

リチウムイオンの脳機能及び インドールアミン代謝に及ぼす作用

—脳灌流実験法による—

岡山大学医学部神経精神医学教室（主任：大月三郎）

江 原 嵩

（昭和50年10月2日受稿）

内 容 目 次

緒 言

実験方法

- I. 脳灌流実験法.
- II. リチウムイオン急性挿間投与実験.
- III. ナトリウム-リチウム置換血による脳灌流実験.

実験結果

- I. リチウムイオン急性挿間投与の脳機能に及ぼす作用.
- II. ナトリウム-リチウム置換血灌流の脳機能に及ぼす作用.
- III. ナトリウム-リチウム置換血灌流の脳トリプトファン濃度に及ぼす作用.
- IV. ナトリウム-リチウム置換血灌流の脳内アミノ酸バランスに及ぼす作用.
- V. ナトリウム-リチウム置換血灌流の脳部位別セロトニン濃度に及ぼす作用.
- VI. ナトリウム-リチウム置換血灌流の脳部位別5-ヒドロキシインドール酢酸濃度に及ぼす作用.

考 察

- I. リチウムイオンの脳機能に及ぼす作用について.
- II. リチウムイオンの脳内インドールアミン代謝に及ぼす作用について.

総 括

文 献

緒 言

抗感情障害剤の1つとしてのリチウム塩について

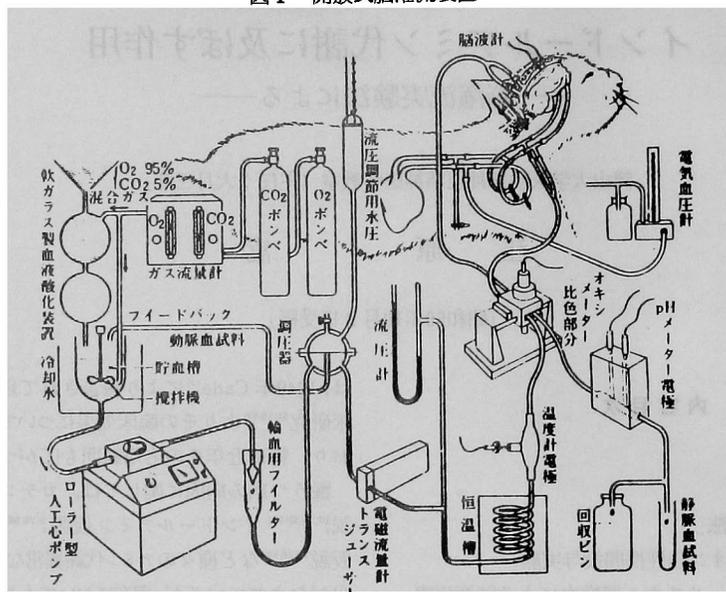
は、1949年 Cade¹⁾により報告されて以来数多くの臨床研究^{2)~9)}よりその臨床効果については確認されており、特に近年その応用範囲も広がっている。

躁うつ病の病因に関しては、カテコールアミン仮説^{10)~30)10)}、インドールアミン仮説^{31)~36)}、トリプタミン仮説^{37)~40)}など種々のアミン代謝異常などの生化学的研究がなされているが、現在においてもなお確定はされていない。

リチウムイオン(以下 Li⁺と略記する)の感情障害などに対する作用機序についても、アミン代謝、イオン代謝などの面よりの探索が行なわれ、アミン代謝に関しては、Li⁺のカテコールアミン、ノルエピネフリンに及ぼす作用についての報告は多い。即ち、リチウム塩投与により脳内ノルエピネフリンの取込みが増加する¹⁶⁾⁴⁶⁾⁵⁶⁾変化は認められない⁴¹⁾⁶⁰⁾⁷⁰⁾⁸⁰⁾との報告もあるが、一方多くは Li⁺がノルエピネフリンの代謝廻転を促進する³⁷⁾⁸¹⁾⁸³⁾⁹²⁾と報告している。脳インドールアミン代謝に対する Li⁺の作用についての研究は少く、Bliss ら⁸⁾はセロトニンに変化はなかった。と報告しているが、Corrodi ら¹⁹⁾はノルエピネフリン代謝には変化はなくセロトニン代謝活性が低下する。と報告している。また反面、Perez-Cruet ら⁷⁶⁾は5日間のリチウム塩投与により脳内セロトニンと5-ヒドロキシインドール酢酸(以下 5HIAAと略記する)が増加したが、これはセロトニン合成の促進によるものであろうとしている。この様に Li⁺の脳インドールアミン代謝に及ぼす作用に関しては、リチウム塩投与により脳内トリプトファン、セロトニン、5HIAAが増加する、減少する、変化しない、などの異なった結果が報告されており、未だに確定はされていない。

脳灌流実験法では血液組成を自由に变化させて実

図1 開放式脳灌流装置



験し得る利点を生かし、リチウム塩付加工血液や Krebs-Ringer の塩化ナトリウムを同モルの塩化リチウムで置換した等張液により作製した人工血液を用いてネコの脳を灌流し、Li⁺の in situ における脳インドールアミン代謝に及ぼす作用ならびに脳機能に及ぼす作用を調べた。

実験方法

I. 脳灌流実験法 (図1)。

1) 実験動物及び手術。

体重 2-4 kg の成熟猫を使用した。まず sodium pentobarbitone 45mg/kg を腹腔内注射し麻酔を行い人工呼吸下において脳-体血液循環分離手術を行った。術式は Geiger の原法²⁰を改良したものである^{20,21}原理は猫の頸部にて頸動脈とその分枝のすべて及び椎骨動脈を結紮して、体側よりの動脈血の頭蓋内流入を遮断し、頸動脈より人工血液を流入して脳機能を維持させる。更に頭蓋内よりの静脈系血管を特殊クリップや結紮によりすべて遮断し、Sinus transversus 上の頭蓋骨に挿入した特殊カニユーレにより頭蓋内静脈血を導出する術式であり、1度脳機能維持に使用された血液は再び頭蓋内へ入らない開放式とした。

2) 灌流装置及び方法 (図1)。

人工血液 (後述) は氷冷貯血槽より人工心ポンプ (メラD型小流量用血液ポンプ LB-914型の改良型)

により送り出され、フィルターを通り調圧器ではば一定流量 (110-130 ml/分/100g. 脳) となり、恒温槽で 38°-39℃ に温められて後、頸動脈に設置された特殊カニユーレより頭蓋内に至る。続いて Sinus transversus 上部に固定された特殊カニユーレより導出された脳静脈血はすべて回収され、再び循環しない開放式である。気道確保に当っては市河思誠堂製 R-

表1 標準灌流人工血液組成 (1 l 中)

ウシ赤血球	500ml		
Krebs-Ringer 液	350ml		
低分子デキストラン	60g		
1.3%重炭酸ソーダ	150ml		
ウシ血清アルブミン	2000mg		
シチデンモノリン酸ソーダ	80mg		
グルコース	1000mg		
アミノ酸 (mg)			
Arg. 27.1	Gly. 18.0	His. 12.9	
Ileu. 19.8	Leu. 30.0	Lys. 57.6	
Met. 20.4	Phe. 28.8	Thr. 21.0	
Trq. 9.0	Tyr. 20.0	Val. 19.2	
ビタミン			
A 1,000 i. u.	B ₁ 1.0mg	B ₂ 2.0mg	
B ₆ 0.4mg	B ₁₂ 4×10 ⁻⁴ mg		
C 10i. u.	D 100i. u.		
ニコチン酸アミド	4.0mg		
D-パントテノール	0.1mg		

60型人工呼吸器を使用した。自発呼吸の回復が見られた時には人工呼吸は中止した。この間に血流量、血液温度、脳波、心電図を各々日本光電製電磁流量計、日本光電製 MCTA230 型温度計、日本光電製脳波心電計により約60分間連続記録した。

3) 人工血液組成 (表1)。

標準灌流の人工血液の組成を表1に示した。低分子デキストラン(平均分子量40,000)を使用することにより⁶⁹⁾ 必須アミノ酸混合液を添加することにより⁶⁹⁾ 更にシチヂンモノリン酸ソーダを添加することにより⁷⁰⁾ 脳機能をより良好に、より長時間維持できる事実が報告されているので、本実験に於てもこれらを添加した人工血液を標準灌流血液として使用した。

血中トリプトファン濃度は正常ネコのそれ⁶⁹⁾ と同濃度とし、表1の組成のごとく $9\mu\text{g/ml}$ ($4.4\mu\text{mole}/100\text{ml}$) を加えた。

4) 脳機能の判定。

脳機能の判定にあたっては、猫の瞳孔の変化及び対光反射、眼球結膜反射、ヒゲの触覚反射、耳の痛覚反応なども観察したが、主に脳波所見を中心にして判定し、それを A. B. C. の3群に分類した。脳灌流実験は複雑な操作を要するために実験終了時の脳機能の水準にはかなりの段階差が見られる。即ち、脳波が速波成分を主体としているものを“A”，徐波成分が多いが速波が混じるものを“B”，脳波が全く徐波化されているかもしくは平坦化しているものを“C”と分類した⁶⁹⁾ 70)

5) 脳試料の生化学的分析及び測定方法。

灌流脳は灌流実験開始約65分後に頭蓋骨を切開して摘出し、直ちに氷冷下において大脳皮質、海馬、尾状核、視床、小脳、延髄、延髄背部の各部分を分離摘出し、すみやかにドライアイスアセトンにより凍結固定した後、脳内トリプトファン、セロトニン、5 HIAA、アミノ酸の分析試料に供した。

① 脳内トリプトファンの定量

Denckla らの方法⁷⁰⁾ に従った。即ち、脳試料を10% 3-塩化酢酸でホモジナイズし、ホモジネイト0.12 ml に塩化第Ⅱ鉄-塩酸溶液 ($3 \times 10^{-4}\text{M}$. 塩化第Ⅱ鉄を含む 10^{-4}M . 塩酸) 5.4 ml 及び75% 3-塩化酢酸0.6 ml を加えて除蛋白し、20,000g で10分間遠沈を行い、その上清に1.8%ホルマリン溶液0.6 ml を加え、100℃で1時間加熱した。室温に冷却した後、204型日立分光螢光比色計により螢光比色定量を行った。回収率は87.5-95.0%であった。

