil 1-metil xantina $1 \times 10^{-3} M$. Con dosis un poco más altas, 1 mEq/Kg/día, ya se observa una disminución estadísticamente significativa en los niveles de AMPc, mientras que con 2, 4 y 8 mEq/Kg/día, la inhibición era muy significativa.

Hay que destacar que el efecto inhibitorio producido por estas tres últimas dosis de litio, era entre ellas muy similar, lo que sugiere que la acumulación de AMPc estaría inhibida de forma parecida tanto con 2 como con 8 mEq/Kg/día de litio. (Fig. 27).

Dosis litio mEq/Kg/dia	pmoles AMPc/mg de proteina	% Inhibición
0	13.53±3.44	----
0.05	9.73±2.73	28.1
1	10.63±3.10	21.4
2	10.49±3.47	22.5
4	11.87±3.98	12.3
8	8.10±2.32	40.1 **

** p<0.001

Tabla 24. Niveles basales de AMPc, expresados en pmoles de AMPc/mg de proteina y en % de inhibición sobre la acumulación de este nucleótido cíclico, en homogenizados de preparaciones de plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon, procedentes de animales tratados crónicamente durante 14 días con diferentes dosis de litio. Cada dato corresponde al promedio de 8 experiencias.

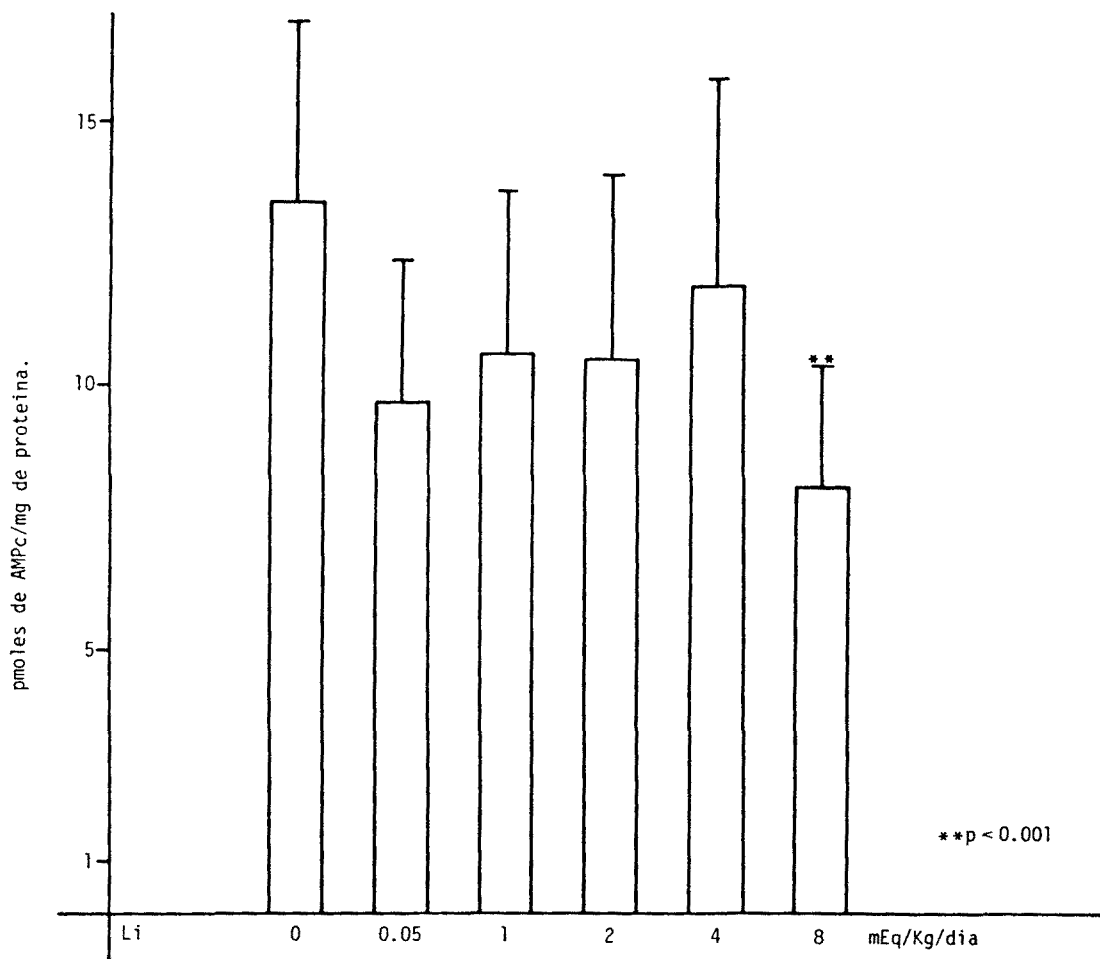


Fig. 26. Niveles basales de AMPc, expresados en pmoles de AMPc/mg de proteína, obtenidos con homogenizados de preparaciones de plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon, procedentes de animales tratados crónicamente con diferentes dosis de litio.

Dosis litio mEq/Kg/día	pmoles AMPc/mg de proteína	% Inhibición
IBMX $1 \times 10^{-3} M$	401.90±32.80	----
LiCl 0.05		
+IBMX $1 \times 10^{-3} M$	368.88±48.10	8.2
LiCl 1		
+IBMX $1 \times 10^{-3} M$	356.99±51.90	11.2 *
LiCl 2		
+IBMX $1 \times 10^{-3} M$	265.55±36.76	33.9 **
LiCl 4		
+IBMX $1 \times 10^{-3} M$	276.14±23.34	31.3 **
LiCl 8		
+IBMX $1 \times 10^{-3} M$	260.37±25.19	35.2 **

** p<0.001

* p<0.05

Tabla 25. Niveles de AMPc, expresados en pmoles de AMPc/mg de proteína y en % de inhibición sobre la acumulación de este nucleótido cíclico inducida por un inhibidor de la fosfodiesterasa, 3-isobutil 1-metil xantina (IBMX) $1 \times 10^{-3} M$, en homogenizados de preparaciones de plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon, procedentes de animales tratados crónicamente durante 14 días con diferentes dosis de litio. Cada dato corresponde al promedio de 8 experiencias.

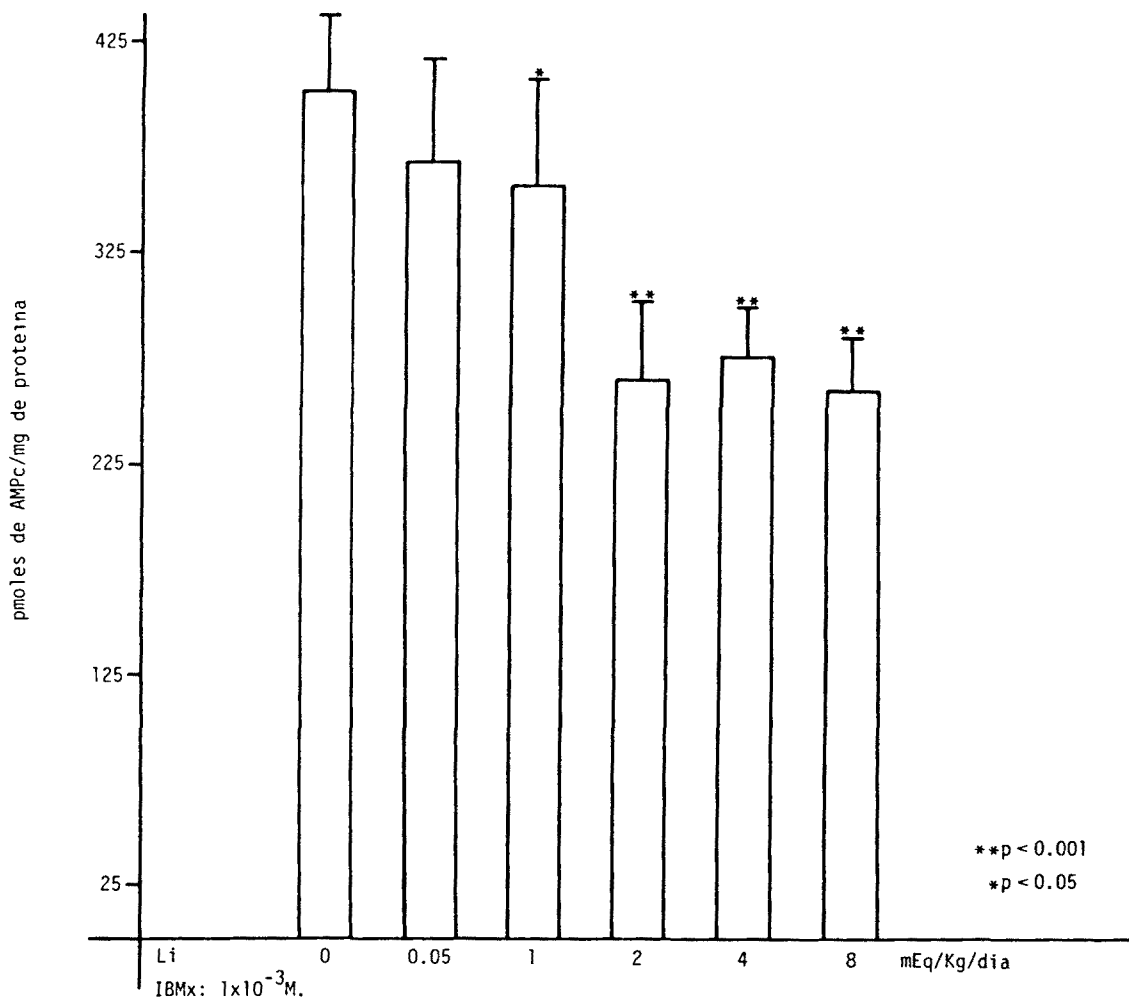


Fig. 27. Acumulación de AMPc, expresada en pmoles de AMPc/mg de proteina, inducida por un inhibidor de la fosfodiesterasa, 3-isobutil 1-metil xantina (IBMX) $1 \times 10^{-3} M$, en homogenizados de preparaciones de plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon, procedentes de animales tratados crónicamente con diferentes dosis de litio.

DISCUSSION

Las experiencias realizadas en esta tesis se basaron en tres tipos de ensayos distintos. Se inició con un amplio estudio de los efectos del litio sobre las preparaciones de plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo, en baños de órgano aislado, y sobre las acciones de este ion frente algunos de los principales receptores presentes en esta preparación. Después se realizaron ensayos, también en baños de órgano aislado, de los efectos del litio sobre preparaciones procedentes de animales tratados crónicamente con este ion. Finalmente estudiamos las acciones del litio, en presencia y ausencia de un inhibidor de la fosfodiesterasa, 3-isobutil 1-metil xantina, sobre los niveles de AMPc en preparaciones procedentes tanto de animales tratados como no tratados con este ion.

EXPERIENCIAS REALIZADAS EN BAÑO DE ÓRGANO AISLADO CON PREPARACIONES DE PLEXO MIENTERICO-MUSCULO LONGITUDINAL DE ILEON DE COBAYO

En primer lugar realizamos varias experiencias estudiando el efecto del litio sobre las contracciones inducidas, en nuestro modelo experimental, por la acetilcolina añadida exógenamente al baño de órgano aislado. Pudimos demostrar que este ion no produce ningún tipo de efecto sobre dichas contracciones.

A continuación, estimulamos eléctricamente las preparaciones de íleon y realizamos varias curvas dosis-respuesta con diferentes concentraciones de litio, demostrando que este ion inhibe las contracciones inducidas eléctricamente siendo esta inhibición proporcional a la concentración de litio utilizada.

Paton (1957) y Schaumann (1957), comprobaron que estas contracciones inducidas eléctricamente son

producidas por la liberación de acetilcolina, por lo que nuestros resultados confirmarían la hipótesis de Hirsch y cols (1978), según la cual, el litio inhibiría en esta preparación la liberación de acetilcolina a nivel presináptico, ya que disminuye su liberación pero no el efecto que produce la acetilcolina cuando se añade exogenamente.

Otros autores han obtenido resultados similares en distintos tejidos. Lingsch y Martin (1976), Berridge y cols (1982), Reese y Cooper (1982), Cowie y cols (1982) y Berridge (1984).

Para comprobar la especificidad de la inhibición del litio sobre la liberación de acetilcolina, estudiamos, en nuestro modelo experimental, las acciones producidas por diferentes concentraciones de cloruro sódico, observando, que el efecto del sodio era muy inferior al obtenido con concentraciones idénticas de cloruro de litio. Cabe deducir por tanto que la acción inhibitoria producida por el litio, sobre la liberación de acetilcolina, era específica de este ion.

Esta inhibición se podría deber a diversas causas entre las que cabe destacar:

a/ El litio, por sus propiedades físico-químicas parecidas al sodio y al potasio, puede producir interferencias con la regulación de las concentraciones iónicas intra y extracelulares.

b/ Debido a la alta solubilidad en agua del litio y a sus altos potenciales de ionización, puede afectar las propiedades moleculares de los compuestos orgánicos, variando tanto su conformación como sus propiedades biológicas.

Las únicas diferencias que existían entre nuestros resultados y los obtenidos por Hirsch y cols (1978), eran en relación a las concentraciones bajas de litio, $0.065 \times 10^{-2} M$ a $0.25 \times 10^{-2} M$, con las que estos autores obtuvieron un pequeño incremento en las contracciones,

parecido al observado al lavar la preparación, mientras que nosotros comprobamos una inhibición que aumentaba proporcionalmente a la concentración de este ion. En esta línea realizamos varias experiencias, demostrando que si añadíamos estas concentraciones de litio a temperatura ambiente, se producía una potenciación de las contracciones parecida a la obtenida por Hirsch y cols, mientras que si las aplicábamos a la misma temperatura del baño de órgano aislado, o sea 37 °C, se producía una inhibición. (Estas experiencias no han sido comentadas en los resultados). Por tanto, de acuerdo con nuestros datos, los incrementos observados por estos autores en las contracciones inducidas electricamente con litio $0.065 \times 10^{-4} M$ a $0.25 \times 10^{-4} M$, se debían única y exclusivamente a una diferencia de temperaturas en el momento de añadir este ion. Como hemos comentado anteriormente, estos incrementos eran de la misma magnitud que los obtenidos cuando se lavaba por rebosamiento el baño de órgano aislado, ya que al iniciar el lavado y debido a la propia estructura de los baños, el primer líquido nutritivo que entraba se encontraba a una temperatura 2 a 3 grados por debajo de los 37 °C. Hay que destacar que el efecto potenciador de las contracciones producidas por los lavados, al igual que el observado con concentraciones bajas de litio por Hirsch y cols, era momentáneo ya que al cabo de unos segundos se estabilizaba la temperatura y las contracciones volvían a su amplitud normal.

Una vez demostrada la acción inhibitoria producida por el litio sobre la liberación de acetilcolina, pasamos a estudiar los efectos de este ion sobre los principales receptores existentes en nuestro modelo experimental. Dichas experiencias se iniciaron con los receptores opiáceos, dado el interés de una posible relación entre el litio y las sustancias opiáceas. Para ello ensayamos que efectos producían diferentes concentraciones de litio

sobre la inhibición por morfina de las contracciones inducidas electricamente, demostrando que este ion no afecta la acción inhibitoria de esta sustancia opiácea.

Al añadir al baño de órgano aislado, un antagonista opiáceo, naloxona, se apreciaba, tal y como habían observado otros autores, Puig y cols (1978), una recuperación total del efecto de la morfina, pero no del producido por el litio, por lo que según nuestros resultados este ion no actuaría sobre los receptores opiáceos del plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo.

Una vez comprobadas las acciones del litio sobre la morfina, estudiamos que efectos producía este ion sobre los receptores adrenérgicos. Ebstein y cols (1980), postularon que el efecto del litio en la manía se encuentra relacionado con las interferencias que produce este ion en el metabolismo de las catecolaminas, ya que el litio incrementa la inactivación intraneuronal de noradrenalina y disminuye sus niveles funcionales. Por su parte, Zohar y cols (1982), demostraron que este ion inhibe la liberación de noradrenalina en cortes de corteza cerebral y bazo, comprobando que la liberación de este agonista adrenérgico está mediada por el AMPc. Estos resultados, junto a los obtenidos en cerebro, sinaptosomas y corazón, por Stern y cols (1969), Treiser y cols (1979) y Reese y Cooper (1984), en donde también demostraron una inhibición por parte del litio sobre la noradrenalina, nos llevaron a estudiar los efectos de este ion sobre las acciones producidas por este agonista adrenérgico en la preparación plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo.

En primer lugar estudiamos los efectos que producía la noradrenalina en nuestro modelo experimental, comprobando que los resultados obtenidos por nosotros eran muy parecidos a los descritos por Maske y cols (1980) y Kadlec y cols (1982), ya que al igual que

ellos también observamos, que este agonista adrenérgico inhibe las contracciones inducidas por un campo eléctrico en esta preparación, siendo la inhibición proporcional a la concentración de noradrenalina.

Hecho esto, ensayamos que efectos producían diferentes concentraciones de litio sobre la inhibición por noradrenalina de las contracciones inducidas eléctricamente, demostrando que a partir de $0.5 \times 10^{-6} M$, el litio inhibe de forma estadísticamente significativa el efecto de la noradrenalina llegando a ser la inhibición del 90% con concentraciones de este ion de $2 \times 10^{-6} M$.

La acción inhibitoria del litio sobre el efecto de la noradrenalina se comprobó también con concentraciones de este agonista adrenérgico 10 veces superiores a las anteriormente ensayadas, demostrando que este ion también inhibe de forma estadísticamente significativa la acción de esta concentración de noradrenalina, llegando a ser la inhibición del 80% con concentraciones de $2 \times 10^{-6} M$ de litio.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos en otros tejidos por Stern y cols (1969), Treiser y cols (1979) y Reese y Cooper (1984), y nos hicieron pensar que quizás el litio podría actuar directamente sobre los receptores α y β -adrenérgicos de esta preparación. Para comprobarlo, estudiamos las acciones de este ion en presencia de diferentes bloqueantes adrenérgicos.

En primer lugar ensayamos los efectos producidos por diferentes bloqueantes β -adrenérgicos: propranolol, toliprolol, atenolol y sotalol, sobre la acción inhibitoria del litio, demostrando que el toliprolol, atenolol y sotalol, no ejercen sobre este ion ningún tipo de acción estadísticamente significativa. Sin embargo y curiosamente, con el propranolol se comprobó un incremento estadísticamente significativo sobre el efecto inhibitorio producido por todas las concentraciones ensayadas de litio. Este hecho, también lo habían

observado en células grasas de rata, Thams y Geisler (1979), por lo que las siguientes experiencias las encaminamos a intentar explicar estos resultados.

Es importante señalar, que el propranolol además de ser un bloqueante β -adrenérgico, β_1 y β_2 , también tiene propiedades anestésicas locales, es por ello que estudiamos los efectos de la lidocaina, que es un anestésico local específico, sobre la inhibición producida por el litio.

Con lidocaina se obtuvieron unos resultados muy parecidos a los del propranolol, ya que también incrementa de forma estadísticamente significativa la inhibición producida por todas las concentraciones de litio. Por tanto, el efecto potenciador obtenido con propranolol sobre la inhibición inducida por este ion se debería mas a una acción anestésica local, de este bloqueante β -adrenérgico, que a una acción directa del litio sobre los receptores β -adrenérgicos de esta preparación.

En relación a los efectos de los bloqueantes α -adrenérgicos, fenoxibenzamina y fentolamina, sobre la inhibición producida por el litio en nuestro modelo experimental, cabe deducir que este ion puede tener cierta acción α -adrenérgica, ya que tanto la fenoxibenzamina como la fentolamina inhiben, de forma estadísticamente significativa, la acción del litio, siendo el efecto de la fenoxibenzamina algo mas potente que el de la fentolamina. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Ennis y cols (1977), Drew (1978), Alberts y Stjarne (1982), Bauer y Kuriyama (1982), Bauer (1984) y Reese y Cooper (1984), ya que todos ellos demostraron, que la liberación de acetilcolina en el plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo, se encuentra en gran parte vinculada a los receptores α -adrenérgicos de esta preparación, por lo que tanto la fenoxibenzamina como la fentolamina actuarían bloqueando

el efecto inhibitor producido por el litio sobre la liberación de acetilcolina.

De todas formas, la acción α -adrenérgica del litio no puede ser muy importante, ya que ninguno de los dos bloqueantes α -adrenérgicos inhiben totalmente el efecto producido por este ion, por lo que es difícil explicar unicamente a través de esta acción α -adrenérgica, el casi 90% de inhibición que produce el litio sobre el efecto de la noradrenalina en esta preparación.

Han sido descritas por muchos autores, acciones del litio sobre la histamina y serotonina en diferentes tejidos, Katz y Kopin (1969), Kiseleva y Lapin (1969), Sheardy y Aghajanian (1970), Knapp y Mandell (1973), Yuwiler y cols (1979) y Treiser y cols (1980). Es en base a esta información previa que nosotros hemos estudiado los efectos producidos por el litio sobre los receptores histaminérgicos y serotoninérgicos del plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo.

En primer lugar estudiamos las acciones tanto de la histamina como de la serotonina en esta preparación, observando un efecto contrario al comprobado con noradrenalina y morfina, ya que en lugar de inhibir las contracciones inducidas electricamente las potenciaban. Esta acción ya había sido descrita por varios autores en esta y otras preparaciones; por ejemplo, en el caso de la serotonina, Henderson y North (1975), Vizi y Vizi (1978) y Wood y Mayer (1979), postularon que este efecto contráctil podía ser mediado por un mecanismo colinérgico, demostrando así mismo que la 5-hidroxitriptamina estimulaba las células ganglionares, lo que producía un incremento en la liberación de acetilcolina.

Respecto a la histamina, Ambache y cols (1973), Sakai (1979) y Zavec y Yellin (1982), postularon que este efecto podía ser debido a una activación de los receptores H_1 y H_2 , que aumentaría la liberación de

acetilcolina en las interneuronas colinérgicas del plexo mientérico.

En cuanto a las acciones del litio sobre la potenciación, producida por la histamina y serotonina, de las contracciones inducidas electricamente en nuestro modelo experimental, hay que señalar que a partir de concentraciones de $0.5 \times 10^{-2} M$ de litio, ya aparece una inhibición estadísticamente significativa del efecto de estas sustancias, llegando con $1 \times 10^{-2} M$ a bloquear totalmente la potenciación producida tanto por la histamina como por la serotonina.

Esta inhibición del efecto de la histamina y serotonina, nos sugirió que quizás el litio podía actuar de una forma directa sobre los receptores histaminérgicos y serotoninérgicos del plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo. Para comprobarlo, estudiamos las acciones de un bloqueante histaminérgico, mepiramina, y de otro serotoninérgico, ciproheptadina, sobre la inhibición, producida por el litio, de las contracciones inducidas electricamente en esta preparación.

De nuestros resultados se deduce que ni la mepiramina ni la ciproheptadina modifican significativamente la acción del litio, por lo que podemos descartar que la inhibición producida por este ion sobre el efecto potenciador de la histamina y serotonina, se deba a una acción directa sobre los receptores histaminérgicos o serotoninérgicos del plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo.

Hay que señalar sin embargo, que tanto la mepiramina como la ciproheptadina bloqueaban totalmente el efecto potenciador de la histamina y serotonina respectivamente.

En definitiva, de acuerdo con nuestros datos, a partir de concentraciones de $0.5 \times 10^{-2} M$ de litio, se inhibe de una forma estadísticamente significativa los

efectos tanto de la noradrenalina, como de la histamina y serotonina, pero no se produce ningún tipo de acción sobre la morfina. Así mismo, ni los bloqueantes opiáceos, β -adrenérgicos, histaminérgicos y serotoninérgicos, inhiben la acción del litio y solo los bloqueantes α -adrenérgicos disminuyen aunque solo parcialmente el efecto de este ion.

Es importante señalar, que actualmente existen estudios, Forn y Valdecasas (1971), Sattin y cols (1975), Vizi y Vizi (1978), Nathanson (1979), Harden (1983) y Al-Humayyd y White (1985), que han demostrado en distintos órganos, riñón, hígado, cerebro, intestino, etc, una estimulación del sistema de la adenilciclase por parte de la noradrenalina, histamina y serotonina, lo que da lugar a una acumulación de AMPc en estos tejidos. Así mismo, Forn y Valdecasas (1971), Geisler y cols (1972), Forn (1975), Macneil y Jenner (1975), Reches y cols (1978), Yoshida y cols (1979), Cameron y Smith (1980), Zohar y cols (1982) y Newman y cols (1983), han demostrado que el litio inhibe la acumulación de AMPc. Por tanto, de acuerdo con estos autores, los resultados obtenidos en esta tesis podrían interpretarse en el sentido de que el litio actuaría inhibiendo el efecto de la noradrenalina, histamina y serotonina en la preparación plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo, debido a que este ion inhibe la adenilciclase que es el enzima responsable de la formación de AMPc.

En cuanto a la morfina, a pesar de que algunos autores, Karras y North (1979), Amir y Simantov (1981) y Muraki y cols (1981), han observado que las sustancias opiáceas inhiben la acumulación de AMPc en encéfalo, siendo este efecto antagonizado por la naloxona, la mayoría de los estudios publicados hasta ahora, Togawa y cols (1979), North y Vitek (1980), Vizi y cols (1981) y Duggan y North (1983), han demostrado en diferentes

tejidos, que la morfina no produce ningún tipo de efecto sobre el AMPc ni sobre los inhibidores de la fosfodiesterasa. Los resultados obtenidos en esta tesis apoyarían a estos últimos autores, ya que en experiencias previas realizadas en nuestro departamento, Caballero y cols (1987), la morfina no modificaba los niveles de AMPc en el plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo. En definitiva y apoyando estos datos, hay que señalar que si la morfina afectara a este nucleótido cíclico, el litio, al modificar el sistema de la adenilciclase debería actuar sobre el efecto de la morfina de forma parecida a como lo hace sobre la noradrenalina, histamina y serotonina. Sin embargo, para observar una pequeña disminución en la acción de esta sustancia opiácea se necesitan concentraciones de este ion superiores a $2 \times 10^{-4} M$.

Otra teoría que permitiría explicar el efecto inhibitorio producido por el litio sobre la noradrenalina, histamina y serotonina, fue propuesta por Vizi (1975) y Reese y Cooper (1982), al observar que este ion reducía la sensibilidad de la membrana postsináptica a muchas sustancias y neurotransmisores, pudiendo de esta forma inhibir sus efectos.

Para comprobar la inhibición del litio sobre la acumulación de AMPc y para observar si las acciones de este ion eran similares a las obtenidas en el sistema nervioso central por Forn y Valdecasas (1971) y Nathanson (1979), estudiamos en primer lugar, en nuestro modelo experimental, los efectos producidos por un inhibidor de la fosfodiesterasa, 3-isobutil 1-metil xantina, sobre la inhibición por noradrenalina de las contracciones inducidas eléctricamente.

Los resultados obtenidos en esta tesis muestran que el 3-isobutil 1-metil xantina produce una potenciación, estadísticamente significativa, sobre el efecto de la noradrenalina en esta preparación, ya que

las acciones de este agonista adrenérgico se encuentran incrementadas cerca de un 30% en la primera administración, disminuyendo en la segunda y aun mas en la tercera. Esta disminución del efecto potenciador, se podría deber según Nathanson (1979), a una pérdida de sensibilidad del plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo hacia este inhibidor de la fosfodiesterasa.

Hecho esto pasamos a estudiar las acciones del 3-isobutil 1-metil xantina sobre la inhibición por litio de las contracciones inducidas electricamente.

Nuestros resultados demostraron que el 3-isobutil 1-metil xantina disminuye en casi un 50% la inhibición producida por todas las concentraciones de cloruro de litio sobre las contracciones inducidas electricamente y confirman los resultados obtenidos por Ebstein y cols (1980), en cortes de corteza cerebral de rata.

Por tanto, según nuestros datos, el 3-isobutil 1-metil xantina, potencia por un lado el efecto de la noradrenalina mientras que por otro antagoniza el producido por el litio, lo que demuestra que este ion puede inhibir, en el plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo, las acciones de algunos neurotransmisores por una acción directa sobre el sistema de la adenilciclase-AMPC.

Hay que señalar, por último, que existen evidencias experimentales de la implicación del AMPC en la fisiología de la transmisión sináptica, ya que como hemos comentado en la INTRODUCCION, se ha demostrado que la adenilciclase y la fosfodiesterasa poseen una alta actividad específica en preparaciones de membranas sinápticas, lo que sugiere que el AMPC es un importante regulador de la liberación de neurotransmisores en las terminaciones nerviosas, por lo que el litio actuaría inhibiendo los niveles de este nucleótido cíclico y consecuentemente a los neurotransmisores que dependen de

el. De Robertis y cols (1967), Forn (1975) y
Nathanson (1977).

EXPERIENCIAS REALIZADAS EN BAÑO DE ORGANO AISLADO
CON PREPARACIONES DE ILEON PROCEDENTES DE COBAYOS
TRATADOS CRONICAMENTE CON LITIO

Las dosis de litio utilizadas oscilaban entre muy bajas, 0.05 mEq/Kg/día, pasando por intermedias, 1, 2 y 4 mEq/Kg/día, hasta muy altas y consiguientemente tóxicas, 8 mEq/Kg/día.

Hay que destacar que con la dosis mas elevada de litio, 8 mEq/Kg/día, de los ocho animales que iniciaron el tratamiento dos murieron antes de finalizarlo, lo que supone una mortalidad del 25%. La muerte de los dos cobayos venía precedida de temblores, convulsiones y coma. El resto de los animales, excepto los de 0.05 y 1 mEq/Kg/día, presentaban sedación y temblores finos después de la administración, notándose una mayor facilidad de manipulación y administración.

En relación a la curva de peso de los cobayos, cuanto mayor era la dosis de litio administrada menor era el aumento de peso en comparación con los animales controles, hasta llegar con 8 mEq/Kg/día, a una pérdida de 26 ± 15.22 gr después de los 14 días de tratamiento. Así mismo comprobamos que había una gran diferencia entre los incrementos de peso obtenidos en los animales tratados con 1 y 2 mEq/Kg/día de litio, ya que con 1 mEq/Kg/día, los valores eran muy parecidos a los controles, mientras que con 2 mEq/Kg/día, la disminución era estadísticamente muy significativa. Por tanto, como ya hemos comentado anteriormente, la aparición, a partir de 2 mEq/Kg/día, de algunos efectos secundarios puede afectar directamente a la ganancia o pérdida de peso.

Resultados parecidos a los nuestros fueron observados por Reches y cols (1982), en ratas tratadas crónicamente con litio en la dieta, al comprobar que los animales tratados con este ion ganaban menos peso que los

controles. Sin embargo, Hong y cols (1983), demostraron también en rata, que los animales tratados durante seis días con 5 mEq/Kg/día de litio por vía intraperitoneal, presentaban disminución de peso, reducción de la actividad corporal y disminución de la frecuencia de acicalamiento; mientras que los tratados con litio en la dieta no presentaban estos efectos. Hay que destacar no obstante que ambos trabajos confirman nuestros resultados.

Respecto a los niveles de litio en suero, los valores aumentaban a medida que se incrementaba la dosis administrada de este ion y según nuestros resultados, todo parece indicar que los cobayos son mas sensibles que el hombre a los efectos del litio, ya que en estos animales aparecen problemas tóxicos muy importantes con niveles de este ion de 1.43 ± 0.35 mEq/l, mientras que en el hombre los niveles de litio en suero que se consideran terapéuticos oscilan entre 0.7 y 1.5 mEq/l. Schou (1973), Kerry (1975) y Baldessarini (1984).

Una vez comprobados los efectos que produce el tratamiento crónico, con diferentes dosis de este ion, sobre el peso y los niveles de litio en suero, estudiamos lo que sucedía en baño de órgano aislado, con las preparaciones, estimuladas electricamente, de plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayos tratados cronicamente.

En primer lugar realizamos una curva dosis-respuesta, con diferentes concentraciones de litio, añadidas exogenamente, observando una disminución en la acción inhibitoria producida por este ion sobre las contracciones inducidas electricamente, mayor, cuanto mas pequeña era la dosis de litio con la que se había tratado a los animales.