② 脳内セロトニンの定量

Snyder らの方法⁷⁰⁾ に従った。即ち、脳試料を0.4 N 過塩素酸溶液 8 ml でホモジナイズし、上清 4 ml を1.0 N 水酸化ナトリウムで PH10.0 に合わせた。0.5 M 硼酸緩衝液0.5 ml を加えて振盪後に塩化ナトリウム1.5 g, n-ブタノール15 ml を加え再び振盪後遠沈した。この有機溶媒層(ブタノール層)に0.1 N 硼酸緩衝液 2 ml を加え、2分間振盪後遠沈した。更に、有機溶媒層(ブタノール層)に0.05 N 磷酸緩衝液1.4 ml と n-ヘプタン15 ml を加え、2分間振盪後遠沈した。有機溶媒層を取り去った後水層に0.1 N ニンヒドリン液0.1 ml を加え、75℃で30分間加熱した。室温で1時間放置した後、204型日立分光螢光比色光度計により螢光比色定量を行った。回収率は80.4-85.9%であった。

③ 脳内 5 HIAA の定量

Anton らの方法⁷¹⁾ に従った。即ち、脳試料を0.4 N 過塩素酸溶液 2 ml でホモジナイズし、上清に1 M 磷酸緩衝液1.0 ml を加え10分間放置し、更に1 M クエン酸液0.5 ml を加え、蒸留水を加えて10 ml とした。これに80% (W/V) フェノール溶液0.5 ml を加え振盪後遠沈した。上清に11.6 N 過塩素酸溶液0.35 ml を加え振盪後遠沈して徐蛋白を行った。上清を1 N 水酸化ナトリウム溶液で PH1.8-2.2 に合わせ、塩化ナトリウム 3-4 g. とクロロフォルム 20 ml を加え振盪後遠沈し、次いで水洗した。これにエーテル25 ml を加え振盪後遠沈を行い、エーテル層20 ml を取り0.5 M 磷酸緩衝液1.5 ml を加え振盪後遠沈した。この水層に磷酸緩衝液 2 ml を加えて発色させ、204型日立分光螢光比色光度計により螢光比色定量を行った。回収率は67.1-70.6%であった。

④ 遊離アミノ酸の分離と定量

脳3-塩化酢酸上清を水酸化ナトリウム溶液にて中和後 Dowex 50×4 H⁺ 型カラムに添加し、水による溶出後(中酸性分画を除去した後)、4 N アンモニア水による溶出液(アミノ酸分画)を分取し減圧乾燥を3回繰り返してアンモニアを除去した。1 N 水酸化ナトリウム溶液で PH7.2-7.5 に調整し、0.5 N 亜硫酸ナトリウム溶液を加えて4時間放置した後乾燥させた。これを PH2.2 クエン酸緩衝液にとかし、柳本 LC-4 型アミノ酸自動分析器を用いて、Amberlite CG-120 (0.9×100 cm) 型カラムにより、PH2.86, 0.3 N クエン酸リチウム緩衝液で分離定量した (Benson の変法)⁷²⁾ GABA は Amberlite CG-120 (0.9×30 cm) 型カラムにより、PH4.5, 0.5 N クエン酸リチウム緩衝液で分離定量した。

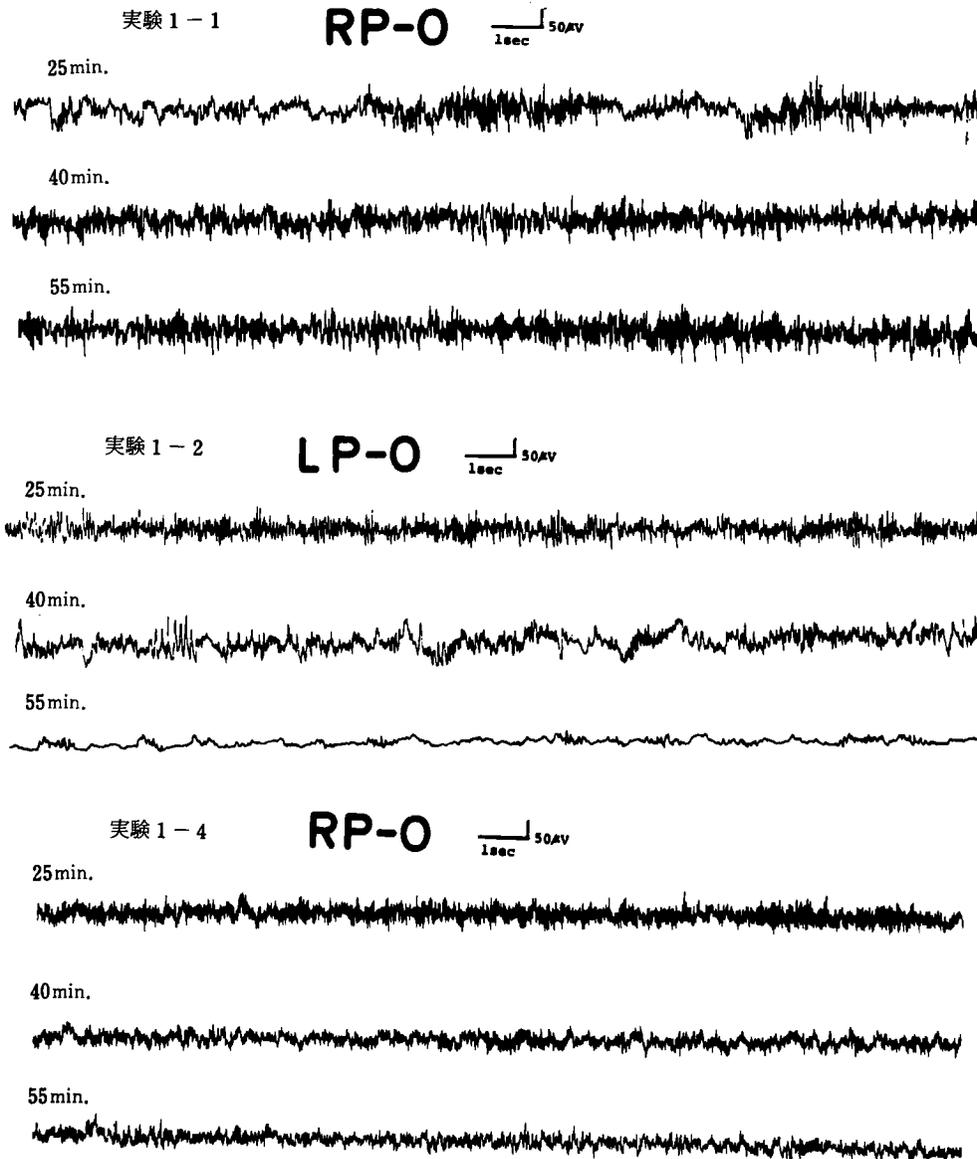
Ⅱ. リチウムイオン急性挿入投与実験.

表1で示した標準人工血液により約30分間の標準灌流実験を行い、血流途絶を起こすことなく塩化リチウム付加工血液に切り換えて引き続き約30分間の脳灌流実験を行った。塩化リチウム付加工血液は、①塩化リチウム濃度51mg/1500ml (0.810mEq/l

リチウム濃度)②塩化リチウム510mg/1500ml (8.095mEq/lリチウム濃度)の2種類を含む人工血液で各々4例づつ灌流実験を行い、主に脳波検査を中心にして脳機能の時間的経過を観察した。

Ⅲ. ナトリウムーリチウム置換血による脳灌流実験
表1のごとく標準人工血液の代りに本実験にお

図2 塩化リチウム 0.810mEq/l 付加工血液灌流実験



いては Krebs-Ringer は全く使用せず、すべてナトリウム-リチウム置換リングルを使用した。本報告ではナトリウム-リチウム置換リングル (Na-Li 置換リングルと略す) と便宜上名づけているが、その組成は表 2 に示すごとく Krebs-Ringer の塩化カリウム及び炭酸カルシウムはそれぞれ 0.30g/l, 0.33g/l と本来の濃度とし、塩化ナトリウム 8.6g/l を塩化リチウム 6.238g/l で置換したものでありナトリウムイオン濃度 146.9mEq/l はそのままりチウムイオン濃度となっている。本実験では 8 例を行い、主に脳波検査により脳機能の経時的変化を追求し、60分実験終了後は脳を摘出し脳内トリプトファン、脳内アミノ酸の分析、脳内セロトニン、脳内 5HIAA 濃度の变化の研究のための脳試料とした。

実験結果

I. リチウムイオン急性挿入投与の脳機能に及ぼす作用。

1) 塩化リチウム 51mg/1500ml (0.810 mEq/l リチウム濃度) 付加血灌流実験 (表 3)。

約 30 分間の標準人工血灌流によりネコの脳機能を確認した後⁶⁹ 塩化リチウム 51mg/1500ml 付加人工血に切り換えて灌流を続行し、脳波所見の時間的経過を表 3 に示した。標準人工血灌流の脳波所見は、実験 1-3 に於ては標準血灌流開始 30 分後に至っても高振幅徐波が続き正常脳波所見を呈さず正常脳機能に回復し得なかったが、これを除いた実験 1-1, 1-2, 1-4 では 50-60 μ V の中-低振幅の 15-30Hz の速波が支配的な A-B クラス⁶⁹ の脳波所見を示し良好な脳機能にあるものと思われた。塩化リチウム 51mg/1500ml 付加血灌流開始後、時間の経過に従って徐波の混入が多くなり電位も低下の傾向が見られた。即ち、塩化リチウム 51mg/1500ml 付加血灌流開始 15

表 2 Na-Li 置換リングル組成

	Krebs-Ringer	Na-Li 置換 Ringer
NaCl	8.6	—
LiCl	—	6.238
KCl	0.3	0.3
CaCO ₃	0.33	0.33

(単位: g/l)

分後頃では、実験 1-1, 1-2, 1-4 に於ては速波の出現は非連続的となり、その振幅も約 50 μ V から約 30 μ V と小さくなり同時に徐波の混入が見られた。実験 1-1 では速波が主体をしめるが徐波の混入が見られ紡錘波状を示した。実験 1-2 では速波は多く見られるが徐波の混入も多く見られた。実験 1-4 では 40-50 μ V の速波が主体をしめるが、わずかに徐波を混じていた。実験 1-3 では速波主体の A-B クラスの脳波所見を示すことなく塩化リチウム付加血灌流開始後約 5 分で平坦脳波に陥った。しかし、塩化リチウム 51mg/1500ml 付加血灌流開始 30 分後頃に於ても実験 1-1, 1-4 に於てはやや低電位であり徐波の混入が見られるものの尚速波成分が主体をしめる B クラスの脳波所見をしめた。よって脳機能は塩化リチウム 51mg/1500ml (0.810 mEq/l) 付加血灌流に於ては、標準血灌流に比べて同等もしくは軽度の脳機能低下の傾向を示すが活動的な状態にあると考えられた。実験 1-1, 1-2, 1-4 を図 2 に示した。

2) 塩化リチウム 510mg/1500ml (8.095 mEq/l) 付加血灌流実験 (表 4)。

塩化リチウム 510mg/1500ml 付加血灌流による脳波所見の時間的経過変化を表 4 に示した。標準血灌流実験 30 分後における脳波所見は 4 例ともすべて

表 3 塩化リチウム 0.810 mEq/l 血灌流の脳波所見

実験番号	標準灌流		塩化リチウム血灌流				
	class	脳波所見	脳波所見			終了時	class
			30分	45分	60分		
1-1	B	低振幅 β 波	低振幅 β 波	徐波化 紡錘波混入	β 波主体 徐波混入	B	
1-2	B	中振幅 β 波	低振幅 β 波	徐波化 高振幅徐波混入	低振幅徐波	C	
1-3	C	高振幅徐波	平坦化			平坦脳波	C
1-4	A	中振幅 β 波	低振幅 β 波	徐波化	低振幅 β 波主体 徐波混入	B	

図3 塩化リチウム 8.095mEq/l 付加血灌流実験

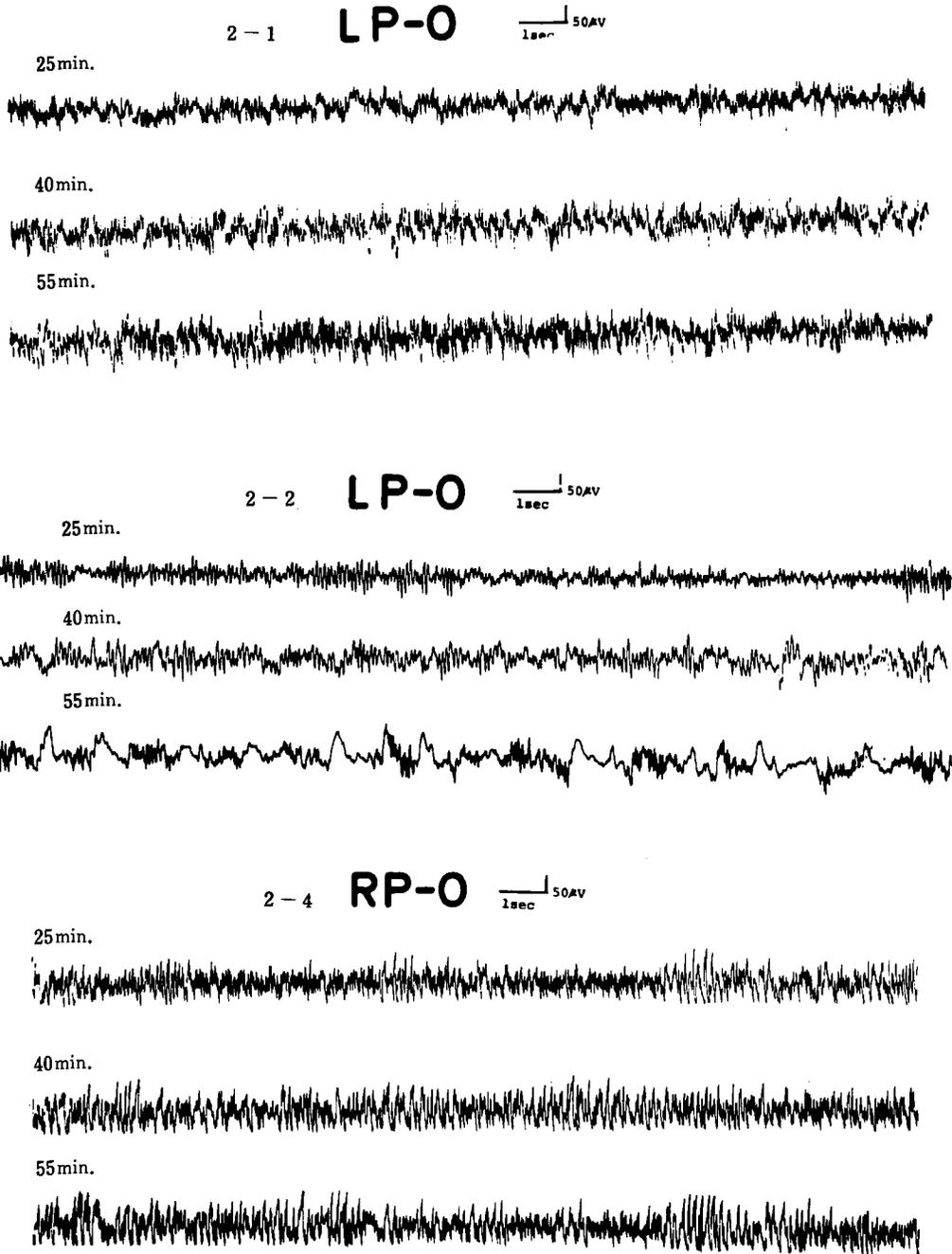


図4 Na-Li 置換血灌流実験

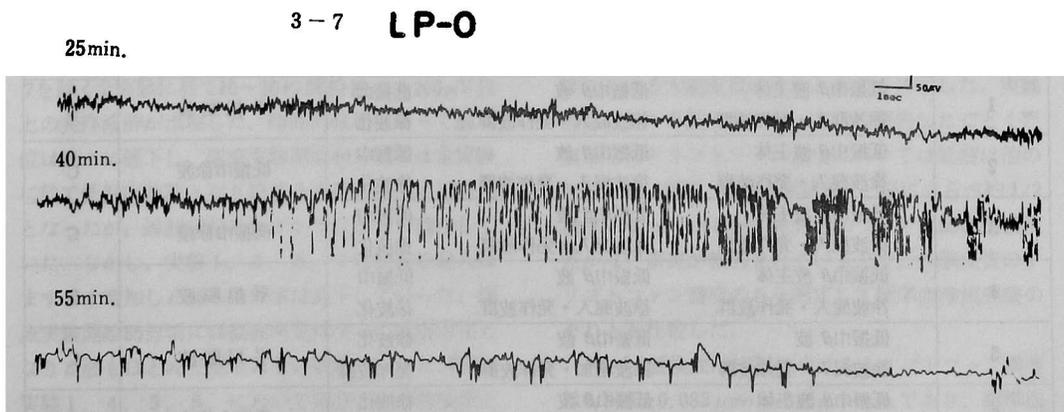
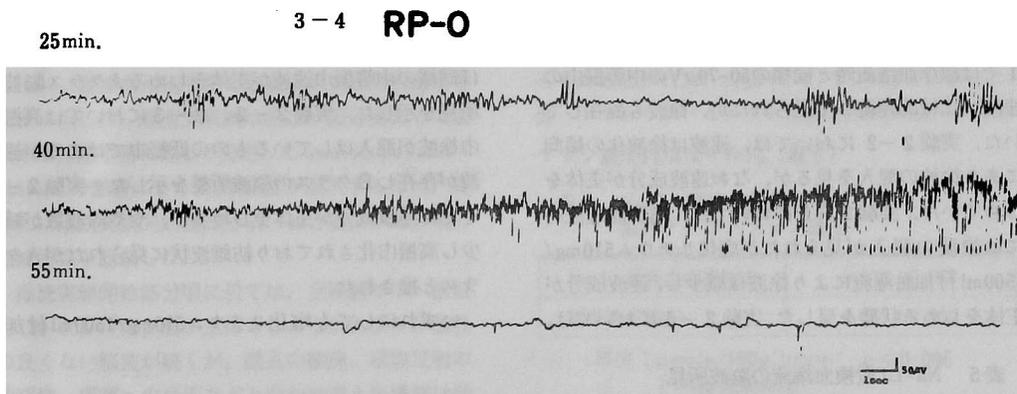
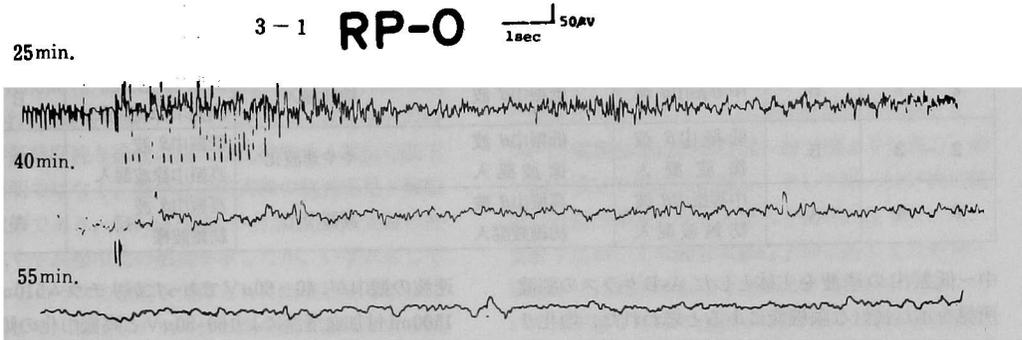