Se lavaron después las preparaciones tres veces cada dos minutos durante una hora y se volvió a realizar otra curva dosis-respuesta con litio, añadido

exogenamente, observando que los animales tratados con 0.05 y 1 mEq/Kg/día de litio, presentaban resultados muy parecidos a los obtenidos con los controles; con 2 y 4 mEq/Kg/día, ya se empezaban a observar incrementos estadísticamente significativos en la respuesta a partir de litio $0.5 \times 10^{-7} M$; mientras que en los animales tratados con 8 mEq/Kg/día, la potenciación ya era estadísticamente significativa con concentraciones de este ion $0.065 \times 10^{-7} M$. Es importante señalar, que al añadir litio $4 \times 10^{-7} M$, no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a los controles con ninguna de las dosis utilizadas en el tratamiento crónico, lo que se podría deber a que esta ya es una concentración de litio muy tóxica.

En definitiva, estos resultados demuestran que las preparaciones de los animales tratados crónicamente con litio, parecen estar menos afectadas inicialmente por la aplicación directa de este ion que después de lavar el baño de órgano aislado durante una hora, siendo este efecto mucho más evidente con las dosis bajas de litio. Así mismo si comparamos las curvas dosis-respuesta obtenidas, para cada una de las dosis administradas crónicamente, al añadir cloruro de litio, al inicio de las experiencias y después de lavar las preparaciones durante una hora, se observa que las diferencias estadísticamente más significativas aparecen con las dosis bajas de litio, mientras que con las dosis altas las variaciones son mucho más pequeñas.

Cameron y Smith (1980), comprobaron en cerebro de rata, que la administración crónica de dosis bajas de litio, 1.25 mEq/Kg/día, aumenta en todos los casos la recaptación de H^3 -noradrenalina al cabo de 7 días de tratamiento, mientras que con dosis altas, 5 mEq/Kg/día de litio, la recaptación se incrementa significativamente después de 2 días, pero vuelve a los valores normales al cabo de 7 días. Estos autores sugirieron que cuanto mayor

era la dosis crónica de litio administrada previamente, antes actuaría un mecanismo compensatorio, que podría ser neuronal y común a una gran variedad de sistemas neurofarmacológicos, que actuaría inhibiendo los efectos producidos por este ion.

Estos resultados permitirían explicar en nuestro modelo experimental porqué después de 14 días de tratamiento, las dosis bajas de este ion producen al iniciar las experiencias en baño de órgano aislado una mayor inhibición, que las dosis altas, sobre el efecto del litio añadido de forma aguda.

En cuanto a la potenciación de la inhibición del litio exógeno después de lavar las preparaciones durante 1 hora y observada especialmente con 4 y 8 mEq/Kg/día, podría deberse a una sensibilización del plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon, proporcional a la dosis de litio, lo que haría que al volver a añadir este ion su efecto se viera potenciado de forma estadísticamente significativa, respecto a los animales controles.

Por último estudiamos, en las preparaciones de plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon procedentes de animales tratados crónicamente con litio, las acciones de un inhibidor de la fosfodiesterasa, 3-isobutil 1-metil xantina, sobre el efecto producido por diferentes concentraciones de cloruro de litio añadidas exogenamente al baño de órgano aislado. Estos resultados los comparamos con los obtenidos en un grupo control.

Hay que señalar, que conforme se incrementaba la dosis de litio, el efecto del 3-isobutil 1-metil xantina + cloruro de litio iba aumentando, siendo este incremento estadísticamente significativo respecto a los controles, con 1 y 2 mEq/Kg/día de litio a partir de concentraciones de cloruro de litio $1 \times 10^{-6} M$; con 4 mEq/Kg/día lo era a partir de $0.5 \times 10^{-6} M$; mientras que con 8 mEq/Kg/día, el efecto potenciador, estadísticamente significativo,

aparecía ya con concentraciones de cloruro de litio $0.25 \times 10^{-4} M$. Estos resultados también se podrían explicar por una sensibilización de las preparaciones, proporcional a la dosis de litio.

Se compararon así mismo con todas las dosis de litio utilizadas en el tratamiento crónico, las curvas dosis-respuesta obtenidas con cloruro de litio antes y después de poner el inhibidor de la fosfodiesterasa, comprobando que en todas las dosis y con todas las concentraciones de litio, se produce una inhibición, estadísticamente significativa, por parte del 3-isobutil 1-metil xantina sobre el efecto de este ion. Estos resultados confirman, en plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo, el antagonismo por parte de este inhibidor de la fosfodiesterasa sobre el litio, no solo cuando se añade a las preparaciones de los animales controles, sino también a las de los tratados crónicamente con diferentes dosis de este ion.

VARIACIONES OBSERVADAS EN LOS NIVELES DE AMPc CON HOMOGENIZADOS DE PREPARACIONES DE ILEON DE COBAYOS

Es conocido, desde hace tiempo, el efecto inhibidor que produce el litio sobre el sistema adenilciclase-AMPc en muchos órganos tales como cerebro, Forn y Valdecasas (1971) y Dousa y Hechter (1970); tiroides, Wolff y cols (1970); riñón, Geisler y cols (1972); células grasas de rata, Thams y Geisler (1980, 1981); corazón, Frazer y Mendels (1971); plaquetas, Murphy y cols (1969, 1973).

Es por ello que hemos estudiado, mediante una técnica radioactiva de desplazamiento isotópico, en homogenizados de preparaciones de ileon de cobayo, los efectos de diferentes concentraciones de litio sobre la acumulación de AMPc inducida por un inhibidor de la fosfodiesterasa, 3-isobutil 1-metil xantina. La presencia del inhibidor de la fosfodiesterasa, vino dada por la observación inicial de que en su ausencia los niveles de AMPc eran muy bajos, lo que dificultaba su valoración y la posibilidad de obtener diferencias significativas.

Estos resultados concuerdan con los descritos por Forn (1975), Reches y cols (1978), Thams y Geisler (1980, 1981) y Zohar y cols (1982), ya que estos autores demostraron en tejidos como médula renal humana, riñón de perro y diafragma, tiroides, retina y homogenizados cerebrales de rata, que el litio no modifica la actividad basal de la adenilciclase, necesitándose dosis muy altas de este ion para que se pueda observar una inhibición estadísticamente significativa.

Al añadir el inhibidor de la fosfodiesterasa observamos que a medida que incrementábamos la concentración de litio, la inhibición sobre la acumulación de AMPc iba siendo mayor, oscilando entre un

3.8% con litio $0.065 \times 10^{-2} M$ y un 74.9% con $8 \times 10^{-2} M$; aunque con concentraciones de este ion de $0.125 \times 10^{-2} M$, las diferencias, respecto a los controles, ya eran estadísticamente significativas. Por tanto, los resultados obtenidos en esta tesis, demuestran que el litio actúa inhibiendo directamente la acumulación de AMPc en plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo, ya que se observan diferencias estadísticamente significativas respecto a los controles, con concentraciones muy bajas de este ion.

Es interesante destacar que en nuestra preparación, la inhibición es estadísticamente significativa con concentraciones de litio $0.125 \times 10^{-2} M$, mientras que en cerebro de rata para obtener el mismo efecto se necesitan concentraciones de $0.2 \times 10^{-2} M$, Forn y Valdecasas (1971), de lo que se deduce que el plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo, es algo mas sensible que el cerebro al efecto del litio.

VARIACIONES OBSERVADAS EN LOS NIVELES DE AMPc CON PREPARACIONES DE ILEON PROCEDENTES DE COBAYOS TRATADOS CRONICAMENTE CON LITIO

Para medir los niveles de AMPc en las preparaciones de los animales tratados cronicamente con litio, se siguió la misma técnica que con los animales no tratados. La única diferencia era que a los primeros no se les añadía litio exógeno, sino que se medían directamente, después de los 14 días de tratamiento, las variaciones producidas en los niveles de este nucleótido cíclico antes y después de añadir un inhibidor de la fosfodiesterasa.

En primer lugar estudiamos los niveles basales de AMPc que presentaban las preparaciones procedentes de animales controles y de animales tratados cronicamente con litio, observando que solo aparece una inhibición estadísticamente significativa en los niveles de AMPc con 8 mEq/Kg/día de litio, que ya es una dosis muy tóxica para los cobayos, mientras que con 0.05, 1, 2 y 4 mEq/Kg/día, no se apreciaron variaciones significativas.

Estos resultados confirman los descritos por Forn (1975), Reches y cols (1978), Thams y Geisler (1980, 1981) y Zohar y cols (1982), y que ya hemos comentado en páginas anteriores.

Una vez demostrado que solo se produce disminución en los niveles basales de AMPc, con dosis muy altas de litio, nos interesó estudiar si la presencia de un inhibidor de la fosfodiesterasa, 3-isobutil 1-metil xantina, modificaba las diferencias observadas entre los animales tratados cronicamente y los controles.

En este sentido comprobamos que los homogenizados de las preparaciones provenientes de animales tratados con dosis muy bajas de litio, 0.05 mEq/Kg/día, no

producen variaciones en los niveles de AMPc; con 1 mEq/Kg/día, ya se observa una pequeña disminución estadísticamente significativa, mientras que con 2, 4 y 8 mEq/Kg/día, la inhibición es muy significativa.

Hay que destacar que el efecto inhibitorio producido por estas tres últimas dosis de litio sobre la acumulación de AMPc, inducida por el 3-isobutil 1-metil xantina, es entre ellas muy semejante, por lo que, según nuestros resultados, la acumulación de AMPc se encuentra inhibida de forma similar tanto con 2 como con 4 y 8 mEq/Kg/día de litio, a diferencia de lo que sucede cuando se añade este ion de forma aguda a las preparaciones procedentes de animales no tratados, en donde se aprecia un aumento de la inhibición en función de la concentración de litio. Con la administración crónica esto no ocurre, ya que a partir de las dosis en las que se empiezan a observar efectos secundarios, 2 mEq/Kg/día, la inhibición no aumenta manteniéndose constante entre el 30 y 35%.

Bond y cols (1975), obtuvieron resultados parecidos a los nuestros en cerebro y plasma de rata, sugiriendo que el hecho de que la inhibición sobre los niveles de AMPc no aumentara a partir de una cierta dosis de litio se podría deber a una estabilización del efecto de este ion a lo largo de los días que duraba el tratamiento crónico.

Así mismo, nuestros resultados apoyarían a los obtenidos por Prien y cols (1972), ya que estos autores, examinando en el hombre la respuesta clínica y los niveles en plasma de este ion, observaron, lo mismo que sucedía con los niveles de AMPc en cobayos, que cuando las cantidades de litio en suero se encontraban por encima de un cierto valor, en su caso 1.5 mEq/l, había un mayor riesgo de toxicidad, no produciéndose mejoría en el estado clínico del paciente. Estos resultados son perfectamente extrapolables a los obtenidos en esta

tesis, ya que tal y como hemos comentado anteriormente, parece que los cobayos son mas sensibles al tratamiento crónico con litio que el hombre, ya que con niveles en suero de este ion por debajo de 1.5 mEq/l, presentan importantes efectos tóxicos.

En resumen, las experiencias que hemos descrito en esta tesis aportan nuevos datos que permiten interpretar de una forma mas precisa el mecanismo de acción del litio y además demuestran que la preparación de plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo, es un buen modelo para el estudio del mecanismo de acción de este ion.

CONCLUSIONES

1/ El litio inhibe en el plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo la liberación de acetilcolina a nivel presináptico.

2/ La acción inhibitoria producida por el litio sobre la liberación de acetilcolina es específica.

3/ El litio no afecta la acción inhibitoria producida por la morfina. Al añadir un antagonista opiáceo, naloxona, no modifica el efecto de este ion pero si antagoniza el de la morfina.

4/ La noradrenalina inhibe las contracciones inducidas por un campo eléctrico, siendo la inhibición proporcional a su concentración. Su efecto es antagonizado por diversos bloqueantes β -adrenérgicos.

5/ El litio inhibe de forma estadísticamente significativa el efecto de la noradrenalina a partir de concentraciones de este ion de $0.5 \times 10^{-4} M$, llegando a ser esta inhibición del 90% con litio $2 \times 10^{-2} M$.

6/ Los bloqueantes β -adrenérgicos, toliprolol, atenolol y sotalol, no modificaron significativamente la acción del litio. Sin embargo el propranolol incrementó de forma estadísticamente significativa el efecto inhibitorio producido por este ion, lo que se encuentra mas relacionado con su acción anestésica local que con una acción directa de este ion sobre los receptores β -adrenérgicos, ya que con lidocaina se obtuvieron unos resultados muy parecidos a los observados con propranolol.

7/ El litio puede tener una cierta acción α -adrenérgica, ya que tanto la fenoxibenzamina como la fentolamina disminuyen de forma estadísticamente

significativa la acción de este ion, aunque ninguno de los dos bloqueantes α -adrenérgicos inhibe totalmente el efecto producido por el litio.

8/ Tanto la histamina como la serotonina producen un efecto contrario al de la noradrenalina y morfina, ya que en lugar de inhibir las contracciones inducidas eléctricamente, las potencian. En el caso de la serotonina este efecto contráctil parece estar mediado por un mecanismo colinérgico, mientras que en la histamina puede ser debido a una activación de los receptores H_1 y H_2 que haría aumentar la liberación de acetilcolina.

9/ El litio inhibe, de forma estadísticamente significativa, a partir de $0.5 \times 10^{-4} M$, el efecto tanto de la histamina como de la serotonina, llegando este ion con $1 \times 10^{-2} M$ a bloquear totalmente la potenciación producida por ambas sustancias.

10/ Ni la mepiramina, (bloqueante histaminérgico), ni la ciproheptadina, (bloqueante serotoninérgico), modifican significativamente la acción del litio, por lo que la inhibición producida por este ion sobre el efecto potenciador de la histamina y serotonina, no se debe a una acción directa sobre los receptores histaminérgicos o serotoninérgicos de nuestro modelo experimental.

11/ Según experiencias previas realizadas en nuestro departamento, la morfina no modifica los niveles de AMPc en el plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo, por lo que es lógico pensar que si el efecto del litio es a través del sistema de la adenilciclase no actúe sobre la acción de la morfina.

12/ El 3-isobutil 1-metil xantina, un potente inhibidor de la fosfodiesterasa, potencia por un lado el efecto de la noradrenalina, mientras que por otro antagoniza en casi un 50% el producido por el litio, lo que demuestra que este ion puede bloquear las acciones de algunos neurotransmisores mediante una inhibición del sistema adenilciclase-AMPC.

13/ El tratamiento crónico de cobayos con 8 mEq/kg/día de litio, produce importantes efectos tóxicos e incluso la mortalidad del 25% de los animales. Estos efectos tóxicos van disminuyendo en función de la dosis, no apreciándose toxicidad alguna con 0.05 y 1 mEq/Kg/día de litio.

14/ Cuanto mayor es la dosis de litio administrada, menor es el aumento de peso en comparación con los animales controles, hasta llegar con la dosis mas alta de este ion, 8 mEq/Kg/día, a una importante pérdida de peso corporal después de los 14 días de tratamiento.

15/ Los niveles de litio en suero aumentan a medida que se incrementa la dosis de este ion y todo parece indicar que los cobayos son mas sensibles que el hombre a los efectos del litio, ya que en los animales aparecen problemas tóxicos muy importantes con niveles de este ion que en el hombre aun se encuentran dentro de los márgenes terapéuticos.

16/ Las dosis bajas de litio, administradas cronicamente a cobayos, producen, al iniciar las experiencias en baño de órgano aislado, una mayor inhibición que las dosis altas sobre el efecto del litio añadido de forma aguda. Esto podría explicarse gracias a los estudios realizados por Cameron y Smith (1980), según los cuales, cuanto mayor es la dosis de litio

administrada cronicamente, antes actúa un mecanismo compensatorio inhibiendo los efectos producidos por este ion.

17/ La potenciación de la inhibición producida por el litio y observada especialmente con 4 y 8 mEq/Kg/día, después de lavar las preparaciones durante una hora, puede deberse a una sensibilización del plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo proporcional a la dosis administrada de este ion.

18/ Al comparar con todas las dosis de litio utilizadas en el tratamiento crónico, las curvas dosis-respuesta obtenidas con cloruro de litio antes y después de poner el inhibidor de la fosfodiesterasa, comprobamos que en todas las dosis y con todas las concentraciones de litio se produce una inhibición, estadísticamente significativa, por parte del 3-isobutil 1-metil xantina sobre el efecto de este ion. Estos resultados reafirman el antagonismo por parte del inhibidor de la fosfodiesterasa sobre la acción del litio, no solo cuando se añade a las preparaciones de los animales controles, sino también a las de los tratados cronicamente con diferentes dosis de este ion.