表4 塩化リチウム8.095 mEq/l血灌流の脳波所見

実験番号	標準灌流		塩化リチウム血灌流				
	class	脳波所見	脳波所見			終了時	class
			30分	45分	60分		
2-1	A	中等振巾 β 波	中等振巾 β 波			中等振巾 β 波	A
2-2	B	中等振巾 β 波	低振巾 β 波	徐波混入		低振巾 β 波 高振巾徐波混入	B
2-3	B	低振巾 β 波 徐波混入	低振巾 β 波 徐波混入	やや速波化		低振巾 β 波 高振巾徐波混入	B
2-4	A	中等振巾 β 波 紡錘波混入	高振巾 β 波 紡錘波混入	高振巾化		高振巾 β 波 紡錘波様	A

中～低振巾の速波を主体とした A-Bクラスの脳波所見を示し良好な脳機能にあると思われた。塩化リチウム510mg/1500ml付加血灌流開始後時間的経過に従ってやや速波の周波数が減少はしたが、速波の振巾は増加の傾向を示した。即ち、塩化リチウム510mg/1500ml付加血灌流開始15分頃に於ては実験2-1では標準血灌流時と同様の50-70 μ Vの中等振巾の速波が比較的連続して見られたが、徐波も混在していた。実験2-2においては、速波は徐波化の傾向にあり徐波の混入を見るが、なお速波成分が主体を始めていた。実験2-3においては、標準血灌流時には徐波の混入が見られたが塩化リチウム510mg/1500ml付加血灌流により徐波は減少し、速波成分が主体をしめる状態を呈した。実験2-4においては、

速波の振巾が、40-60 μ Vであったがリチウム510mg/1500ml付加血灌流により60-80 μ Vと高振巾化の傾向を示し紡錘波状に見られたが、速波の周波数はやや減少していた。

塩化リチウム510mg/1500ml付加血灌流実験開始30分後においては、実験2-1では標準血灌流とほぼ同様の中等振巾速波が主体をしめるAクラス脳波所見を示した。実験2-2、2-3においては高振巾徐波が混入はしているものの低振巾ではあるが速波が存在しBクラスの脳波所見を示した。実験2-4では速波成分が主体をしめるが、やや周波数が減少し高振巾化されており紡錘波状に見られたがAクラスと推された。

いずれにしても塩化リチウム510mg/1500ml付加

表5 Na-Li置換血灌流の脳波所見

実験番号	置換血灌流実験の脳波所見の時間的経過				
	25分	40分	60分	終了時	class
1	低振巾 β 波主体 徐波混入・発作波群	低振巾 β 波 徐波混入・発作波群	低振巾 徐波化	平坦脳波	C
2	低振巾 β 波主体 徐波混入・発作波群	低振巾 β 波 徐波混入・発作波群	低振巾 徐波化	低振巾徐波	C
3	低振巾 β 波主体 徐波混入・発作波群	低振巾 β 波 徐波混入・発作波群	低振巾 徐波化	低振巾徐波	C
4	低振巾 β 波主体 徐波混入・発作波群	低振巾 β 波 徐波混入・発作波群	低振巾 徐波化	平坦脳波	C
5	低振巾 β 波 徐波混入・発作波群	低振巾 β 波 徐波増加・発作波群	徐波化 発作波群	平坦脳波	C
6	低振巾 β 波主体 徐波混入・発作波群	低振巾 β 波 徐波混入・発作波群	徐波化	低振巾徐波	C
7	低振巾 β 波主体 徐波混入	低振巾 β 波 徐波混入・発作波群	低振巾 発作波群	低振巾徐波 発作波群	C
8	低振巾 β 波主体 徐波混入・発作波群	低振巾 β 波 徐波混入・発作波群	低振巾 徐波化	平坦脳波	C

血灌流に於ては、速波成分がやや周波数の減少傾向を示すが連続的に出現する脳波所見を示し、A-Bクラスと判定され得ることより脳機能は活動的な状態にあるものと推測し得た。

実験 2-1, 2-2, 2-4 を図 3 に示した。

Li⁺急性挿入投与実験においては塩化リチウム 510 mg/1500 ml (8.095 mEq/l), 51 mg/1500 ml (0.810 mEq/l) 付加血灌流実験のいずれに於ても、速波成分の持続が長時間続き徐波の混入は比較的少く電位の低下も著明ではなく、標準血灌流実験の脳波所見と類似の状態であり、510 mg/1500 ml 付加血灌流実験に於てはやや高振巾化の傾向を示したが、いずれにしても A-B クラスの速波を主体とした脳波所見を示した事実より、塩化リチウム付加血灌流実験における脳機能は標準血灌流実験のそれと同程度の活動的な状態を維持できたものと思われる。

II. ナトリウム-リチウム置換血灌流の脳機能に及ぼす作用 (表 5, 図 4)。

Na-Li 置換血灌流実験の脳波所見の経時的变化を表 5 に示した。灌流実験開始後 15~20 分頃までは脳体循環分離手術に際して使用した sodium pentobarbitone の影響による麻酔脳波が混入するため、表 5 には灌流実験開始後 25 分頃, 40 分頃及び 55 分頃の脳波所見を記載した。

灌流実験開始 25 分頃に於ては、全実験で中~低振巾 (30-60 μ V) の β 波が主体をしめるがあまり律動性の良くない脳波が続くが、瞳孔の縮瞳、結膜反射の敏感性、痛覚への反応などと合わせ考え脳機能は活動的であると判断し得た。しかし、実験 5. 7. に於ては徐波の混入が比較的多く認められ、更に実験 7 を除く全実験に於て 10~30 秒間持続する 200 μ V 以上の発作波群が出現した。時間的経過に従って脳電位は徐々に低下し、灌流実験開始 40 分頃には全実験に於て低振巾脳波となり徐波を多量に混入する所見となったが、速波成分はわずかではあるが残存していた。しかし、実験 1. 4. 8. では徐波の混入はますます増加し β 波の出現率は低下していった。灌流実験開始 55 分頃には脳波所見は全くの低振巾化となり β 波もほとんど見られない状態となった。即ち、実験 1. 4. 5. 8. においては全くの平坦脳波となり、音刺激に対しても反応は認められず、生理的反射や反応も消失し脳機能はほぼ停止したものと思われた。実験 2. 3. 6. 7. に於ては、速波成分は全く見られないが低振巾徐波が連続する脳波所見を示し、音刺激によりわずかに反応を示してこれら

の徐波の高振巾化とわずかな速波化を示していたが、生理的な反射や反応は全く見られず、脳機能は極めて低下しているものと考えられた。

Na-Li 置換血灌流実験における特異的な所見の 1 つに全実験で認められたごとく、10~30 秒間にわたって連続する 200 μ V 以上の高振巾な棘波の発作波群とその後に続く比較的 low 振巾波群が周期的に出現した事実があげられる。この発作波群は各実験とも、Na-Li 置換血灌流開始後 15~20 分頃より出現し、40~50 分頃まで頻回に出現し、そして 50~60 分後に脳波が低振巾徐波となるに従って出現しなくなった。実験 7 においては 60 分実験終了時に於てもなお 70~100 μ V と比較的 low 振巾ではあるが発作波が出現していた。実験 7 を除く実験では、Na-Li 置換血灌流開始後 60 分で脳波所見は平坦化、低電位化、徐波化、音刺激に無反応化となったため、同時に生理的反射や反応が消失したために脳機能はほぼ停止しているかもしくはそれに近い状態にまで活動性が低下しているものと思われた。実験 1. 4. 7. を図 4 に示した。

III. ナトリウム-リチウム置換血灌流の脳トリプトファン濃度に及ぼす作用 (表 6)。

表 6 Na-Li 置換血灌流実験における脳内トリプトファン濃度

Na-Li 置換血灌流脳(5)	0.946 \pm 0.082
標準灌流脳(5)	1.567 \pm 0.199

単位: μ mole/100g. brain p < 0.005
() 内は実験例数

Na-Li 置換血灌流実験における大脳皮質 100g. あたりのトリプトファン濃度 (μ mole) と標準血灌流実験における大脳皮質のそれとを表 6 に示した。実験例数は各々 5 例であった。すでに報告したごとく、⁹⁾ 脳部位別トリプトファン濃度においては延髄は他の大脳皮質、海馬、視床、尾状核、小脳にくらべ約 1/2 濃度となっているが、後 5 者については部位別濃度差がない事実が報告されているので、大脳皮質のトリプトファン濃度のみを測定して標準血灌流実験のそれとを比較した。

Na-Li 置換血灌流脳におけるトリプトファン濃度は 0.946 \pm 0.082 μ mole/100g. brain であり、標準血灌流脳における 1.567 \pm 0.199 μ mole/100g. brain と比較して 60~70% に危険率 0.5% で有意に減少していた。

IV. ナトリウム-リチウム置換血灌流の脳内アミノ酸バランスに及ぼす作用 (表 7)。

表7 Na-Li 置換血灌流実験における脳アミノ酸分布

脳内アミノ酸	Na-Li 置換血灌流脳(4)	標準灌流脳(5)	P
Asp.	1.68±0.29	1.36±0.02	N. S.
Thr.	0.45±0.05	0.75±0.01	P<0.05
Ser.	0.46±0.04	0.71±0.04	P<0.05
Glu.	7.94±1.39	7.31±1.68	N. S.
Glu. -NH ₂	4.30±0.97	3.61±0.10	N. S.
Gly.	0.92±0.16	1.33±0.23	N. S.
Ala.	0.57±0.08	0.51±0.21	N. S.
Val.	0.15±0.01	0.25±0.03	N. S.
Met.	0.16±0.08	0.52±0.10	P<0.05
Ile.	0.12±0.01	0.15±0.04	N. S.
Leu.	0.20±0.04	0.24±0.05	N. S.
Tyr.	0.12±0.02	0.14±0.01	N. S.
Phe.	0.19±0.03	0.22±0.03	N. S.
GABA	1.76±0.42	1.29±0.12	N. S.