19/ Los resultados obtenidos con un inhibidor de la fosfodiesterasa en preparaciones procedentes de animales controles, demuestran que el litio inhibe directamente la acumulación de AMPc, siendo la inhibición proporcional a la concentración de litio utilizada. De nuestros resultados se deduce también que el plexo mientérico-músculo longitudinal de íleon de cobayo, es algo mas sensible que el cerebro de rata al efecto de este ion.

20/ Al estudiar los niveles basales de AMPc que presentan los animales tratados cronicamente con litio, comprobamos que solo aparece una inhibición estadísticamente significativa con la dosis de 8 mEq/Kg/día.

21/ Al añadir a las preparaciones de los animales tratados cronicamente, un inhibidor de la fosfodiesterasa, comprobamos que la acumulación de AMPc se encuentra inhibida de forma similar tanto con 2 como con 4 y 8 mEq/Kg/día de litio. Esta acción puede deberse a una estabilización del efecto de este ion a lo largo de los días que dura el tratamiento crónico.

BIBLIOGRAFIA

-ABDULLA, Y.H. y HAMADA, K.

3',5'-cyclic adenosine monophosphate in depression and mania. *Lancet*, 1, 378-381, (1970).

-AHLMAN, H.

Fluorescence histochemical studies on serotonin in the small intestine and the influence of vagal nerve stimulation. *Acta Physiol. Scand.*, 98/suppl, 437-467, (1976).

-ALBANO, J.D.M., BARNES, G.D., MAUDSLEY, D.V., BROWN, B.L. y ETKINS, R.P.

Factors affecting the saturation assay of cyclic AMP in biological systems. *Biochemistry*, 60, 130-141, (1974).

-ALBERTS, P. y STJARNE, L.

Secretion of H⁺-acetylcholine from guinea-pig ileum myenteric plexus is enhanced by 8-Br adenosine 3',5'-cyclic monophosphate. *Acta Physiol. Scand.*, 115, 269-272, (1982).

-ALBERTS, P. y STJARNE, L.

Facilitation and muscarinic and alpha-adrenergic inhibition of the secretion of H⁺-acetylcholine and H⁺-noradrenaline from guinea-pig ileum myenteric nerve terminals. *Acta Physiol. Scand.*, 116, 83-92, (1982).

-AL-HUMAYYD, M. y WHITE, T.D.

5-hydroxytryptamine releases adenosine 5'-triphosphate from nerve varicosities isolated from the myenteric plexus of guinea-pig ileum. *Br. J. Pharmacol.*, 84, 27-34, (1985).

-ALLGEN, L.G.

Laboratory experience of lithium toxicity in man.
Acta Psychiat. Scand., 207/suppl, 98-105, (1969).

-AMBACHE, N., KILLICK, S.W. y ABOO-ZAR, M.

Antagonism by burimamide of inhibitions induced by histamine in plexus-containing longitudinal muscle preparations from guinea-pig ileum. M. Proc. Brit. Pharmac. Soc., 362P-363P, (1973).

-AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION.

Diagnostic and statistical manual of mental disorders, third edition, 217, (1980).

-AMIDSEN, A.

Sustained release preparations of lithium. In Lithium research and therapy., Ed. Johnson, F.N., Academic Press, 197-209, (1975).

-AMIDSEN, A.

Serum lithium determinations for clinical use. J. Clin. Lab. Invest., 20, 104-108, (1967).

-AMIR, S. y SIMANTOV, R.

Chronic lithium administration alters the interaction between opiate antagonists and opiate receptors in vivo. Neuropharmacology, 20, 587-591, (1981).

-ANADON, A., MARTINEZ-LARRANGA, M.R., RUST, L.V. y AMBACHE, N.

Extraction of an unidentified peptide from plexus-containing longitudinal muscle. Association Française des Pharmacologues, 12, 86, (1981).

-ANDREANI, G., CASELLI, G. y MARTINELLI, G.

Ricievi clinici ed elettro-encefalografici durante il trattamento con sali di litio in malati psichiatrici. Giorn. Psichiat. Neuropatol., 86, 273-278, (1958).

-ANNELL, A.

Lithium in the treatment of children and adolescents. Acta Psychiat. Scand., 207/suppl, 19-30, (1969).

-ARMETT, C.J. y RITCHIE, J.M.

On the permeability of mammalian non-myelinated fibres to sodium and to lithium ions. J. Physiol., 165, 130-140, (1963).

-ARONOFF, M.S., EVENS, R.G. y DURELL, J.

Effect of lithium salts on electrolyte metabolism. J. Psychiat. Res., 8, 139-159, (1971).

-BAASTRUP, P.C.

Practical clinical viewpoints regarding treatment with lithium. Acta Psychiat. Scand., 207/suppl, 12-18, (1969).

-BAASTRUP, P.C., POULSEN, J.C., SCHOU, M., THOMSEN, K. y AMIDSEN, A.

Prophylactic lithium: double-blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders. Lancet, 2, 326-330, (1970).

-BAASTRUP, P.C. y SCHOU, M.

Lithium as a prophylactic agent. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. Arch. Gen. Psychiat., 16, 162-172, (1967).

-BAER, L.

Pharmacology-lithium absorption, distribution, renal handling, and effect on body electrolytes. In lithium its role in psychiatric research and treatment. Ed. Gershon, S. y Shopsin, B., Plenum Press, 33-47, (1973).

-BAER, L., KASSIR, S. y FIEVE, R.R.

Lithium-induced changes in electrolyte balance and tissue electrolyte concentration. *Psychopharmacologia*, 17, 216-224, (1970).

-BALDESSARINI, R.J.

Treatment of depression by altering monoamine metabolism: precursors and metabolic inhibitors. *Psychopharmacol. Bull.*, 20, 224-239, (1984).

-BALFOUR, D., HEWICK, D. y MURRAY, N.

Comparison of plasma erythrocyte and brain lithium concentrations in the guinea-pig and rat. *Proceedings of the B.P.S.*, 474-475, (1979).

-BAUER, V.

Distribution and types of adrenoceptors in the guinea-pig ileum: the action of α and β -adrenoceptor agonists. *Br. J. Pharmac.*, 72, 201-210, (1981).

-BAUER, V. y KURIYAMA, H.

Homogeneous and non-homogeneous distribution of inhibitory and excitatory adrenoceptors in the longitudinal muscle of the guinea-pig ileum. *Br. J. Pharmac.*, 76, 603-611, (1982).

-BECK, N.P., REED, S.W. y DAVIS, B.B.

The effect of lithium chloride on vasopressin-sensitive adenyliclase. Clin. Res., 19, 684, (1971).

-BELESLIN, D.B. y SAMARDZIC, R.

The effect of muscarine on cholinceptive neurones subserving the peristaltic reflex of guinea-pig isolated ileum. Neuropharmacology, 17, 793-798, (1978).

-BERENS, S.C., BERNSTEIN, R.S., ROBBINS, J. y WOLFF, J.

Antithyroid effects of lithium. J. Clin. Invest., 49, 1356-1357, (1970).

-BERENS, S.C. y WOLFF, J.

The endocrine effects of lithium. In lithium research and therapy. Ed. Johnson, F.N., Academic Press, 443-469, (1975).

-BERL, S. y CLARKE, D.

Lithium and aminoacid metabolism. In lithium research and therapy. Ed. Johnson, F.N., Academic Press, 425-440, (1975).

-BERRIDGE, M.J.

The interaction of cyclic nucleotides and calcium in the control of cellular activity. Advan. Cyclic Nucleotide Res., 6, 1-98, (1975).

-BERRIDGE, M.J.

Inositol triphosphate and diacyl-glycerol as second messengers. Biochem. J., 220, 345-360, (1984).

-BERRIDGE, M.J., DOWNES, C.P. y HANLEY, M.R.

Lithium amplifies agonist-dependent phosphatidylinositol responses in brain and salivary glands. *Biochem. J.*, 206, 587-595, (1982).

-BIALOS, D., GILLER, E. y JATLOW, P.

Recurrence of depression after the discontinuation of long-term amitriptyline treatment. *Am. J. Psychiatry*, 139, 325-329, (1982).

-BIRMAHER, B., LERER, B. y BELMAKER, R.H.

Lithium does not prevent ECS-induced decreases in β -adrenergic receptors. *Psychopharmacology*, 78, 190-191, (1982).

-BIRNBAUMER, L., POHL, S.L. y RODBELL, M.

Adenyl cyclase in fat cells. Its properties and the effects of adencorticotropin and fluoride. *J. Biol. Chem.*, 244, 3468-3476, (1969).

-BLISS, E.L. y AILION, J.

The effect of lithium upon brain neuroamines. *Brain Res.*, 24, 305-310, (1970).

-BLOOM, E.

The role of cyclic nucleotides in central synaptic function. In *Review of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*. 74, 1-103, (1975).

-BLOOM, F.E., BOETGE, G., DEYO, J., ETTEBERG, A., KODA, L., MAGISRETT, P.J., SCHOEMAKER, W.J. y STANNTON, D.A.

Chemical and physiological aspects of the actions of lithium and antidepressant drugs. *Neuropharmacology*, 22, 359-365, (1983).

-BOISSIER, J.R.

L'utilisation des sels de lithium en thérapeutique. Annales Pharmaceutiques Françaises, n^o 8-9, 33, 447-458, (1979).

-BOND, P.A., BROOKS, B.A. Y JUDD, A.

The distribution of lithium, sodium and magnesium in rat brain and plasma after various periods of administration of lithium in the diet. Br. J. Pharmac., 53, 235-239, (1975).

-BOND, P.A., JENNER, F.A., LEE, C.R., LENTON, E., POLLITT, R.J. y SAMPSON, G.A.

The effect of lithium salts on the urinary excretion of α -oxoglutarate in man. Br. J. Pharmac., 46, 116-123, (1972).

-BOND, P.A. y JENNER, F.A.

The effect of lithium and related metal ions on the urinary excretion of 2-oxoglutarate and citrate in the rat. Br. J. Pharmac., 50, 283-289, (1974).

-BOND, P.A. y JENNER, F.A.

The effects of lithium on organic acid excretion. In lithium research and therapy. Ed. Johnson, F.N., Academic Press, 409-505, (1975).

-BOWERS, M.B., HENINGER, G.R. y GERBODE, F.

Cerebrospinal fluid 5-hidroxy-indoleacetic acid and homovanilic acid in psychiatric patients. Int. J. Neuropharmacol., 8, 255-259, (1969).

-BRENNER, R., COOPER, T.B., YABLONSKI, M.E.,
LIEBERMAN, J.A., LESSER, M., SIRIS, S.G. y RIFKIN, A.E.

Measurement of lithium concentrations in human
tears. Am. J. Psychiatry, 139, 678-679, (1982).

-BROSTROM, C.O., HUANG, Y.C., BRECK-
ENRIDGE, B.McL. y WOLFF, D.J.

Identification of a calcium-binding protein as a
calcium-dependent regulator of brain adenylate cyclase.
Proc. Natl. Acad. Sci., 72, 64-68, (1975).

-BROWN, B.L., ALBANO, J.D.M., ELKINS, R.P. y
SGHERZI, A.M.

A simple and sensitive saturation assay method for
the measurement of adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate.
Biochem. J., 121, 561-562, (1971).

-BROWN, B.L., ELKINS, R.P. y ALBANO, J.D.M.

Saturation assay for cyclic AMP using endogenous
binding protein. Adv. in cyclic nucleotide research, 2,
25-40, (1972).

-BUNNEY, W.E. y DAVIS, J.M.

Norephynephrine in depressive reactions. A review.
Arch. Gen. Psychiat., 13, 483-494, (1965).

-BUNNEY, W.E., GOODWIN, F.K., DAVIS, J.M. y
FAWCETT, J.A.

A behavioral-biochemical study of lithium
treatment. Amer. J. Psychiat., 125, 499-512, (1968).

-BYERS, J.M.

Tricyclic antidepressants and lithium. Symposium
of therapeutic drug monitoring, n°3, 1, 541-545, (1981).

-CABALLERO, C., PLA, L., MARMOL, F. y TUCKER, J.F.

Efecto del verapamil, nifedipina y diltiazem sobre la respuesta producida por la naloxona en el íleon de cobaya dependiente de la morfina. *Farmacología Clínica y Experimental*, 4, 3, 247, (1987).

-CADE, J.F.J.

Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med. J. Aust.*, 36, 349-352, (1949).

-CAMERON, O.G. y SMITH, C.B.

Comparison of acute and chronic lithium treatment on H³-norepinephrine uptake by rat brain slices. *Psicopharmacology*, 67, 81-85, (1980).

-CARROLL, B.J.

Depressive illness, some research studies. Eds. Davies, B., Carroll, B.J. y Mowbray, R.M., 247-260 (1972).

-CLEMENT-CORMIER, Y.C., PARRISH, R.G., PETZOLD, G.L., KEBABIAN, J.W. y GREENGARD, P.

Characterization of a dopamine-sensitive adenylate cyclase in the rat caudate nucleus. *J. Neurochem.*, 25, 143-149, (1975).

-CLOSSE, A. y JATON, A.L.

Investigation of the influence of lithium upon the down-regulation of serotonin receptors in rat frontal cortex induced by long-term treatment with dibenzepin, an antidepressant, without appreciable affinity to serotonin receptors. *Arch. Pharmacol.*, 326, 291-293, (1984).

-CODINA, J.

Componentes reguladores de la adenilato ciclasa un modelo de transmisión de información a través de la membrana celular. Revista de la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona, 2, 1-42, (1986).

-COOPER, T.B. y SIMPSON, G.M.

In psychopharmacology: A generation of progress. Eds. Lipton, M.A., Di Mascio, J. y Killam, K.F., Raven Press, New York, 923-931, (1978).

-CORCORAN, A.C., TAYLOR, R.D. Y PAGE, I.

Lithium poisoning from the use of salt substitutes. Jama, 139, 685-688, (1949).

-CORRODI, H., FUXE, K., HOKFELT, T. y SCHOU, M.

Effect of lithium on cerebral monoamine neurons. Psychopharmacologia, 11, 345-353, (1967).

-CORRODI, H., FUXE, K. y SCHOU, M.

The effect of prolonged lithium administration on cerebral monoamine neurons in the rat. Life Sci., 8, 643-651, (1969).

-COWIE, A.L., KOSTERLITZ, H.W. y WATERFIELD, A.A.

Factors influencing the release of acetylcholine from the myenteric plexus of the ileum of the guinea-pig and rabbit. Br. J. Pharmacol., 64, 565-580, (1978).

-CROUCH, E.

Lithium and platelets. Nature, 197, (1980).

-CUATRECASAS, P.

Hormone receptors - their function in cell membranes and some problems related to methodology. *Advan. Cyclic Nucleotide Res.*, 5, 79-104, (1975).

-DALEN, P.

Lithium therapy in Huntington's chorea and tardive dyskinesia. *The Lancet*, 107-108, (1973).

-DALY, J.W.

Cyclic nucleotides in the Nervous System. Plenum Press, (1977).

-DAVIS, J.M.

Maintenance therapy in psychiatry: II Affective disorders. *Am. J. Psychiatry*, 133, 1-13, (1976).

-DAVIS, J.M., JANOWSKY, D.S. y EL-YOUSEF, K.

Pharmacology - The biology of lithium. In *Lithium its role in psychiatric research and treatment*. Eds. Gershon, S. and Shopsin, B., Plenum Press, 167-184, (1973).

-DE FEUDIS, F.V. y DELGADO, J.M.R.

Effects of lithium on amino acids in mouse brain in vivo. *Nature*, 225, 749-750, (1970).

-DE OLIVEIRA, L.F., BRETAS, A.D. y SOLLERO, L.

Blockade by DMPP and nicotine of 5-hydroxytryptamine, and narcotic analgesics contractile effect on dog intestine in vivo. *Pharmacology*, 12, 7-11, (1974).

-DE PAULO, J.R., CORREA, E.I. y SAPIR, D.G.

Renal toxicity of lithium and its implications. *Johns Hopkins Med. J.*, 149, 15-21, (1981).

-DE ROBERTIS, E., RODRIGUEZ DE LORES ARNAIZ, C.,
ALBERICI, M., BUTCHER, R.W. y SUTHERLAND, E.W.

Subcellular distribution of adenyl cyclase and
cyclic phosphodiesterase in rat brain tissue. J. Biol.
Chem., 242, 3487-3493, (1967).

-DEWAR, A.J. y READING, H.W.

Effects of lithium on cerebral RNA metabolism in
vitro and in vivo. Biochem. Pharmacol., 23, 369-380,
(1974).

-DIMITRAKOUDI, M. y JENNER, F.A.

Electroencephalographic effects of lithium. In
lithium research and therapy. Ed. Johnson, F.N., Academic
Press, 507-517, (1975).

-DINGLELINE, R. y GOLDSTEIN, A.

Single neuron studies of opiate action in the
guinea-pig myenteric plexus. Life Sci., 17, 57-62,
(1975).

-DOSTAL, T. y ZVOLSKY, P.

Antiaggressive treatment of lithium in oligophrenic
adolescents. Am. Com. Neuropsychopharmacol., Abst. 1,
121, (1971).

-DOUSA, T. y HECHTER, O.

The effect of sodium chloride and lithium chloride
on vasopressin-sensitive adenyl ciclase. Life Sci., 9,
765-770, (1970).

-DOUSA, T. y HECHTER, O.

Lithium and brain adenyl cyclase. The lancet, 1,
834-835, (1970).

-DOWDLE, E.B. y MASKE, R.

The effects of calcium concentration on the inhibition of cholinergic neurotransmission in the myenteric plexus of guinea-pig ileum by adenine nucleotides. Br. J. Pharmacol., 71, 245-252, (1980).

-DREOSTI, I.E.

Lithium and mania - hypotheses. The Medical Journal of Australia, 6, 235-236, (1980).

-DREW, G.M.

Pharmacological characterization of the presynaptic α -adrenoceptors regulating cholinergic activity in the guinea-pig ileum. Br. J. Pharmacol., 64, 293-300, (1978).

-DREYFUS, C.F., GERSHON, M.D., HAYMOVITS, A. y NUNEZ, E.

Calcitonin: antagonism at intestinal muscarinic receptors. Br. J. Pharmacol., 57, 155-157, (1976).

-DRUMMOND, A.H.

Lithium and inositol lipid-linked signalling mechanisms. Trends Pharmacol. Sci., 8, 129-133, (1987).

-DUGGAN, A.W. y NORTH, R.A.

Electrophysiology of opioids. Pharmacol. Rev., 35, 219-282, (1983).

-DURANT, N.N. y KATZ, R.L.

Saxamethonium. Br. J. Anaesth., 54, 195-208, (1982).

-DYSON, W.L. y BARCAI, A.

Treatment of children of lithium-responding parents. *Current Therap. Res.*, 12, 286-290, (1970).

-DYSON, W.L. y MENDELS, J.

Lithium and depression. *Current Therap. Res.*, 10, 601-608, (1968).

-EBSTEIN, R., BELMAKER, R., GRUNHAUS, L. y RIMON, R.

Lithium inhibition of adrenaline-stimulated adenylate cyclase in humans. *Nature*, 259, 411-413, (1976).

-EBSTEIN, R.P. y BELMAKER, R.H.

The impact of biology on modern psychiatry. Eds. Gershon, E., Belmaker, R.H., Rosenbaum, M. y Kety, S., Plenum Press, 27-46, (1977).

-EBSTEIN, R.P. y BELMAKER, R.H.

Lithium controversies and unresolved issues. Eds. Cooper, T.B., Gershon, S., Kline, N.S. y Schou, M. *Excerpta Medica*, 703-720, (1979).

-EBSTEIN, R.P., HERMONI, M. y BELMAKER, R.H.

The effect of lithium on noradrenaline-induced cyclic AMP accumulation in rat brain: inhibition after chronic treatment and absence of supersensitivity. *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 213, 161-167, (1980).

-ECCLESTON, D., LOOSE, R., PULLAR, I.A. y SUGDEN, R.F.

Exercise and urinary excretion of cyclic AMP. *The Lancet*, 2, 1028-1029, (1970).

-EDELFORSS, S.

The effect of lithium on the incorporation of P^{32} -orthophosphate into synaptosomal phospholipids from rat brain. *Acta Pharmacol. et Toxicol.*, 46, 133-137, (1980).

-EL-KOUSSI, A.A., AFIFI, A.M. y ABDEL-RAHMAN, M.M.

Mechanism of lithium action on the adrenergic function. *Pharmacol. Res. Communic.*, 15, 4, 397-407, (1983).

-ENDICOTT, J. y SPITZER, R.L.

What! another rating scale? the psychiatric evaluation form. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 154, 88-104, (1972).

-ENNIS, C., SCHNIEDEN, H. y COX, B.

Receptors involved in inhibition of the response to acetylcholine released from the myenteric plexus of the guinea-pig ileum. *J. Pharm. Pharmacol.*, 29/Suppl., 27, (1977).

-ERWIN, C.W., GERBER, C. y MORRISON, S.D.

Paper read at World Congress of Psychiat. Mexico, (1971).

-EVANS, M.H.

The effect of saxitoxin and tetrodotoxin on nerve conduction in the presence of lithium ions and of magnesium ions. *Brit. J. Pharmacol.*, 36, 418-425, (1969).

-FANN, W.E., DAULS, J.M., JANOWSKY, S.D.,
CAVANAUGH, J.H., KAUFMANN, J.S., GRIFFITH, J.D. y
OATES, J.A.

Effects of lithium on adrenergic function in man.
Clin. Pharmacol. Therap., 13, 71-77, (1972).

-FERRI, S., REINA, R. y SANTAGOSTINO, A.

Dopamine and the depressant action of morphine on
stimulated guinea-pig ileum. Br. J. Pharmacol., 59, 25-
28, (1977).

-FIEVE, R.R.

Moodswing. Bantam Books, New York, (1978).

-FIEVE, R.R., PLATMAN, S.R. y FLEISS, J.L.

A clinical trial of methysergide and lithium in
mania. Psychopharmacologia, 15, 425-427, (1969).

-FIEVE, R.R., PLATMAN, S.R. y PLUTCHIK, R.R.

The use of lithium in affective disorders: 1.
Acute endogenous depression. Amer. J. Psychiat., 125,
487-491, (1968).

-FLORENDO, N.T., BARNETT, R.J. y GREENGARD, P.

Cyclic 3',5'-nucleotide phosphodiesterase:
cytochemical localization in cerebral cortex. Science,
173, 745-747, (1971).

-FORN, J.

Lithium and cyclic AMP. In lithium research and
therapy. Ed. Johnson, F.N., Academic Press, 485-495,
(1975).

-FORN, J.

Integrated actions of cyclic nucleotides, calcium, and protein phosphorylation in the nervous system. *Advances in cyclic nucleotide and protein phosphorylation research*, 17, 473-482, (1984).

-FORN, J. y KRISHNA, G.

Effect of norepinephrine, histamine and other drugs on cyclic 3',5'-AMP formation in brain slices of various animals species. *Pharmacology*, 5, 193-204, (1971).

-FORN, J. y VALDECASAS, F.G.

Effects of lithium on brain adenyl cyclase activity. *Biochem. Pharmacol.*, 20, 2773-2779, (1971).

-FRAZER, A. y MENDELS.

Biological and behavioral studies of psychoactive drugs. *J. 26th. Nat. Mtg. Soc. Biol. Psychiat.*, Washington, D.C. (1971).

-FRIEDMAN, E.

Pharmacology - Lithium's effects on cyclic AMP, membrane transport, and cholinergic mechanisms. In *Lithium its role in psychiatric research and treatment*. Ed. Gershon, S. y Shopsin, B., Plenum Press, 75-80, (1973).

-FRIEDMAN, E. y GERSHON, S.

Effect of lithium on brain dopamine. *Nature*, 243, 520-521, (1973).

-FRIES, M.

Experience with lithium carbonate treatment at a psychiatric department in the period 1964-1967. Acta Psychiat. Scand., 207/Suppl., 41-43, (1969).

-FRIEZEL, D., COPPEN, A. y MARKS, V.

Plasma magnesium and calcium in depression. Brit. J. Psychiat., 115, 1375-1377, (1969)

-GATTOZZI, A.A.

Lithium in the treatment of mood disorders. National Institute of Mental Health, (1970).

-GEISLER, A., WRAAE, O. y OLESEN, O.V.

Adenyl cyclase activity in kidneys of rats with lithium - induced polyuria. Acta Pharmacol. toxicol., 31, 203-208, (1972).

-GERSHON, M.D. y ERDE, S.M.

The nervous system of the gut. Gastroenterology, 80, 1571-1594, (1981).

-GERSHON, M.D. y SHERMAN, D.L.

Identification of an interactions between noradrenergic and serotonergic neurites in the myenteric plexus. J. Comp. Neurol., 204, 407-421, (1982).

-GERSHON, S.

Lithium in mania. Clin. Pharmacol. Therap., 11, 168-187, (1970).

-GERSHON, S. y SHOPSIN, B.

Lithium, its role in psychiatric research and treatment. Ed. Gershon, S. y Shopsin, B., Plenum Press, (1973).

-GERSHON, S. y YUWILER, A.

Lithium ion: A specific psychopharmacological approach to the treatment of mania. *J. Neuropsychiat.*, 1, 229-241, (1960).

-GESSA, G.L., KRISHNA, G., FORN, J., TAGLIAMONTE, A. y BRODIE, B.B.

Behavioral and vegetative effects produced by dibutyryl cyclic AMP injected into different areas of the brain. In *Role of cyclic AMP in cell function*. Eds. Greengard, P. y Costa, E., Vol. 3, Raven Press, New York, (1970).

-GIACOBINI, E.

The effect of lithium on the nerve cell. *Acta Psychiat. Scand.*, 207, 45/Suppl., 85-87, (1969).

-GILMAN, A.G. y MURAD, F.

Assay of cyclic nucleotides by receptor protein binding displacement. *Adv. Cyclic Nucl. Res.*, 49-57, (1972).

-GILMAN, A.G. y NIRENBERG, M.

Regulation of adenosine 3',5'-cyclic monophosphate metabolism in cultured neuroblastoma cells. *Nature*, 234, 356-357, (1971).

-GILMAN, M. y EISCH, J.J.

Lithium. *Sci. Am.*, 208, 89-102, (1948).

-GLESINGER, G.

Evaluation of lithium in treatment of psychotic excitement. *Med. J. Australia*, 41, 277-283, (1954).

-GOLBERG, H.L. y DI MASCIO, A.

Psychotropic drugs in pregnancy. In Psychopharmacology: A generation of Progress. Eds. Lipton, M.A., Di Mascio, A. y Killan, K.F., Raven Press. New York, 1047-1055, (1978).

-GOLDSTEIN, A. y SCHULZ, R.

Morphine tolerant longitudinal muscle strip from guinea-pig ileum. Brit. J. Pharmacol., 49, 655-666, (1973).

-GOODWIN, F.K. y EBERT, M.H.

Lithium in mania: clinical trials and controlled studies. In Psychiatric research and treatment. Eds. Gershon, S. y Shopsin, B., Plenum Press, 237-250, (1973).

-GOODWIN, F.K., MURPHY, D.L. y BUNNEY, W.E.

Lithium carbonate treatment in depression in mania. Arch. Gen. Psychiat., 21, 486-496, (1969).

-GOODWIN, F.K., MURPHY, D.L., DUNNER, D.L. y BUNNEY, W.E.

Lithium response in unipolar v.s. bipolar depression. Am. J. Psychiat., 129, 44-47, (1972).

-GOTTFRIES, C.G.

The effect of lithium salts on various kinds of psychiatric disorders. Acta Psychiat. Scand., 44/Suppl., 199-204, (1968).

-GRAM, L.F. y RAFAELSON, O.J.

Lithium treatment of psychotic children. Manuscript, University of Copenhagen, 44, 199-204, (1971).

-GREENGARD, P.

Possible role for cyclic nucleotides and phosphorylated membrane proteins in postsynaptic actions of neurotransmitters. *Nature*, 260, 101-108, (1976).

-GREENSPAN, K., ARONOFF, M.S. y BOGDANSKI, D.F.

Effects of lithium carbonate on turnover and metabolism of norepinephrine in rat brain-correlation to gross behavioral effects. *Pharmacology*, 3, 129-136, (1970).

-GREENSPAN, K., SCHILDKRAUT, J.J., GORDON, E.K., BAER, L., ARONOFF, M.S. y DURELL, J.

Catecholamine metabolism in affective disorders, III. MHPG and other catecholamine metabolites in patients treated with lithium carbonate. *J. Psychiat.*, 7, 171-183, (1970).

-GUERRI, C.

Effect of lithium on synaptosomal brain enzymes. *Biochem. Pharmacol.*, 31, 449-453, (1982).

-HANSEN, C.J., RETBOLL, K. y SCHOU, M.

Unpublished study quoted by Schou, M., Lithium in Psychiatry - A review. *J. Psychiat. Res.*, 6, 67-95, (1968).

-HARDEN, T.K.

Agonist-induced desensitization of the β -adrenergic receptor-linked adenylate cyclase. *Pharmacological Reviews*, 35, 5-32, (1983).

-HARRIS, C.A. y JENNER, F.A.

The inhibition of the action of vasopressin by lithium ions. *J. Physiol.*, 200, 59-63, (1969).

-HARRIS, C.A. y JENNER, F.A.

The ionic specificity of lithium as an inhibitor of the action of vasopressin. *J. Physiol.*, 203, 73-77, (1969).

-HASKOVEC, L. y RYSANEK, K.

Die Wirkung von lithium auf den metabolismus der catecholamine und indolalkylamine beim menschen. *Arzneimittel-Forsch*, 19, 426-427, (1969).

-HAYASHI, E., MAEDA, E. y SHINOZUKA, K.

Sites of actions of adenosine in intrinsic cholinergic nerves of ileal longitudinal muscle from guinea-pig. *Europ. J. Pharmacol.*, 84, 99-102, (1982).

-HERBST, T.J., RAICHLE, M.E. y FERRENDELLI, J.A.

β -adrenergic regulation of adenosine 3',5'-monophosphate concentration in brain microvessels. *Science*, 204, 330-332, (1979).

-HERMONI, M., LERER, B., EBSTEIN, R.P. y BELMAKER, R.H.

Chronic lithium prevents reserpine-induced supersensitivity of adenylate-cyclase. *J. Pharm. Pharmacol.*, 32, 510-511, (1980).

-HENDERSON, G. y NORTH, R.A.

Presynaptic action of 5-hydroxytryptamine in the myenteric plexus of the guinea-pig ileum. *Proceedings of the B.P.S.*, 265, 26-27, (1975).

-HENDERSON, G., HUGHES, J. y KOSTERLITZ, H.W.

The effects of morphine on the release of noradrenaline from the cat isolated nictitating membrane and the guinea-pig ileum myenteric plexus longitudinal muscle preparation. Br. J. Pharmacol., 53, 505-512, (1975).

-HIMMELHOCH, J.M., FOREST, R.I. y MALLINGER, A.G.

Adjustment of lithium dose during lithium-chlorothiazide therapy. Clin. Pharmacol. Ther., 22, 225-227, (1977).

-HIRASAWA, K. y NISHIZUKA, Y.

Phosphatidylinositol turnover in receptor mechanism and signal transduction. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 25, 147-170, (1985).

-HIRSCH, J., EHRENPREIS, S. y COMATY, J.E.

Effect of lithium chloride on electrically stimulated guinea-pig longitudinal muscle myenteric plexus. Arch. Int. Pharmacodyn., 232, 4-13, (1978).

-HO, A.K.S., GERSHON, S. y PINCKNEY, L.

The effects of acute and prolonged lithium treatment on the distribution of electrolytes, potassium, and sodium. Arch. Int. Pharmacodyn., 186, 54-65, (1970).

-HO, A.K.S., LOH, H.H., CRAVES, F., HITZEMANN, R.J. y GERSHON, S.

The effect of prolonged lithium treatment on the synthesis rate and turnover of monoamines in brain regions of rats. Europ. J. Pharmacol., 10, 72-78, (1970).

-HONG, J.S., TILSON, H.A. y YOSHIKAWA, K.

Effects of lithium and haloperidol administration on the rat brain levels of substance P. J. Pharmacol. Exp. Ther., 224, 590-593, (1983).