単位: $\mu\text{moles/g. brain}$
()内は実験例数

脳トリプトファン以外の遊離アミノ酸につき脳1gあたりの濃度(μmole)をNa-Li置換血灌流4例と標準血灌流5例について測定し表7に示した。

Na-Li置換血灌流脳においてスレオニン, セリン, メチオニンは標準血灌流脳のそれと比較して各々60%, 65%, 30%と危険率5%で有意に減少していた。グリシン, バリンはNa-Li置換血灌流脳で減少の傾向にはあったが有意差は認められなかった。グルタミン, グルタミン酸, アラニン, イソロイシン, ロイシン, タイロシン, フェニールアラニンには変動

表8 Na-Li 置換血灌流実験における脳部位別セロトニン濃度

脳内部位	Na-Li 置換血灌流(6)	標準灌流(5)	P
大脳皮質	0.416±0.207	0.380±0.032	N. S.
海 馬	0.662±0.177	0.416±0.118	N. S.
尾 状 核	0.691±0.355	0.668±0.077	N. S.
視 床	0.958±0.366	0.990±0.071	N. S.
小 脳	0.416±0.162	0.310±0.105	N. S.
延 髄	0.536±0.168	0.663±0.182	N. S.
延髄背部	0.837±0.271	—————	—

単位: $\mu\text{moles/100g. brain}$ ()内は実験例数

は認められなかった。一方アスパラギン酸とGABAはNa-Li置換血灌流脳において増加の傾向にはあったが有意の差は認められなかった。

V. ナトリウム-リチウム置換血灌流の脳部位別セロトニン濃度に及ぼす作用(表8)。

Na-Li置換血灌流実験6例において, 大脳皮質, 海馬, 尾状核, 視床, 小脳, 延髄, 延髄背部における各100gあたりのセロトニン濃度(μmole)と標準血灌流実験5例におけるそれとを比較して表8に示した。標準血灌流実験における脳部位別セロトニン濃度については, 視床>尾状核>海馬>大脳皮質の順位で高濃度に存在する事実はすでに報告しているが⁹⁾ Na-Li置換血灌流実験における脳部位別濃度は視床>尾状核>海馬>大脳皮質・小脳の順位で高濃度に存在し, 標準血灌流実験と同順位であった。Na-Li置換血灌流実験の脳部位別セロトニン濃度と標準血灌流実験の各々とを比較すると, 海馬及び小脳においては各々165%と135%に増加の傾向を示し, 延髄では80%に減少の傾向を示していたが統計的有意差は認められなかった。また, 大脳皮質, 尾状核, 視床に於ては変動は認められなかった。

VI. ナトリウム-リチウム置換血灌流の脳部位別5-ヒドロキシインドール酢酸濃度に及ぼす作用(表9)。

Na-Li置換血灌流実験8例の脳部位別100gあたりの5HIAA濃度(μmole)と標準血灌流実験5例のそれとを表9に示した。標準血灌流脳における脳部位別5HIAA濃度は尾状核>視床>海馬>延髄>小脳>大脳皮質の順位で高いが, Na-Li置換血灌流脳のそれは延髄=視床=尾状核>海馬=小脳=大脳皮質の順位で高濃度に存在しており, 標準血灌流脳と

表9 Na-Li 置換血灌流実験における脳部位別5 HIAA 濃度

脳内部位	Na-Li 置換血灌流(8)	標準灌流(5)	P
大脳皮質	0.253±0.071	0.190±0.075	N. S.
海 馬	0.307±0.079	0.512±0.076	P<0.05
尾 状 核	0.418±0.166	0.750±0.197	N. S.
視 床	0.420±0.103	0.676±0.139	N. S.
小 脳	0.299±0.165	0.225±0.080	N. S.
延 髄	0.440±0.222	0.317±0.080	N. S.
延髄背部	0.358±0.223	—————	—

単位: $\mu\text{moles/100g. brain}$
()内は実験例数

は分布状態が変化していた。各部位において Na-Li 置換血灌流実験と標準血灌流実験の 5HIAA 濃度とを比較すると、Na-Li 置換血灌流実験においては本来 5HIAA が高濃度に存在している海馬でのその濃度は $0.307 \pm 0.079 \mu\text{mole}/100\text{g. brain}$ と標準血灌流実験海馬の $0.512 \pm 0.076 \mu\text{mole}/100\text{g. brain}$ と比較して 60% に危険率 5% で有意に減少を示しており、尾状核と視床においても減少の傾向が見られたが統計的有意差は認められなかった。

考 察

I. リチウムイオンの脳機能に及ぼす作用について.

リチウムはアルカリ金属に位置し、そのイオンはナトリウムイオン(以下 Na^+ と略記する)やカリウムイオン(以下 K^+ と略記する)と等量に置換しながら細胞内へ比較的速かに入っていく事実はよく知られており^{3,19,20} Li^+ の電気生理的作用としては、神経膜電位に関しては Na^+ とほぼ同等の作用態度を示し、 Na^+ と Li^+ とを置きかえる事が可能であるとされている^{43,44,45,62}。そして、Meves⁶⁰ はアルカリ金属のイオンにつき神経膜活動電位に対する作用の割合を $\text{Li} : \text{Na} : \text{K} : \text{Rb} : \text{Cs} = 1 : 1 : 1 : 1/12 : 1/40 : 1/61$. と示しており、 Na^+ と Li^+ はほぼ同等の神経膜電位活動を行うものとしている。更に Giacobini³⁵ も神経節や筋肉細胞に対して Li^+ は Na^+ と同等の生理的作用を持っていることを報告しており、培養液中に Li^+ を付加しても電気刺激に対する筋膜電気活動には影響を与えないと報告しており^{30,31}。Ichioka⁴⁵ もカエルの皮フを用いて Li^+ は Na^+ と置換しながら細胞内へ侵入し、神経細胞の刺激閾値を高めると報告している。

しかるに、 Na^+ と Li^+ を置換した培養液を用いた実験においては、 Li^+ 濃度の上昇と Na^+ 濃度の低下に伴って膜活動電位の減弱が起こり遂には非可逆的な状態に陥る事实在報告されている。即ち、Klingman⁵² は種々の Li^+ 濃度で置き換えられた Na-Li 置換リンゲル中でラット上頰神経節の電気刺激に対する伝達活動を調べ、 Na^+ 濃度の低下及び Li^+ 濃度の増加に伴って伝達活動が低下し、 Li^+ 濃度が 70% を越えると遂には非可逆的な状態になると報告している。更に、Pappano ら⁷⁴ はネコの上頰神経節の電気刺激の伝達活動を調べているが、 Na^+ を Li^+ で全く置換した培養液中では伝達活動が全く消失する事実を報告しており、 Li^+ は神経節における神経伝達物質の効力を制限するとの見方がある⁵⁵。

次に脳生理に対する Li^+ の効果については、Rapoport ら⁷⁸ は塩化リチウムは塩化ナトリウムと同等に脳細胞内へのオリーブ油の取り込み現象を起こし得る。即ち、 Li^+ は血液脳関門を開かせ得る事実を報告している。更に、Hertz ら⁴¹ はネズミの脳切片を用いて Na^+ と Li^+ を全く置換したリンゲルを用いて酸素消費の経時的変化を調べ、実験 50 分後に於ては Na リンゲル中よりも Na-Li 置換リンゲル培養液中における脳切片への酸素の取込みが多いが、時間経過に従って Na-Li 置換リンゲル中での脳切片への酸素の取込みが急激に減少する事実を報告している。一方、一般組織、筋肉に対しての Li^+ の生理作用については、5mEq/l 以下の Li^+ 濃度の培養液中ではネズミ横隔膜へのグリコーゲンの取込みが増加し、乳酸の遊離が減少する¹⁸ など、 Li^+ によりグルコースの細胞内への取込みが増加するとの報告⁵⁶ も見られる。

以上のごとき Li^+ の神経及び組織に対する基礎生理的作用機序を考慮しつつ Li^+ の脳機能特に脳波に及ぼす作用について考えると、リチウム塩の経口投与や腹腔内投与などの比較的 low 濃度慢性投与により脳波所見が変化するとの報告は多く見られ^{5,66}。低電位徐波、高振幅徐波、類てんかん棘-鋭波の出現などの報告が一般的である。永田ら⁶⁶ は覚醒うさぎの静脈内へ塩化リチウム 50mg/kg, 100mg/kg を各々 1 回注射し脳波検査を行った結果、大徐波の出現と紡錘波群の出現を見ている。更に同条件で 20mg/kg の塩化リチウムを 7 日間連続投与した実験でも同様の脳波所見を確認している。

本報告での 51mg/1500ml 塩化リチウム付加血灌流実験では、即ち 0.810mEq/l リチウム濃度は臨床的に用いられる濃度であり、本実験開始後 20 分頃における脳波所見は臨床リチウム脳波の所見^{27,28,50} と酷似していた。即ち、基礎波の徐波化、低振幅化が認められ紡錘波や汎発性徐波は混入はするが、速波成分が主体をしめる所見であった。塩化リチウム 510mg/1500ml 付加血灌流実験では、即ち、8.095mEq/l リチウム濃度は臨床的には中毒、致死濃度に当たるが、このような高濃度での急性投与と実験の報告は見られないが、Delgado ら²⁸ は 0.154M の塩化リチウム 50-100 μl を覚醒ザルの amygdala や hippocampus に注射したところ、高振幅の 1 Hz 鋭波や電气的後発射が出現した事実を報告している。即ち、 Na^+ が正常濃度で存在し Li^+ を追加した条件下に於ては、0.810mEq/l の治療濃度 Li^+ 付加血での灌流実験での脳波

所見には著明な変化は認められなかったが、8.095 mEq/lの中毒濃度をはるかに凌駕する高濃度 Li⁺付加血での灌流実験に於ては速波の振巾の増大とその持続時間の延長及び基礎速波の徐波化を認めた。

いづれにしても、高濃度の Li⁺投与実験では、高振巾大徐波や棘鋭波が出現するなどの報告とも考え合せ、脳機能は非生理的な状態に陥っているものと思われ、Na⁺と Li⁺とは完全には代用し得ないと思われる。