-HUGHES, J.

Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. Brain Res., 88, 295-308, (1975).

-HUIDOBRO-TORO, J.P. y FOREE, B.

Dual agonist-antagonist effects of 5-hydroxytryptamine (5-HT) in the guinea-pig ileum: evidence for a selective receptor desensitization effect. Europ. J. Pharmacol., 61, 335-345, (1980).

-HUIDOBRO-TORO, J.P. y YOSHIMURA, K.

Pharmacological characterization of the inhibitory effects of neurotensin on the rabbit ileum myenteric plexus preparation. Br. J. Pharmacol., 80, 645-653, (1983).

-HULLIN, R.P.

The effects of lithium on electrolyte balance and body fluids. In Lithium research and therapy. Ed. Johnson, F.N., Academic Press, 359-376, (1975).

-HULLIHAN, J.P., SPECTOR, S., TANIGUCHI, T. y WANG, J.K.T.

The binding of [3H]-diazepam to guinea-pig ileal longitudinal muscle and the in vitro inhibition of contraction by benzodiazepines. Br. J. Pharmacol., 78, 321-327, (1983).

-HUTCHISON, J.B. y DOCKRAY, G.J.

Inhibition of the action of cholecystokinin octapeptide on the guinea-pig ileum myenteric plexus by dibutyryl cyclic guanosine monophosphate. Brain Res. 202, 501-505, (1980).

-IWATA, H., OKAMOTO, H. y KURAMOTO, I.

Effect of lithium on serum tryptophan and brain serotonin in rats. Japan J. Pharmacol., 24, 235-240, (1974).

-JANN, M.W., BITAR, A.H. y RAO, A.

Lithium prophylaxis of tricyclic antidepressant induced mania in bipolar patients. American J. Psychiatry, 139, 683-684, (1982).

-JASINSKI, D.R., NUTT, J.G., HAERTZEN, C.A. y GRIFFITH, J.D.

Lithium: Effects on subjective functioning and morphine-induced euphoria. Science, 195, 582-584, (1976).

-JEFFERSON, J.W., GREIST, J.H., CLAGNAZ, P.J., EISCHENS, R.R., MARTEN, W.C. y EVERSEN, M.A.

Effect of strenuous exercise on serum lithium level in man. Am. J. Psychiatry, 139, 1593-1595, (1982).

-JENNER, E.A.

Lithium and the question of kidney damage. Archives of General Psychiatry, 36, 888-890, (1979).

-JHAMANDAS, K., NAKATSU, K., DOWNIE, J.W., BARTLETT, V. y ELLIOT, J.

Action of coenzyme A on adenine derivative receptors in isolated tissues. Europ. J. Pharmacol., 62, 247-252, (1980).

-JHAMANDAS, K., PINSKY, C. y PHILLIPS, J.W.

Effects of narcotic analgesics and antagonists on the in vivo release of acetylcholine from the cerebral cortex of the cat. *Nature*, 228, 176-177, (1970).

-JOHNSON, E.S.

The origin of acetylcholine released spontaneously from the guinea-pig isolated ileum. *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, 21, 555-568, (1963).

-JOHNSON, F.N.

Lithium research and therapy. Ed. Johnson, F.N., Academic Press, (1975).

-JOHNSON, F.N.

Handbook of lithium therapy. University Park Press, Baltimore, (1980).

-JOHNSON, F.N. y JOHNSON, S.

Lithium in medical practice. University Park Press, Baltimore, (1978).

-JOHNSON, G., GERSHON, S. y HEKIMIAN, L.J.

Controlled evaluation of lithium and chlorpromazine in the treatment of manic states. *Comp. Psychiat.*, 9, 563-573, (1968).

-JOHNSON, G., GERSHON, S., BURDOK, A.F. y HEKIMIAN, L.

Comparative effects of lithium and chlorpromazine in the treatment of acute manic states. *Brit. J. Psychiat.*, 119, 267-276, (1971).

-JOHNSON, S.

The effects of lithium on basic cellular processes. In lithium research and therapy. Ed. Johnson, F.N., Academic Press, 533-557, (1975).

-JUDD, L.L., HUBBARD, B., JANOWSKY, D.S., HUEY, L.Y. y ATTEWELL, P.A.

The effect of lithium carbonate on affect, mood, and personality of normal subjects. Arch. Gen. Psychiatry, 34, 346-351, (1977).

-JUDD, L.L., HUBBARD, B., JANOWSKY, D.S., HUEY, L.Y. y TAKAHASHI, K.I.

The effect of lithium carbonate on the cognitive functions of normal subjects. Arch. Gen. Psychiatry, 34, 355-357, (1977).

-JUORIO, A.V. y GABELLA, G.

Noradrenaline in the guinea-pig alimentary canal: regional distribution and sensitivity to denervation and reserpine. J. Neurochem., 22, 851-858, (1974).

-KADLEC, O., MASEK, K. y SEFERNA, I.

Modulation by prostaglandins of the release of acetylcholine and noradrenaline in guinea-pig isolated ileum. J. Pharmacol. Exp. Ther., 205, 635-645, (1978).

-KADLEC, O., SEFERNA, I., MASEK, K., SOMOGYI, G.T. y KNOLL, J.

The analysis of post-tetanic potentiation in guinea-pig ileum longitudinal muscle strip. Europ. J. Pharmacol., 79, 245-255, (1982).

-KALSNER, S.

Mechanism of potentiation of contractor responses to catecholamines by methylxanthines in aortic strips. Br. J. Pharmacol., 43, 379-388, (1971).

-KALSNER, S., FREW, R.D. y SMITH, G.M.

Mechanism of methylxanthine sensitization of norepinephrine responses in a coronary artery. Am. J. Physiol., 228, 1702-1707, (1975).

-KARRAS, P.J. y NORTH, R.A.

Inhibition of neuronal firing by opiates: evidence against the involvement of cyclic nucleotides. Br. J. Pharmacol., 65, 647-652, (1979).

-KATZ, R.I., CHASE, T.N. y KOPIN, I.J.

Evoked release of norepinephrine and serotonin from brain slices: inhibition by lithium. Science, 162, 466-467, (1968).

-KATZ, R.I. y KOPIN, I.J.

Release of norepinephrine-³H and serotonin-³H evoked from brain slices by electrical-field stimulation-calcium dependency and the effects of lithium, ouabain, and tetrodotoxin. Biochem. Pharmacol., 18, 1935-1939, (1969).

-KERRY, R.J.

The management of patients receiving lithium treatment. In lithium research and therapy. Ed. Johnson, F.N., Academic Press, 143-163, (1975).

-KISELEVA, I.P. y LAPIN, I.P.

Antagonistic effect of lithium carbonate on 5-hydroxytryptophan-induced head-twitches in mice. Pharmacol. Res. Commun. 1, 108-114, (1969).

-KLEIN, D.F., GITTELMAN, R., QUITKIN, F. y RIFKIN, A.

Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders: adults and children. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 2nd ed., (1980).

-KLERMAN, G.L.

Clinical research in depression. In Disorders of Mood. Eds. Zubin, J. y Freyman, F.A., Johns Hopkins press, Baltimore, 165-193, (1972).

-KLERMAN, G.L. y BARRETT, J.E.

The affective disorders: clinical and epidemiological aspects. In lithium its role in psychiatric research and treatment. Eds. Gershon, S. y Shopsin, B., Plenum Press, 201-232, (1973).

-KLINE, N.S.

The history of lithium usage in psychiatry. In modern problems of Pharmacopsychiatry. Eds. Karger, S., Basel, J. y Bruner/Mazel., New York, (1970).

-KLINE, N.S.

A narrative account of lithium usage in psychiatry. In lithium its role in psychiatric research and treatment. Eds. Gershon, S. y Shopsin, B., Plenum Press, 5-13, (1973).

-KLINE, N.S. y SIMPSON, G.

Lithium in the treatment of conditions other than the affective disorders. In lithium research and therapy. Ed. Johnson, F.N., Academic Press, 85-95, (1975).

-KNAPP, S. y MANDELL, A.J.

Short and long term lithium administration: effects on the brain's serotonergic biosynthetic systems. Science, 180, 645-647, (1973).

-KOSTERLITZ, H.W., LYDON, R.J. y WATT, A.J.

The effects of adrenaline, noradrenaline, and isoprenaline, on inhibitory alfa and beta-adrenoceptors in the longitudinal muscle of the guinea-pig ileum. Br. J. Pharmacol., 39, 398-430, (1970).

-KRAEPELIN, E.

Manic-depressive insanity and paranoia. Translated by Barclai, M., (1921).

-KRAUTHAMMER, C. y KLERMAN, G.L.

The epidemiology of mania. In manic illness. Ed. Shopsin, B., Raven Press, New York, 11-28, (1979).

-KRISHNA, G., FORN, J., VOIGT, K., PAUL, M. y GESSA, G.L.

Dynamic aspects of neurohormonal control of cyclic 3',5'-AMP synthesis in brain. Advan. Biochem. Psychopharmacol., 3, 155-172, (1970).

-LEVITZKI, A.

Regulation of hormone-sensitive adenylate cyclase. TIPS Reviews, 8, 299-303, (1987).

-LEVY, A., ZOHAR, J. y BELMAKER, R.

The effect of chronic lithium pretreatment on rat brain muscarinic receptor regulation. *Neuropharmacology*, 21, 1199-1201, (1982).

-LINGJAERDE, O.

Sinergistic effect of tricyclic antidepressants and lithium carbonate in endogenous depression. *The Lancet*, 1260, (1973).

-LINGSCH, C. y MARTIN, K.

An irreversible effect of lithium administration to patients. *Br. J. Pharmacol.*, 57, 323-327, (1976).

-LOWRY, O.H., ROSEBROUGH, N.J., FARR, A.L. y RANDALL, R.J.

Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 193, 265-275, (1951).

-MAC-DONALD, E., LEROY, A. y LINNDILA, M.

Failure of lithium to counteract vanadate-induced inhibition of red blood cell membrane, Na⁺, K⁺-ATP ase. *The Lancet*, 2, 774, (1982).

-MACNEIL, S. y JENNER, F.A.

Lithium and polyuria. In lithium research and therapy. Ed. Johnson, F.N., Academic Press, 473-482, (1975).

-MAGGS, S.R.

Treatment of manic illness with lithium carbonate. *Brit. J. Psychiat.*, 109, 56-65, (1963).

-MANDEL, M.R., MADSEN, J., MILLER, A.L. y
BALDESSARINI, R.J.

Intoxication associated with lithium and ECT. Am.
J. Psychiatry, 137, 1107-1109, (1980).

-MASKE, R., ORLANDI, B. y DOWDLE, E.B.

Contractile responses of guinea-pig ileum to
high-frequency electrical field stimulation. Europ. J.
Pharmacol., 67, 47-52, (1980).

-MATTSON, B.

Lithium therapy in Huntington's chorea. The
Lancet, 1, 718-719, (1973).

-MELLERUP, E.T., PLENGE, P., ZIEGLER, R. y
RAFAELSEN, O.J.

Lithium effects on calcium metabolism in rats.
Int. Pharmacopsychiat., 5, 258-264, (1970).

-MELLERUP, E.T. y RAFAELSEN, O.J.

Lithium and carbohydrate metabolism. In lithium
research and therapy. Ed. Johnson, F.N., Academic Press,
381-388, (1975).

-MENDELS, J.

Depression: The distinction between symptoms and
syndrome. Brit. J. Psychiat., 114, 1549-1554, (1968).

-MENDELS, J.

Concepts of depression. Eds. John Wiley and sons
Inc., New York, (1970).

-MENDELS, J.

Relationship between depression and mania. The
Lancet, 1, 342, (1971).

-MENDELS, J.

Lithium and depression. In lithium its role in psychiatric research and treatment. Eds. Gershon, S. y Shopsin, B., Plenum Press, 253-265, (1973).

-MENDELS, J.

American handbook of Psychiatry. In Basic Books. Ed. Arieti, S., 448-479, (1974).

-MENDELS, J.

Lithium in the acute treatment of depressive states. In lithium research and therapy. Ed. Johnson, F.N., Academic Press, 43-61, (1975).

-MENDELS, J. y CHERNIK, D.A.

Comprehensive textbook of depression. Eds. John Wiley and sons Inc., (1974).

-MENDELS, J. y HAWKINS, D.R.

Longitudinal sleep study in hypomania. Arch. Gen. Psychiat., 25, 274-277, (1971).

-MENDELS, J. y SECUNDA, S.K.

Lithium clinical and research aspects. Eds. Gordon, J. y Breach, S., (1972).

-MENDELS, J. y STINNETT, J.

Biological Psychiatry. Eds. Mendels, J. y John Wiley and sons Inc., 99-131, (1973).

-MOYES, I.C.A.

Cyclic AMP in depressive illness. J. Int. Med. Res., 1, 321-324, (1973).

-MOYES, R.B. y MOYES, I.C.A.

Urinary adenosine 3',5'-cyclic monophosphate: Effects of electroconvulsive therapy. Brit. J. Psychiat., 129, 173-177, (1976).

-MURAD, F. y PARK, C.Y.C.

Urinary excretion of adenosine 3',5'-monophosphate and guanosine 3',5'-monophosphate. New Engl. J. Med., 286, 1382-1387, (1972).

-MURAKI, T., TOKUNAGA, Y., NAKADATE, T. y KATO, R.

Increase in plasma cyclic AMP levels elicited by naloxone in morphine-dependent male mice. Neuropharmacology, 20, 177-181, (1981).

-MURPHY, D.L., COLBURN, R.W., DAVIS, J.M. y BUNNEY, W.E.

Stimulation by lithium of monoamine uptake in human platelets. Life Sci., 8, 1187-1193, (1969).

-MURPHY, D.L. y BUNNEY, W.E.

Total body potassium changes during lithium administration. J. Nervous Mental Disease, 152, 381-389, (1971).

-MURPHY, D.L., DONELLY, C. y MOSKOWITZ, J.

Inhibition by lithium of prostaglandin E₁ and norepinephrine effects on cyclic adenosine monophosphate production in human platelets. Clin. Pharmacol. Therap., 14, 810-814, (1973).

-NAG, M., GUHA, S.R. y TURNER, A.J.

Inhibition of glutaminase activity of rat brain by lithium. Biochem. Pharmacol., 32, 1798-1800, (1983).

-NAHUNEK, K., SUESTKA, J. y RODOVA, A.

Zur stellung des lithiums in der gruppe der antidepressiva in der behandlung von akuten endogenen und involutionsdepressionen. [The position of lithium among antidepressants in the treatment of acute phases of endogenous and involuntional depressions]. Int. Pharmacopsychiat., 5, 249-257, (1970).

-NATHANSON, J.A.

Cyclic nucleotides and nervous system function. Physiol. Rev., 57, 157-256, (1977).

-NATHANSON, J.A.

β -adrenergic-sensitive adenylate cyclase in secretory cells of choroid plexus. Science, 204, 843-844, (1979).

-NATHANSON, J.A. y BLOOM, F.E.

Heavy metals and cyclic AMP metabolism: possible relevance to heavy metal toxicity. Mol. Pharmacol., 12, 390-398, (1976).

-NAYLOR, G.J., DICK, D.A.T., JOHNSTON, B.B., HOPWOOD, S.E., DICK, E.G., SMITH, A.H.W. y KAY, D.

Possible explanation for therapeutic action of lithium, and a possible substitute (methylene-blue). The Lancet, 21, 1175-1176, (1981).

-NELSON, J.C. y BYCK, R.

Rapid response to lithium in phenelzine non responders. Br. J. Psychiatry, 141, 85-86, (1982).

-NEWMAN, M., KLEIN, E., BIRMAHER, B., FEINSOD, M.
y BELMAKER, R.H.

Lithium at therapeutic concentrations inhibits human brain noradrenaline-sensitive cyclic AMP accumulation. Brain Research, 278, 380-381, (1983).

-NIELSEN, J.

Magnesium-lithium studies. 1, Serum and erythrocyte magnesium in patients with manic states during lithium treatment. Acta Psychiat. Scand., 40, 190-196, (1964).

-NISHIZUKA, Y.

Turnover of inositol phospholipids and signal transduction. Science, 225, 1365-1370, (1984).

-NOAK, C.H. y TRAUTNER, E.M.

The lithium treatment of maniacal psychosis. Med. J. Australia, 38, 219-222, (1951).

-NORTH, R.A. y HENDERSON, G.

Action of morphine on guinea-pig myenteric plexus and mouse vas deferens studied by intracellular recording. Life Sci., 17, 63-66, (1975).

-NORTH, R.A. y VITEK, L.V.

A study of the role of cyclic adenosine, 3',5'-monophosphate in the depression by opiates and opioid peptides of excitatory junction potentials in the mouse vas deferens. Br. J. Pharmacol., 71, 307-313, (1980).

-NOYES, R., RINGDAHL, I.C. y ANDREASSEN, N.J.C.

Effect of lithium citrate on adrenocortical activity in manic-depressive illness. Comprehensive Psychiat., 12, 337-347, (1971).

-NOZDRACHEV, A.D., KACHALOV, Y.P. y GNETOV, A.V.
Adrenosensitive neurons of the myenteric plexus.
Bull. Eksp. Biol. Med., 83, 259-261, (1977).

-O'RIORDAN, J.W., KELLEHER, D., WILLIAMS, Y. y
BLOOMFIELD, F.J.

Effect of lithium therapy on inflammatory
response. Inflammation, 10, 49-57, (1986).

-OZAKI, T.

Effects of stimulation of Auerbach's plexus on
both longitudinal and circular muscles. Jpn. J. Physiol.,
29, 195-209, (1979).

-PATON, D.M.

The action of morphine and related substances on
contraction and on acetylcholine output of coaxially
stimulated guinea-pig ileum. Br. J. Pharmacol., 11, 119-
127, (1957).

-PATON, W.D.M. y VIZI, E.S.

The inhibitory action of noradrenaline and
adrenaline on acetylcholine output by guinea-pig ileum
longitudinal muscle-strip. Br. J. Pharmacol., 35, 10-28,
(1969).

-PATON, W.D.M. y ZAR, M.A.

The origin of acetylcholine release from guinea-
pig intestine and longitudinal strips. J. Physiol., 194,
13-33, (1968).

-PAUL, M.I., CRAMER, H. y BUNNEY, W.E.

Urinary adenosine 3,5'-monophosphate in the switch
process from depression to mania. Science, 171, 300-303,
(1971).

-PAUL, M.I., DITZION, B.R. y JANOWSKY, D.S.
Affective illness and cyclic AMP excretion. The
Lancet, 1, 88, (1970).

-PEET, M.
Lithium in the acute treatment of mania. In
lithium research and therapy. Ed. Johnson, F.N., Academic
Press, 25-39, (1975).

-PEREZ-CRUET, J., TAGLIAMONTE, A., TAGLIAMONTE, P.
y GESSA, G.L.
Stimulation of serotonin synthesis by lithium. J.
Pharmacol. Exp. Ther., 178, 325-330, (1971).

-PERKINSON, E., RUCKART, R. y VANZO, J.P.
Magnesium-lithium studies. 1, Serum and
erythrocyte magnesium in patients with manic states
during lithium treatment. Proc. Soc. Experimental Biol.
Med., 131, 685-689, (1969).

-PERT, A., ROSENBLATT, J.E., SIVIT, C., PERT, C.B.
y BUNNEY, W.E.
Long-term treatment with lithium prevents the
development of dopamine receptor supersensitivity.
Science, 201, 171-173, (1978).

-PLATMAN, S.R. y FIEVE, R.R.
Biochemical aspects of lithium in affective
disorders. Arch. Gen. Psychiat., 19, 659-663, (1968).

-PLATMAN, S.R. y FIEVE, R.R.
The effect of lithium carbonate on the
electroencephalogram of patients with affective
disorders. Brit. J. Psychiat., 115, 1185-1188, (1969).

-PLENGE, P.

Lithium effects on rat brain glucose metabolism in vivo. Effects after administration of lithium by various routes. *Psychopharmacology*, 77, 348-355, (1982).

-PLENGE, P. y MELLERUP, E.T.

H^3 -imipramine high-affinity binding sites in rat brain. Effects of imipramine and lithium. *Psychopharmacology*, 77, 94-97, (1982).

-PLENGE, P., MELLERUP, E.T. y RAFAELSEN, O.J.

Effects of lithium on carbohydrate metabolism. *Int. Pharmacopsychiat.*, 8, 234-238, (1973).

-POLATIN, P. y FIEVE, R.R.

Patient rejection of lithium carbonate prophylaxis. *J. Am. Med. Assoc.*, 218, 864-866, (1971).

-POPPER, C.W.

Child and adolescent psychopharmacology. In *Psychiatry*. Ed. Canenar, J.O., Lippincott, J.B. Co. Philadelphia, (1985).

-PRAKASH, R.

Lithium-haloperidol combination and brain damage. *The Lancet*, 26, 1468-1469, (1982).

-PRESKORN, J.H., IRWIN, G.H., SIMPSON, S., FRIESEN, D., RINNE, J. y JERKOVICH, G.

Medical therapies for mood disorders alter the blood brain barrier. *Science*, 213, 469-471, (1981).

-PRIEN, R.F.

The clinical effectiveness of lithium: comparisons with other drugs. In lithium research and therapy. Ed. Johnson, F.N., Academic Press, 99-112, (1975).

-PRIEN, R.F., CAFFEY, E.M. y KLETT, C.J.

A comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of excited schizo-affectives. Cooperative studies in Psychiatry nº 89. VA-NIMH Collaborative Study Group, Perry Point, Maryland. (1971).

-PRIEN, R.F., CAFFEY, E.M. y KLETT, C.J.

Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment in mania. Arch. Gen. Psychiat., 26, 146-153, (1972).

-PUIG, M.M., GASCON, P. y MUSACCHIO, J.M.

Electrically induced opiate-like inhibition of the guinea-pig ileum: Cross-tolerance to morphine. J. Pharmacol. Exp. Ther., 206, 289-302, (1978).

-QUITKIN, F.M., RIFKIN, A. y KLEIN, D.F.

Lithium in other psychiatric disorders. In lithium its role in psychiatric research and treatment. Eds. Gershon, S. y Shopsin, B., Plenum Press, 295-313, (1973).

-RADOMSKI, J.L., FUYAT, H.N., NELSON, A.A. y SMITH, P.K.

The toxic effects, excretion and distribution of lithium chloride. J. Pharmacol. Exp. Ther., 100, 429-444, (1950).

-RALL, T.W. y WEST, T.C.

The potentiation of cardiac inotropic responses to norepinephrine by theophylline. J. Pharmacol. Exp. Ther., 139, 269-274, (1963).

-RAMSEY, T.A. y COX, M.

Lithium and the kidney: A review. American Journal of Psychiatry, 139, 443-449, (1982).

-RAMSEY, T.A. y MENDELS, J.

Lithium as an antidepressant. In Antidepressants: Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives. Eds. Enna, S.J., Malick, J.B. y Richelson, E., Raven Press, New York, 175-182, (1981).

-RECHES, A., EBSTEIN, R.P. y BELMAKER, R.H.

The differential effect of lithium on noradrenaline and dopamine sensitive accumulation of cyclic AMP in guinea-pig brain. Psychopharmacology, 58, 213-216, (1978).

-RECHES, A., WAGNER, H.R., JACKSON, V. y FAHN, S.

Chronic lithium administration has no effect on haloperidol-induced supersensitivity of pre- and postsynaptic dopamine receptors in rat brain. Brain Research, 246, 172-177, (1982).

-REESE, J.H. y COOPER, J.R.

Modulation on the release of acetylcholine from ileal synaptosomes by adenosine and adenosine 5'-triphosphate. J. Pharmacol. Exp. Ther., 223, 612-616, (1982).

-REESE, J.H. y COOPER, J.R.

Noradrenergic inhibition of the nicotinicly-stimulated release of acetylcholine from guinea-pig ileal synaptosomes. *Biochem. Pharmacol.*, 33, 1145-1147, (1984).

-REESE, J.H. y COOPER, J.R.

Stimulation of acetylcholine release from guinea-pig ileal synaptosomes by cyclic nucleotides and forskolin. *Biochem. Pharmacol.*, 33, 3007-3011, (1984).

-REITHERMAN, R., CHEN, L., WEN, S. y HARDING, B.W.

Adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP)-binding proteins and cAMP-dependent protein kinases in bovine adrenal cortical cell plasma membrane. *Endocrinology*, 109, 301-306, (1981).

-RIFKIN, A., QUITKIN, F., CARRILLO, C., BLUMBERG, A. y KLEIN, D.F.

Lithium in emotionally unstable character disorder. *Arch. Gen. Psychiat.*, 27, 519-523, (1972).

-ROBINS, E., MUNUZ, R.A., MARTIN, S. y GENTRY, K.A.

Primary and secondary affective disorders. In *Disorders of Mood*. Eds. Zubin, J. y Freyhan, F.A., John Hopkins Press, Baltimore, 33-45, (1972).

-ROBISON, G.A., COPPEN, A.J., WHYBROW, P.C. y PRANGE, A.J.

Cyclic AMP in affective disorders. *The Lancet*, 2, 1028-1029, (1970).

-RODBELL, M., LIN, M.C., SALOMON, Y., LONDOS, C., HARWOOD, J.P., MARTIN, B.R., RENDELL, M. y BERMAN, M.

Role of adenine and guanine nucleotides in the activity and response of adenylate cyclase systems to hormones: evidence for multisite transition states. *Advan. Cyclic Nucleotide Res.*, 5, 3-30, (1975).

-SAKAI, K.

A Pharmacological analysis of the contractile action of histamine upon the ileal region of the isolated, blood-perfused small intestine of the rat. *Br. J. Pharmacol.*, 67, 587-590, (1979).

-SAKAI, K., AKIMA, M. y MATSUSHITA, H.

Analysis of the contractile responses of the ileal segment of the isolated blood-perfused small intestine of rats to adenosine triphosphate and related compounds. *Eur. J. Pharmacol.*, 58, 157-162, (1979).

-SATTIN, A., RALL, T.W. y ZANELLA, J.

Regulation of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate levels in guinea-pig cerebral cortex by interaction of alpha adrenergic and adenosine receptor activity. *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 192, 22-32, (1975).

-SAWAS, A.H. y GILBERT, J.C.

Lipid peroxidation as a possible mechanism for the neurotoxic and nephrotoxic effects of a combination of lithium carbonate and haloperidol. *Arch. Int. Pharmacodinamie et Therapie.* 276, 2, 134-139, (1985).

-SAWAS, A.H., GILBERT, J.C. y WATSON, M.E.

Effects of lithium salts on lipid peroxidation activity of synaptosomes and kidney homogenates. Arch. Int. Pharmacodynamie et Therapie, 281, 154-169, (1986).

-SAWYNOK, J. y JHAMANDAS, K.H.

Inhibition of acetylcholine release from cholinergic nerves by adenosine, adenine nucleotides and morphine: antagonism by theophylline. J. Pharmacol. Exp. Ther., 197, 379-390, (1976).

-SCHAUMANN, W.

Inhibition by morphine of the release of acetylcholine from the intestine of the guinea-pig. Br. J. Pharmacol. Chemother., 12, 115-118, (1957).

-SCHILDKRAUT, J.J.

The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. Am. J. Psychiat., 122, 509-522, (1965).

-SCHILDKRAUT, J.J.

Pharmacology-The effects of lithium on biogenic amines. In lithium its role in psychiatric research and treatment. Eds. Gershon, S. y Shopsin, B., Plenum Press, 51-71, (1973).

-SCHILDKRAUT, J.J., LOGUE, M.A. y DODGE, G.A.

Effects of lithium salts on turnover and metabolism of norepinephrine in rat brain. Psychopharmacologia, 14, 135-141, (1969).

-SCHILDKRAUT, J.J., ROFFMAN, M., ORSULAK, P.J.,
SCHATZBERG, A.F., KLING, M.A. y REIGLE, T.G.

Effects of short and long-term administration of
tricyclic antidepressants and lithium on norepinephrine
turnover in brain. *Pharmakopsychiatrie*, 9, 193-202,
(1976).

-SCHILDKRAUT, J.J., SCHANBERG, S.M. y KOPIN, I.J.

The effects of lithium ion on H³-norepinephrine
metabolism in brain. *Life Sci.*, 5, 1479-1483, (1966).

-SCHIMMER, B.P.

Effects of catecholamines and monovalent cations
on adenylyl cyclase activity in cultured glial tumor cell.
Biochem. Biophys. Acta, 252, 567-573, (1971).

-SCHOU, M.

Normothymotics, "mood-normalizers". Are lithium
and the imipramine drugs specific for affective
disorders?. *Brit. J. Psychiat.*, 109, 803-809, (1963).

-SCHOU, M.

Lithium in psychiatric therapy and prophylaxis. *J.*
Psychiat. Res., 6, 67-95, (1968).

-SCHOU, M.

Lithium: Elimination rate, dosage, control,
poisoning, goiter, mode of action. *Acta Psychiat. Scand.*,
207/Suppl., 49-54, (1969).

-SCHOU, M.

Preparations, dosage, and control. In lithium its
role in psychiatric research and treatment. Eds.
Gershon, S. y Shopsin, B., Plenum Press, 189-199, (1973).

-SCHOU, M.

Prophylactic lithium maintenance treatment in recurrent endogenous affective disorders. In lithium its role in psychiatric research and treatment. Eds. Gershon, S. y Shopsin, B., Plenum Press, 269-293, (1973).

-SCHOU, M.

Lithium as prophylactic agent in unipolar affective illness. Archives of General Psychiatry, 36, 849-851, (1979).

-SCHOU, M., AMDISEN, A. y BAASTRUP, P.C.

The practical management of lithium treatment. Brit. J. Hosp. Med., 6, 53-60, (1971).

-SCHOU, M., AMDISEN, A. y JENSEN, A.S.

Lithium poisoning. Am. J. Psychiat., 125, 520-527, (1968).

-SCHOU, M., AMDISEN, A., JENSEN, A.S. y OLSEN, T.

Occurrence of goitre during lithium treatment. Brit. Med. J., 3, 710-713, (1968).

-SCHOU, M., BAASTRUP, P.C., GROF, P., WEIS, P. y ANGST, J.

Pharmacological and clinical problems of lithium prophylaxis. Brit. J. Psychiat., 116, 615-619, (1970).

-SCHOU, M., JUEL-NIELSEN, N., STRÖMGREN, E. y VOLDBY, H.

The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. J. Neurol. Psychiat., 250-260, (1954).

-SCHOU, M. y THOMSEN, K.

Lithium prophylaxis of recurrent endogenous affective disorders. In lithium research and therapy. Ed. Johnson, F.N., Academic Press, 63-83, (1975).

-SCHUBERT, J.

Effect of chronic lithium treatment on monoamine metabolism in rat brain. *Psychopharmacologia*, 32, 301-311, (1973).

-SEDVALL, G., JONSSON, B. y PETERSSON, V.

Evidence of an altered thyroid function in man during treatment with lithium carbonate. *Acta Psychiat. Scand.*, 203/Suppl., 59-66, (1969).

-SEDVALL, G., JONSSON, B., PETERSSON, U. y LEVIN, K.

Effects of lithium salts on plasma protein bound iodine and uptake of I^{131} in thyroid gland of man and rat. *Life Sci.*, 7, 1257-1264, (1968).

-SELINGER, D., SIMMONS, S., HAILER, A.W., NURNBERGER, J.I. y GERSHON, E.S.

An effective method for measuring salivary lithium in patients on anticholinergic drugs. *Biol. Psychiat.*, 17, 1145-1155, (1982).

-SERRY, M.

The excretion and retention of ingested lithium. *The Lancet*, 1, 1267-1268, (1969).

-SHAGASS, C., STRAUMANIS, J.J. y OVERTON, D.A.

Effects of lithium and amitriptyline therapy on somatosensory evoked response "excitability" measurements. *Psychopharmacologia*, 29, 185-196, (1973).

-SHAW, D.M.

Lithium and amine metabolism. In lithium research and therapy. Ed. Johnson, F.N., Academic Press, 411-422, (1975).

-SHEARD, M.H.

Effect of lithium in human aggression. Nature, 230, 113-114, (1971).

-SHEARD, M.H. y AGHAJANIAN, G.K.

Neuronally activated metabolism of brain serotonin: Effect of lithium. Life Sci., 9, 285-290, (1970).

-SHOPSIN, B. y GERSHON, S.