一方、Na-Li置換血灌流実験では、Na⁺が殆んど存在しない血液のため細胞内 Na⁺は灌流実験開始後比較的速かに細胞外へ輸出され Li⁺と置換されていく^{319,209}が、それに伴って脳波所見に於ては高振巾の棘波発作波群が出現し、更に灌流実験開始60分後においては脳細胞内には Na⁺は極めて低濃度となりほぼ Li⁺のみの存在となるため脳機能は極めて非生理的な状態に陥り平坦脳波化するものと考えられる。細胞内において Na⁺は Na⁺-K⁺-ATPaseを活性化させ³⁷細胞膜の透過性を高め Na⁺を細胞外へ押し出し Na-K-pump 活性に關与しているが、一方 Li⁺にはこのような作用がないか、あっても Na⁺の1/30しかない^{258,779}ために、Na⁺が殆んど欠如し Li⁺のみの存在条件下では細胞膜の水電解質代謝が障害され水電解質平衡の均衡維持が極めて困難な状態に陥っている。更には、Li⁺により cyclic AMPが抑制される事実³⁰なども考慮せねばならない。

人工血液に Na⁺を全く添加せず Li⁺濃度146.9 mEq/lとしたNa-Li置換血灌流実験とLi⁺付加血灌流実験とは Na⁺の存在に関する条件が異っているし Li⁺濃度が極めて高いので単純な比較は困難であるが、8.095 mEq/lリチウム付加血灌流実験で見られたごとく速波の振巾の増大やその持続時間の延長や基礎速波の徐波化などは異って、Na-Li置換血灌流実験においては早期より高振巾棘波群発や大徐波が出現し、比較的速かに低電位及び平坦脳波に陥り脳電気活動の衰退と消失を來す。即ち、Na⁺の欠如 Li⁺高濃度の条件下では脳は電気生理学的に機能を維持し得ないことを証明している。

II. リチウムイオンの脳インドールアミン代謝に及ぼす作用について。

表6に示した様に Na-Li置換血灌流脳におけるトリプトファン濃度は $0.946 \pm 0.082 \mu\text{mole}/100\text{g}$. brainと標準血灌流脳のそれと比較して60~70%に有意に減少した。Li⁺の脳トリプトファン濃度に及ぼす作用についての in vivoの実験や報告は見られな

い。Johnson⁸⁶が指摘することく Li⁺の脳アミン代謝に与える影響について考えるに當っては、種族差がある点やリチウム投与からアミン定量までの時間的因子や Li⁺濃度などが問題となり、これらの要因がその値をより繁雑にしている事は言うまでもない。

本実験では Na⁺は殆んど存在しない条件下であり Na⁺と Li⁺とが共存する条件下の報告としては、Perez-Cruetら⁷⁶は塩化リチウム85mg/kgを1日2回5日間連続してマウス腹腔内へ注射すると、塩化ナトリウム投与群に比して脳トリプトファン濃度は165%に増加したと報告している。同様に Tagliamonteら⁹⁰も炭酸リチウム60mg/kgを1日2回5日間連続投与し脳トリプトファンは対照群に比較して、200%に増加した結果を報告している。脳トリプトファンは他のアミノ酸と異りすべてを血液よりの供給に依存しており、脳トリプトファン濃度と血液トリプトファン濃度が平行する事実はすでに報告されている^{67,99}ので、本実験においては血液トリプトファン濃度を正常ネコのそれと同様に9.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と一定に保った。Na⁺と Li⁺の共存条件下では脳トリプトファン濃度は Li⁺により増加すると報告があるが、^{76,90}本実験では Na⁺は全く存在せず Li⁺のみの条件下であるため血清トリプトファンの脳内への輸送が制限され脳トリプトファン濃度の低下が起こるものと推測される。

次に Li⁺の脳アミノ酸バランスに及ぼす作用については、Li⁺と Na⁺共存条件下での報告としては DeFeudisら²¹²は0.1M塩化リチウムの0.25, 0.5, 1.0, 2.0mlをマウス腹腔内へ注射した5~10分後では、グルタミン酸は減少し GABA, アラニンは増加し、更に炭酸リチウム300mg/kgをマウス腹腔内投与実験においては、リジンは減少しアスパラギン酸とグリシンは不変であったと報告している。Thomasら^{90,97}はセリンの脳スライスへの取込みの抑制とアルギニンの取込み増加を認めている。以上の各報告は Na⁺の存在する所へ Li⁺を付加した条件下であるが、Na⁺濃度の低下とそれに伴う Li⁺濃度の上昇あるいは全くの Na-Li置換培養液中での脳切片へのアミノ酸の取込みや、脳切片から培養液中へのアミノ酸の遊離についての報告としては、Berlら⁷は Na-Li置換培養液中では脳切片内のグルタミン酸、グルタミン、アスパラギン酸、GABAは増加したと報告している。一方、Wheelerら¹⁰⁰は Li⁺濃度を一定に保ちながら Na⁺濃度を低下させていった培養液中でのウサギ赤血球へのグリミン、アラニンの取込みが著しく減少

した事を報告している。Cherayilら¹⁴はNa⁺欠如培養液中では脳切片よりのアミノ酸の流出が増加しNa⁺とLi⁺を全く置換した培養液中ではその流出が更に著明になる事を報告している。Lahiriら⁵⁰は、リジン、アミノイソ酪酸、サイクロロイシン、ロイシンについて、培養液中のNa⁺を減じLi⁺を増加していくに従って脳スライス内の各アミノ酸濃度が低下するが、Na⁺とLi⁺を全く置換した場合よりも各アミノ酸は脳内に多く残存したと報告している。Li⁺添加のin vitroの実験に於ては、脳内アミノ酸取込みには差異があるが、in vivoでの実験ではNa⁺が減少すると脳内アミノ酸濃度も減少していく。そして、Na⁺とLi⁺の共存の条件下では、Na⁺がほとんど存在せずLi⁺のみの場合よりも脳内アミノ酸レベルは高いようである。

本報告では灌流人工血液中にはNa⁺は殆んど存在せずLi⁺のみの条件下であり、この条件下でのスレオニン、セリン、メチオニンの有意な減少と更に脳トリプトファン濃度の減少している現象が、I) Na⁺の減少あるいは、欠如に起因するものである場合と、II) Li⁺独自の作用によるものである場合の二つの作用機序が考えられ、本実験のみからは判断できない問題であり今後の検討が必要である。

いづれにしてもNa⁺とLi⁺を置換した人工血液で1時間ネコ脳を灌流すると、脳機能は極度に低下し、脳トリプトファン濃度が標準灌流のそれに比して60~70%に有意に減少した事実は明らかである。

次に脳セロトニン濃度については表8に示すごとく、Na-Li置換血灌流脳ではすべての部位において標準血灌流脳のと有意の変動は認められなかった。脳セロトニン濃度はその前駆物質である脳トリプトファンの量に規制されている事実は確認されているが^{51,52}本報告ではNa-Li置換血灌流の脳トリプトファン濃度が標準血灌流脳の60~70%に低下しているにもかかわらず、本実験1時間の範囲では脳セロトニン濃度は変化を示さなかった。渡辺ら⁵³によると、トリプトファンを欠如した人工血液灌流実験では脳トリプトファンは60分後には消失するが、脳セロトニンは標準血灌流脳に比して63~89%には低下するが全くは消失はしなかったと報告している。脳トリプトファンは血液トリプトファンに全て依存しているので^{53,54}渡辺ら⁵³の実験において血液トリプトファンが欠如し脳トリプトファンが消失しているにもかかわらず、脳セロトニンが一定量に保たれた事実と本報告での脳トリプトファンが低下してい

るにもかかわらず脳セロトニンには変動が認められなかった結果とは類似しており、その理由として、protein bound poolなどからトリプトファンが供給されるhomeostasisが保存されているものか、あるいは脳セロトニン代謝が抑制されているためと考えられる。又更に、トリプトファンとセロトニンの代謝回転の差に由来するものとも考えられる。

Na-Li置換血灌流実験での脳部位別5HIAA濃度は表10に示すごとくであり、海馬、視床、尾状核の本来高濃度に5HIAAの存在する部位では減少の傾向にあり、特にNa-Li置換血灌流実験での海馬におけるセロトニン濃度は標準血灌流のそれとは変化が認められなかったにもかかわらず、5HIAA濃度は、 $0.307 \pm 0.079 \mu\text{mole}/100\text{g. brain}$ と標準血灌流の同部位の5HIAA濃度に比して60%に有意に減少していた。

Na⁺存在下でのLi⁺の脳インドールアミン代謝に及ぼす影響については、Blissら⁶は炭酸リチウム2.25mg/kg/日を2週間餌に混ぜてネズミに与えたところ、全脳におけるセロトニン濃度は対照群と変化はなく5HIAA濃度もわずかに増加したにすぎなかった点より、炭酸リチウム慢性投与ではネズミ脳セロトニン代謝には影響を与えないと結論している。急性投与実験でもKuriyamaら⁵⁵もマウス腹腔内へ塩化リチウムを注射し12時間後に断頭処置をしたところ脳セロトニン濃度には変化を認めなかったと報告している。同様の急性投与実験ではin vitro^{34,46,48} in vivo¹⁸に於てもトリプトファン代謝回転には変化を認めておらず、更にSchildkrautら⁵⁶のC¹⁴-5HTを用いた実験でも塩化リチウム腹腔内投与による脳C¹⁴-5HIAAには変化を認めておらず、Li⁺は脳インドールアミン代謝には何ら影響を与えないとの報告がある。一方、Li⁺が脳セロトニン代謝を抑制するとの報告もある。即ち、慢性投与実験ではCorrodiら¹⁸は塩化リチウムを1日当り0.4-0.5mEq/lリチウム濃度で3週間餌に混ぜてネズミに与えたところ脳トリプトファン濃度には変化を認めなかったが、Li⁺とtryptophan hydroxylase阻害剤とを与えたところ脳セロトニン濃度が阻害剤単独投与にくらべて低下する結果を得、脳セロトニン代謝がLi⁺により抑制されたと結論している。急性投与実験における同様の結果はKnappら⁵³のin vivoの実験でも確認されており、Carlossonら¹²も炭酸リチウムをマウス腹腔内へ注射した30分後に断頭処置をしたところ、脳セロトニン濃度は低下したと報告している。