Pharmacology-Toxicology of the lithium ion. In lithium its role in psychiatric research and treatment. Eds. Gershon, S. y Shopsin, B., Plenum Press, 107-140, (1973).

-SHOPSIN, B., JOHNSON, G. y GERSHON, S.

Neurotoxicity with lithium: Differential drug responsiveness. Int. Pharmacopsychiat., 5, 170-182, (1970).

-SHOPSIN, B., KIM, S. y GERSHON, S.

A controlled study of lithium v.s. chlorpromazine in acute schizophrenics. Brit. J. Psychiat., 119, 435-440, (1971).

-SILVERMAN, G.

Lithium/haloperidol combinations and brain damage. The Lancet, 10, 856, (1982).

-SIMPSON, G.M.

Annual Report. Research Center, Rockland State Hospital, New York, (1973).

-SINGH, S.V.

Lithium carbonate/Fluphenazine decanoate producing irreversible brain damage. The Lancet, 31, 278, (1982).

-SMALL, J.G. y SMALL, I.F.

Pharmacology-Neurophysiology of lithium. In lithium its role in psychiatric research and treatment. Eds. Gershon, S. y Shopsin, B., Plenum Press, 83-103, (1973).

-SMALL, R.C. y WESTON, A.H.

Theophylline antagonizes some effects of purines in the intestine but not those of intramural inhibitory nerve stimulation. Br. J. Pharmacol., 67, 301-308, (1979).

-SMALL, R.C. y WHYTE, B.

The influence of cooling on the effects of noradrenaline, ATP, and intramural inhibitory nerve activity in guinea-pig taenia caeci. Proceedings of the B.P.S., 69, 330-331, (1980).

-SPRING, G., SCHWEID, D., GRAY, C., STEINBERG, J. y HORWITZ, M.

A double-blind comparison of lithium and chlorpromazine in the treatment of manic states. Am. J. Psychiat., 126, 1306-1310, (1970).

-SPRING, G., SCHWEID, D., GRAY, C., STEINBERG, J.,
HORWITZ, M. y BOND, D.A.

A comparison of lithium and chlorpromazine in the
treatment of manic states. In the American Psychiatric
Association, Bal Harbour, FLA., 131-153, (1969).

-STALLONE, F.

The use of lithium in affective disorders.
American Journal of Psychiatry, 130, 1006-1010, (1973).

-STENGAARD-PEDERSEN, K. y SCHOU, M.

In vitro and in vivo inhibition by lithium of
enkephalin binding to opiate receptors in rat brain.
Neuropharmacology, 21, 817-823, (1982).

-STERN, D.N., FIEVE, R.R., NEFF, N.H. y COSTA, E.

The effect of lithium chloride administration on
brain and heart norepinephrine turnover rates.
Psychopharmacologia, 14, 315-322, (1969).

-STOKES, P.E., STOLL, P.M., SHAMOIAN, C.A. y
PATTON, M.J.

Efficacy of lithium as acute treatment of manic-
depressive illness. The Lancet, 1, 1319-1325, (1971).

-STORM, D.R. y CHASE, R.A.

Exploitation of hormone-induced conformational
changes to label selectively a component of rat liver
plasma membranes. J. Biol. Chem., 250, 2539-2545, (1975).

-STRADA, S.J., UZUNOV, P. y WEISS, E.

Ontogenic development of a phosphodiesterase
activator and the multiple forms of cyclic AMP
phosphodiesterase of rat brain. J. Neurochem., 23, 1097-
1103, (1974).

-STRAKER, M.

Clinical experience with lithium carbonate. *Canad. Psychiat. Assoc. J.*, 15, 21-27, (1970).

-STRAYHORN, J.M. y NASH, J.L.

Severe neurotoxicity despite "Therapeutic" serum lithium levels. *Diseases of the nervous system*, 38, 107-111, (1977).

-SULSER, F., VETULANI, J. y MOBLEY, P.L.

Mode of action of antidepressant drugs. *Biochem. Pharmacol.*, 27, 257-261, (1978).

-SUTHERLAND, E.W., RALL, T.W. y MENON, T.

Adenyl cyclase: Distribution, Preparation and properties. *J. Biol. Chem.*, 237, 1220-1227, (1962).

-SWANN, A.C., MARINI, J.L., SHEARD, M.H. y MAAS, J.W.

Effects of chronic dietary lithium on activity and regulation of (Na^+, K^+) -adenosine triphosphatase in rat brain. *Biochem. Pharmacol.*, 29, 2819-2823, (1980).

-TALBOTT, J.H.

Use of lithium salts as a substitute for sodium chloride. *Arch. Int. Med.*, 85, 1-10, (1950).

-TAKAKI, M.

Physiological and pharmacological studies on pancreatic duct smooth muscle in the rabbit. *Ital. J. Gastroenterol.*, 10, 5-9, (1978).

-TANIMOTO, K., MAEDA, K. y CHIHARA, K.

Antagonizing effect of lithium on the development of dopamine supersensitivity in the tubero infundibular system. Brain Research, 245, 163-166, (1982).

-TAPPER, E.J.

Local modulation of intestinal ion transport by enteric neurons. Am. J. Physiol., 7, 457-468, (1983).

-TEIXEIRA, N.A. y KARNIOL, I.G.

The influence of age and sex on weight variation in rats treated chronically with lithium chloride. Acta Pharmacol. Toxicol., 51, 1-5, (1982).

-TEMPLE, R. y WOLFF, J.

Reduction of thyroid hormone release by lithium in thyrotoxicosis. J. Biol. Chem., 248, 2691-2698, (1973).

-THAMS, P. y GEISLER, A.

Influence of lithium on cyclic AMP accumulation in isolated rat fat cells. Acta Pharmacol. Toxicol., 45, 329-335, (1979).

-THAMS, P. y GEISLER, A.

Dissociation by lithium of hormone-induced formation of cyclic AMP and release of glycerol in isolated rat fat cells. Acta Pharmacol. Toxicol., 46, 382-387, (1980).

-THAMS, P. y GEISLER, A.

On the mechanism of inhibition of rat fat cell adenylate cyclase by lithium. Acta Pharmacol. Toxicol., 48, 397-403, (1981).

-THOMAS, C., TATHAM, A. y JAKUBOWSKI, S.

Lithium/haloperidol combinations and brain damage.
The Lancet, 13, 626, (1982).

-THOMSEN, K.

Lithium-induced polyuria in rats. Int.
Pharmacopsychiat., 5, 233-241, (1970).

-THOMSEN, K. y SCHOU, M.

Treatment of lithium poisoning. In lithium
research and therapy. Ed. Johnson, F.N., Academic Press,
227-235, (1975).

-TOGAWA, Y., KAMIKUBO, K. y NIWA, M.

Strong analgesics and their opiate receptor
binding. 16 isolated guinea-pig ileum as an opiate
tolerance model. Jpn. J. Pharmacol., 29/Suppl., 68,
(1979).

-TOVEY, K.C., OLDHAM, K.G. y WHELAN, J.A.M.

A simple direct assay for cyclic AMP in plasma and
other biological samples using an improved competitive
protein binding technique. Clin. Chim. Acta, 56, 221-234,
(1974).

-TOYAMA, T., YOKOYAMA, I. y NISHI, K.

Effects of hexamethonium and other ganglionic
blocking agents on electrical activity of the esophagus
induced by vagal stimulation in the dog. Europ. J.
Pharmacol., 31, 63-71, (1975).

-TRAUTNER, E.M., MORRIS, R., NOACK, C.H. y GERSHON, S.

The excretion and retention of ingested lithium and its effect on the ionic balance of man. Med. J. Aust., 42, 280-291, (1955).

-TREISER, S.L., CASCIO, C.S., O'DONOHUE, T.L., THOA, N.B., JACOBO-WITZ, D.M. y TELLAR, K.J.

Lithium increases serotonin release and decreases serotonin receptors in the hippocampus. Science, 213, 1529-1531, (1981).

-TREISER, S. y KELLAR, K.J.

Lithium effects on adrenergic receptor supersensitivity in rat brain. Europ. J. Pharmacol., 58, 85-86, (1979).

-TREISER, S. y KELLAR, K.J.

Lithium: Effects on serotonin receptors in rat brain. Europ. J. Pharmacol., 64, 183-185, (1980).

-TUPIN, J.P.

The use of lithium for manic-depressive psychosis. Hosp. Commun. Psychiat., 21, 73-80, (1970).

-TUPIN, J.P., SCHLAGENHAUF, G.F. y CRESO, D.L.

Lithium effects on electrolyte excretion. Am. J. Psychiat., 125, 536-543, (1968).

-TUPIN, J.P. y SCHULLER, A.B.

Lithium and haloperidol incompatibility reviewed. Psychiatric J. Univ. Ottawa, 3, 245-251, (1978).

-TUPIN, J.P. y SMITH, D.B.

Paper presented at Nih Early Clinical Drug Evaluation Units Meeting, Maryland, (1972).

-TURNER, T.H.

Lithium/haloperidol combinations and brain damage. The Lancet, 10, 856, (1982).

-UZUNOV, P. y WEISS, B.

Advances in cyclic nucleotides research. Eds. Greengard, P., Paoletti, R. y Robison, G.A., Raven Press, 1, 435-453, (1972).

-UZUNOV, P., SHEIN, H.M. y WEISS, B.

Multiple forms of cyclic 3',5'-AMP phosphodiesterase of rat cerebrum and cloned astrocytoma and neuroblastoma cells. Neuropharmacology, 13, 377-391, (1974).

-VACAFLOR, L.

Lithium side effects and toxicity: The clinical picture. In lithium research and therapy. Ed. Johnson, F.N., Academic Press, 211-223, (1975).

-VAN DER VELDE, C.D.

Effectiveness of lithium carbonate in the treatment of manic-depressive illness. Am. J. Psychiat., 127, 345-351, (1970).

-VATAL, M. y AIYAR, A.S.

Phosphorylation of brain synaptosomal proteins in lithium-treated rats. Biochem. Pharmacol., 33, 829-831, (1984).

-VINEGAR, R., TRUAX, J.F., SELPH, J.L.,
WELCH, R.M. y WHITE, H.L.

Potentiation of the anti-inflammatory and
analgesic activity of aspirin by caffeine in the rat.
Proc. Soc. Biol. Med., 151, 556-560, (1976).

-VIZI, E.S.

Lithium and acetylcholine metabolism. In lithium
research and therapy. Ed. Johnson, F.N., Academic Press,
391-408, (1975).

-VIZI, E.S.

Termination of transmitter release by stimulation
of sodium potassium activated ATP ase. J. Physiol., 267,
261-280, (1977).

-VIZI, E.S., SOMOGYI, G.T. y MAGYAR, K.

Evidence that morphine and opioid peptides do not
share a common pathway with adenosine in inhibiting
acetylcholine release from isolated intestine. J. Auton.
Pharmacol., 1, 413-419, (1981).

-VIZI, A.V. y VIZI, E.S.

Direct evidence of acetylcholine releasing effect
of serotonin in the Auerbach plexus. J. Neural. Transm.,
42, 127-138, (1978).

-VOJTECHOVSKY, M.

Zkusenosti s lecbou solemi lithia. In Problemy
psychiatrie v praxi a ve vyskumu. Prague, (1957), quoted
by Schou, M., Lithium-a review, J. Psychiat. Res., 6,
67-95, (1968).

-WALTON, G.M. y GARREN, L.D.

An assay for adenosine 3',5'-cyclic monophosphate based on the association of the nucleotide with a partially purified binding protein. *Biochemistry*, 9, 4223-4229, (1970).

-WANG, J.H., TEO, T.S., HO, H.C. y STEVENS, F.C.

Bovine heart protein activator of cyclic nucleotide phosphodiesterase. *Advan. Cyclic Nucleotide Res.*, 5, 179-194, (1975).

-WARICK, L.R.

Lithium carbonate in the treatment and prophylaxis of recurrent affective disorders: Long-term follow-up. *Bull. Los Angeles Neurol. Soc.*, 35, 169-180, (1970).

-WASTILA, W.B., STULL, J.T., MAYER, J.E. y WALSH, D.A.

Measurement of cyclic 3',5'-adenosine monophosphate by the activation of skeletal muscle protein kinase. *J. Biol. Chem.*, 246, 1996-2003, (1971).

-WEINSTEIN, M.R. y GOLDFIELD, M.D.

Pharmacology-lithium teratology. In lithium its role in psychiatric research and treatment. Eds. Gershon, S. y Shopsin, B., Plenum Press, 147-165, (1973).

-WEINSTEIN, M.R. y GOLDFIELD, M.D.

Administration of lithium during pregnancy. In lithium research and therapy. Ed. Johnson, F.N., Academic Press, 237-262, (1975).

-WEISS, B.

Differential activation and inhibition of the multiple forms of cyclic nucleotide phosphodiesterase. *Advan. Cyclic Nucleotide Res.*, 5, 195-212, (1975).

-WHITE, T.D.

Release of ATP from isolated myenteric varicosities by nicotinic agonists. *Europ. J. Pharmacol.*, 79, 333-334, (1982).

-WHITE, T.D.

Characteristics of neuronal release of ATP. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.*, 8, 487-493, (1984).

-WHITE, T.D. y LESLIE, R.A.

Depolarization-induced release of adenosine 5'-triphosphate from isolated varicosities derived from the myenteric plexus of the guinea-pig intestine. *J. Neurosci.*, 206-215, (1982).

-WHITEHEAD, P.L. y CLARK, L.D.

Effect of lithium carbonate, placebo, and thioridazine on hyperactive children. *Am. J. Psychiat.*, 127, 824-825, (1970).

-WHYBROW, P.C. y MENDELS, J.

Towards a biology of depression: some suggestions from neurophysiology. *Am. J. Psychiat.*, 125, 1491-1500, (1969).

-WINOKUR, G., CLAYTON, P. y REICH, T.

Manic depressive illness. C.V. Mosby Company, (1969).

-WOLFF, J., BERENS, S.C. y JONES, A.B.

Inhibition of thyrotropin-stimulated adenylyl cyclase activity of beef thyroid membranes by low concentration of lithium ions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 39, 77-82, (1970).

-WONG, R.K.H., BOEDEKER, B., HICKEY, T.M., WILKINSON, D.S. y JOHNSON, L.F.

Lithium chloride: Protective and antisecretory properties in rats. *Gastroenterology*, 87, 362-371, (1984).

-WONG, W.C., HELME, R.D. y SMITH, G.C.

Degeneration of noradrenergic nerve terminals in submucous ganglia of the rat duodenum following treatment with 6-hydroxydopamine. *Experientia*, 30, 282-284, (1974).

-WOOD, J.D. y MAYER, C.J.

Adrenergic inhibition of serotonin release from neurons in guinea pig Auerbach's plexus. *J. Neurophysiol.*, 42, 594-603, (1979).

-WOODS, A.E., CROWDER, R., COATES, J. y WITTRIG, J.J.

Determination of microquantities of lithium in biological fluids. Recovery studies in serum. *Atom. Absorb. Newslt.*, 7, 85-86, (1968).

-YOLLES, F.S.

Lithium in the treatment of mood disorders. U.S. Department of Health Education and Welfare, (1970).

-YOSHIDA, N., TANAKA, C., TANIYAMA, K. y KONDO, M.

Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate levels in response to norepinephrine in rectum of postnatal rats. Jpn. J. Pharmacol., 29, 781-787, (1979).

-YUWILER, A., BENNETT, B.L., BRAMMER, G.L. y GELLER, E.

Lithium treatment and tryptophan transport through the blood-brain barrier. Biochem. Pharmacol., 28, 2709-2712, (1979).

-ZALL, H., THERMAN, P.O.G. y MYERS, J.M.

Lithium carbonate: A clinical study. Am. J. Psychiat., 125, 549-555, (1968).

-ZAVECZ, J.H. y YELLIN, T.O.

Histamine receptors in the myenteric plexus-longitudinal muscle of the guinea-pig ileum: H₁ and H₂-receptor mediated potentiation of the contractile response to electrical stimulation. J. Pharmacol. Exp. Ther., 223, 177-182, (1982).

-ZOHAR, J., EBSTEIN, R.P. y BELMAKER, R.H.

Adenylate cyclase as the therapeutic target site of lithium. Excerpta Medica, 154-166, (1982).

-ZUCKERMAN, M.

The development of an affective check list for the measurement of anxiety. J. Consult. Psychol., 24, 457-462, (1960).

(043) 88

MAR