脳部位別セロトニン濃度に Li^+ が与える影響については、 Na^+ との共存の条件下において Hoら⁴⁰⁾ の報告ではリチウム 2.0mEq/kg をラット腹腔内へ注射した急性投与実験で、脳幹と視床下部でのセロトニン濃度が各々45%と26%減少したが、大脳皮質と間脳では変動しなかったとしている。しかし反面リチウム塩投与により脳セロトニン濃度が増加したとの報告もある。即ち、Murphyら⁶⁵⁾ は C^{14} -hydroxy-tryptamine を用い血小板で実験をしたが、 Li^+ 存在下では C^{14} -セロトニン濃度の増加を確認している。更に Perez-Cruetら⁷⁰⁾ は炭酸リチウムと塩化リチウムを各々 60mg/kg 、 85mg/kg ラット腹腔内へ急性投与したところ脳セロトニン濃度が15~20%増加し脳5HIAA濃度が80%増加した結果を得、これは脳トリプトファン濃度が増加するために脳セロトニン合成が促進されるためであると結論している。

これらの報告は *in vivo* は言うに及ばず *in vitro* においてもすべて Na^+ の存在下で Li^+ を比較的濃度で付加した条件下での実験であり、本報告のごとく灌流血液中には Na^+ が殆んど存在せず Li^+ 146.9mEq/l の高濃度の実験とは条件が全く異っているし、実験動物がネコである種族差も問題となり本実験の結果とを一樣に対比させることは困難である。

また更に、リチウム投与による脳5HIAA濃度に関しては、Tagliamonteら⁹⁰⁾ の炭酸リチウム 60mg/kg をマウス腹腔内へ1日2回5日間注射した後断頭処置した垂急性投与実験によって、脳セロトニン濃度は20%増加し脳5HIAA濃度も60%増加したとの報告もみられるが、本報告では逆に脳5HIAA濃度は海馬に於ては有意に減少し視床と尾状核でも減少傾向を示しており、このような差異を生じた機序については実験方法が異っている点を第1に考慮せねばならないが、今後は放射性5-hydroxytryptamineなどを用い脳5HIAAの排泄機構に対する Li^+ の作用についての研究が必要であろう。

いずれにしても本報告のごとき Na^+ 欠如、高 Li^+ の条件下では、脳トリプトファン濃度は60~70%に有意に減少はしたが、脳セロトニン濃度は脳各部位で変化は認められず、脳5HIAA濃度は海馬で60%に有意に減少し視床と尾状核で減少の傾向にあった事実より、 Na-Li 置換血でネコ脳を1時間灌流すると脳セロトニン代謝は抑制されるものと考えられる。

総 括

in situ における Li^+ の脳機能及び脳インドルア

ミン代謝に及ぼす作用を調べる目的で、脳灌流実験法を用いリチウム付加工血液による挿入投与実験と、 Na^+ と Li^+ を全く置換した人工血液を作製し、それに正常濃度のトリプトファンを添加し、ネコ脳を約1時間灌流した。そして脳波の変化、脳トリプトファン濃度、脳部位別セロトニン濃度、脳部位別5HIAA濃度を測定し標準血灌流実験のそれとを比較した。

1) 塩化リチウム $51\text{mg}/1500\text{ml}$ (0.810mEq/l リチウム濃度) 付加工血液での脳波所見の経時的变化は、徐波の混入の増加と基礎波の低電位化が認められたが、基礎波は速波成分が主体をしめる所見を示した。

2) 塩化リチウム $510\text{mg}/1500\text{ml}$ (8.095mEq/l リチウム濃度) 付加工血液での脳波所見の経時的变化は、徐波の混入と基礎波の軽度徐波化を認めたが基礎律動は速波が連続しその振幅の増加を認めた。

3) Na-Li 置換血灌流における脳波所見の経時的变化は、灌流実験開始10~15分頃には標準血灌流実験と同様であるが、20分頃より45分頃まで10~30秒間持続する $200\mu\text{V}$ 以上の発作波群の頻回な出現を見時間的経過に従って低電位化、徐波化し、実験終了時には平坦脳波となった。

4) 以上より Na^+ の存在下では Li^+ の濃度には顕著な関係なく脳電気活動は比較的活動的に保たれるが、 Na^+ の欠如の場合は脳細胞内 Li^+ 濃度の増加に従って脳電気活動は非生理的な状態に陥り、ついには脳機能は停止するものと考えられる。

5) Na^+-Li^+ 置換灌流における脳トリプトファン濃度は $0.946 \pm 0.082\mu\text{mole}/100\text{g. brain}$ と標準血灌流脳に比して60~70%に有意に減少した(危険率0.5%)。

6) 脳セロトニン濃度は、大脳皮質、海馬、尾状核、視床、小脳、延髄の各部分で標準血灌流脳と差異は認められなかった。

7) 脳5HIAA濃度は海馬において $0.307 \pm 0.079\mu\text{mole}/100\text{g. brain}$ と標準血灌流脳に比して60%に危険率5%で有意に減少を示し、尾状核と視床においても減少の傾向を示した。

8) 以上より Na^+ が存在せず Li^+ 146.9mEq/l の高濃度の条件下で1時間ネコ脳を灌流実験を行うと脳セロトニン代謝は抑制されるものと考えられる。

稿を終えるに臨み、御懇篤なる御指導、御校閲を賜った大月三郎教授に謹んで感謝の意を表します。また、終始御指導頂いた渡辺昌祐現川崎医大教授、

光信克甫講師, 中島良彦医学博士, 実験に御協力下さった鈴木, 河野医学博士, 井口, 中屋, 田口, 大下

医学士, 実験施設を提供して下さった伊原重彦慈恵病院精神医学研究所長に心からお礼申し上げます。

文 献

- 1) Anton, A.H. and Sayre, D.F.: The distribution of 5-Hydroxyindole acetic acid in various animals and its fluorometric analysis in diverse biological material. *J. Pharmacol. exp. Therap.*, **179**, 207-217, 1971.
- 2) Armett, C.J. and Ritchie, J.M.: On the permeability of mammalian nonmyelinated fibres to sodium and lithium ions. *J. Physiol. (London)*, **165**, 130-140, 1963.
- 3) Aronoff, M.S., Evens, R.G. and Durell, J.: Effect of lithium salts on electrolyte metabolism. *J. Psychiat. Res.*, **8**, 139-159, 1971.
- 4) Baldessarini, R.J. and Yorke, C.: Effects of lithium and of PH on synaptosomal metabolism of noradrenaline. *Nature (London)*, **288**, 1301-1303, 1970.
- 5) Barratt, E.S., Creson, D.L. and Russell, G.: The effects of lithium salts on brain activity in the cat. *Am.J. Psychiat.*, **125**, 530-536, 1968.
- 6) Benson, J.V.Jr., Gordon, M.J. and Patterson, J.A.: Accelerated chromatographic analysis of amino acids in physiological fluids containing glutamine and asparagine. *Anal. Biochem.*, **18**, 228-240, 1967.
- 7) Berl, S. and Clarke, D.D.: Effects of Li^+ on the metabolism in brain of glutamate, glutamine, aspartate and GABA from [$1-^{14}\text{C}$] acetate in vitro. *Brain Res.*, **36**, 203-213, 1972.
- 8) Bliss, E.L. and Ailion, J.: The effect of lithium upon brain neuroamines. *Brain Res.*, **24**, 305-310, 1970.
- 9) Bourne, H.R., Bunney, W.E.Jr., Colburn, R.W., Davis, J.M., Davis, J.N., Shaw, D.M. and Coppen, A.J.: Noradrenaline, 5-hydroxytryptamine, and 5-hydroxyindolacetic acid in hindbrain of suicidal patients. *Lancet*, **II**, 805-808, 1968.
- 10) Bunney, W.E.Jr., Murphy, D.L., Goodwin, F.K. and Brorge, G.F.: The switch process from depression to mania; Relationship to drugs which alter brain amines. *Lancet*, **I**, 1022-1027, 1970.
- 11) Cade, J.F.J.: Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med. J. Aust.*, **36**, 349-352, 1949.
- 12) Carlsson, A., Corrodi, H., Fuxe, K. and Hökfelt, T.: Effect of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-Hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl- α -ethyl-meta-tyramine. *Europ. J. Pharmacol.*, **5**, 357-366, 1969.
- 13) Carmeliet, E.E.: Effect of lithium ions on the membrane potential in cardiac Purkinje and muscle fibres. *Archs. int. Physiol.*, **70**, 296-297, 1962.
- 14) Cherayil, A., Kandera, J. and Lajtha, A.: Cerebral amino acid transport in vitro-IV. The effect of inhibitors on exit from brain slices. *J. Neurochem.*, **14**, 105-115, 1967.
- 15) Clausen, T.: The relationship between the transport of glucose and cations across cell membranes in isolated tissues. IV. The "insulin-like" effect of Li^+ . *Biochemica et Biophysica Acta*, **150**, 66-72, 1968.
- 16) Colburn, R.W., Goodwin, F.K., Bunney, W.E. and Davis, J.M.: Effect of lithium on the uptake of noradrenaline by synaptosomes. *Nature (London)*, **215**, 1395-1397, 1967.

- 17) Coppen, A and Shaw, D.M.: Mineral metabolism in melancholia. *Brit. Med. J.*, **2**, 1439-1444, 1963.
- 18) Corrodi, H., Fuxe, K., Hökfelt, T. and Schou, M.: The effect of lithium on cerebral monoamine neurons. *Psychopharmacol. (Berlin)*, **11**, 345-353, 1967.
- 19) Corrodi, H., Fuxe, K. and Schou, M.: The effect of prolonged lithium administration on cerebral monoamine neurons in the rat. *Life Sci.*, **8**, 643-651, 1969.
- 20) Davis, J.M. and Fann, W.E.: Lithium. *Anual Rev. of Pharmacol.*, **11**, 285-302, 1971.
- 21) DeFeudis, F.V.: Effects of intra-peritoneal injections of lithium chloride on the entry of radioactive carbon atoms of glucose and amino acids into mouse brain and other tissues (1). *Arch. int. Pharmacodyn*, **193**, 322-329, 1971.
- 22) DeFeudis, F.V. and Delgado, J.M.R.: Effects of lithium on amino-acids in mouse brain in vivo. *Nature (London)*, **225**, 749-750, 1970.
- 23) Delgado, J.M.R. and DeFeudis, F.V.: Effects of lithium injection into the amygdala and hippocampus of awake monkeys. *Exp. Neurol.*, **25**, 255-267, 1969.
- 24) Denckla, W.D. and Dewey, H.K.: The determination of tryptophan in plasma, liver, and urine. *J. Lab. and Clin.*, **69**, 160-169, 1967.
- 25) Dewhurst, W.G.: New theory of cerebral amine function and its clinical application. *Nature*, **218**, 1130-1133, 1968.
- 26) Dewhurst, W.G.: Methysergide in mania. *Lancet*, **1**, 624-625, 1969.
- 27) Dimitrakoudi, M. and Jenner, F.A. Electroencephalographic effects of lithium. in *Lithium research and therapy*. Johnson, F.N. ed., Academic Press. London. 1975, p507-518.
- 28) 江原嵩, 渡辺昌祐, 中屋耿爾, 田口冠蔵, 中島良彦, 大月三郎: 炭酸リチウム投与の臨床脳波に及ぼす影響. *臨床脳波*, **15**, 169-173, 1973.
- 29) Fernström, J.D. and Wurtman, R.J.: Brain serotonin content; Physiological dependence on plasma tryptophan levels. *Science*, **173**, 149-152, 1971.
- 30) Gallego, A. and Lorente, de Nó R.: On the effect of several monovalent ions upon frog nerve. *J. Cell. & Comp. Physiol.*, **29**, 189-206, 1947.
- 31) Gallego, A. and Lorente, de Nó R.: On the effect of ammonium and lithium ions upon frog nerve deprived sodium. *J. Gen. Physiol.*, **35**, 227-244, 1952.
- 32) Geiger, A. and Magnes, J.: The isolation of the cerebral circulation and the perfusion of the brain in the living cat. *Am. J. Physiol.*, **149**, 519-537, 1947.
- 33) Geiger, A. and Yamasaki, S.: Cytidine and uridine requirement of the brain. *J. Neurochem.*, **1**, 93-100, 1956.
- 34) Geneffe, I.K.: Active uptake of 5-hydroxytryptamine in rat and human blood platelets under the influence of lithium in vivo and in vitro. *Acta Psychiat. Scand.*, **48**, 394-399, 1972.
- 35) Giacobini, E.: The effect of lithium on the nerve cell. *Acta Psychiat. Scand.*, Suppl. **207**, 85-90, 1969.
- 36) Giacobini, E. and Stepita-Klauco, M.: Studies on the mechanism of action of lithium ions. I. The effect of lithium ions on the impulse activity of the crayfish stretch receptor neuron. *Acta Physiol. Scand.*, **80**, 519-527, 1970.
- 37) Greenspan, K., Aronoff, M.S. and Bogdanski, D.F.: Effects of lithium carbonate on turnover and metabolism of norepinephrine in the rat brain. *Pharmacol.*, **3**, 129-136, 1970.
- 38) Greenspan, K., Schildkraut, J.J., Gordon, E.K., Baer, L., Aronoff, M.S. and Durell, J.: Catecholamine metabolism in affective disorders. III. MHPG and other catecholamine metabolites in patients treated with lithium carbonate. *J. Psychiat. Res.*, **7**, 171-183, 1970.

- 39) Greenspan, K., Schildkraut, J. J., Gordon, E. K., Levy, B. and Durell, J.: Catecholamine metabolism in affective disorders. II. Norepinephrine, normetanephrine, epinephrine, metanephrine, and VMA excretion in hypomanic patients. *Arch. Gen Psychiat.*, **21**, 710-716, 1969.
- 40) Haškovec, L. and Souček, K.: The action of methysergide in manic states. *Psychopharmacol (Berlin)*, **15**, 415-424, 1969.
- 41) Hertz, L. and Schou, M.: Univalent cations and the respiration of brain-cortex slices. *Biochem. J.*, **85**, 93-104, 1962.
- 42) Ho, A. K., Loh, H. H., Craves, F., Hitzemann, R. J. and 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.
- 43) Hodgkin, A. L. and Katz, B.: The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J. Physiol.*, **108**, 37-77, 1949.
- 44) Höber, R.: Über den Einfluss der Salz auf den Ruhestrom des Froschmuskels. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, **106**, 599-635, 1905.
- 45) Ichioka, M.: The effects of Na, K, Ca, and Li, upon threshold and latency at a node of Ranvier. *Jap. J. Physiol.*, **5**, 222-230, 1955-56.
- 46) Katz, R. I., Chase, T. N. and Kopin, I. J.: Evoked release of norepinephrine and serotonin from brain slices.: Inhibition by lithium. *Science.*, **162**, 446-467, 1968.
- 47) Katz, R. I., Chase, T. N. and Kopin, I. J.: Effect of ions on stimulus-induced release of amino acids from mammalian brain slices. *J. Neurochem.*, **16**, 961-967, 1969.
- 48) Katz, R. I. and 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.
- 49) Keynes, R. D. and Swan, R. C.: The permeability of frog muscle fibres to lithium ions. *J. Physiol. (London)*, **147**, 626-638, 1959.
- 50) Klein, D. F. and Davis, J. M.: Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders. p14-16, The Williams and Wilkins company. Baltimore. 1969.
- 51) Klerman, G. L. and Barrett, J. E. Lithium in mania: Clinical trials and controlled studies. and Mendels, J. Lithium in depression. in *The affective disorders: Clinical and epidemiological aspects.* Gershon, S. and Shopsin, B. eds., Plenum. New York-London. 1973, p237-250.
- 52) Klingman, J. D.: Effects of lithium ions on the rat superior cervical ganglion. *Life Sci.*, **5**, 365-373, 1966.
- 53) Knapp, S. and Mandell, A. J.: Short- and long-term lithium administration: Effects on the brain's serotonergic biosynthetic systems. *Science*, **180**, 645-647, 1973.
- 54) Kohn, P. G. and Clausen, T.: The relationship between the transport of glucose and cations across cell membranes in isolated tissues. VII. The effects of extracellular Na⁺ and K⁺ on transport of 3-o-methylglucose and glucose in rat soleus muscle. *Biochim. Biophys. Acta*, **255**, 798-814, 1972.
- 55) Kopin, I. J.: How dose lithium work? . *New Eng. J. Med.*, **280**, 560-561, 1969.
- 56) Kuriyama, K. and Speken, R.: Effect of lithium on content and uptake of norepinephrine and 5-hydroxytryptamine in mouse brain synaptosomes and mitochondria. *Life Sci.*, [I], **9**, 1213-1220, 1970.
- 57) Lahiri, S. and Lajtha, A.: Cerebral amino acid transport in vitro-I. Some requirements and properties of uptake. *J. Neurochem.*, **11**, 77-86, 1964.

- 58) Maizels, M.: Effect of sodium content on sodium efflux from human red cells suspended in sodium-free media containing potassium, rubidium, caesium or lithium chloride. *J. Physiol. (Lond)*, **195**, 657-679, 1968.
- 59) Maletzky, B. and Blachly, P.H.: The use of lithium in psychiatry. pp15-31. Butterworths. London. 1971.
- 60) Meves, H.: Experiments on internally perfused squid giantaxons. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **137**, 807-817, 1966.
- 61) 光信克甫, 中島良彦, 中屋耿爾, 江原嵩, 井口欽也, 田口冠蔵: 血清遊離トリプトファン濃度の脳トリプトファン濃度に対する影響. *医学と生物学*, **89**, 323-328, 1974.
- 62) Moore, J.W., Anderson, N., Blausten, M., Takata, M., Lettvin, J.Y., Pickard, W.F., Bernstein, J. and Pooler, J.: Alkali cation selectivity of squid axon membrane. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **137**, 818-829, 1966.
- 63) 森光淳介: ネコ脳灌流法における血液組成と脳機能. 第1編: 低分子デキストランによる脳灌流. *精神神経誌*, **70**, 330-340, 1968.
- 64) 森光淳介: ネコ脳灌流法における血液組成と脳機能. 第2編: 血液アミノ酸と脳機能. *精神神経誌*, **70**, 341-354, 1968.
- 65) Murphy, D.L., Colburn, R.W., Davis, J.M. and Bunney, W.E.: Stimulation by lithium of monoamine uptake in human platelets. *Life Sci.*, **8**, 1187-1193, 1969.
- 66) 永田愛子, 安藤博文: リチウムの慢性植込み電極, 無麻酔ウサギの脳液に対する影響. *基礎と臨床*, **7**, 1991-2008, 1973.
- 67) 中島良彦, 渡辺昌祐, 田口冠蔵, 江原嵩, 井口欽也, 大月三郎: 脳灌流法によって見た血液トリプトファン濃度の脳部位別セロトニン濃度に及ぼす影響. *医学と生物学*, **86**, 403-406, 1973.
- 68) 二宮淳明: 灌流ネコ脳における [U-¹⁴C] グルコースの代謝機能との相関. *神経化学*, **7**, 65-72, 1968.
- 69) 野津隆司, 寺田和子, 藤平栄一, 田中一郎, 古川達雄: ラット脳におけるノルエピネフリン代謝に対するリチウムの作用. *基礎と臨床*, **7**, 1982-1990, 1973.
- 70) 大月三郎, 渡辺昌祐: 脳灌流法—その特長と限界—. *神経化学*, **8**, 3-9, 1969.
- 71) Otsuki, S., Watanabe, S., Morimitsu, J., Edamatu, K., Nakashima, Y. and Okumura, N.: Regulatory effects of blood constituents on the function and metabolism of the cat brain perfusion experiments. Brain perfusion with artificial blood containing low molecular dextran and amino acids. *Acta Med. Okayama*, **21**, 279-296, 1967.
- 72) Otsuki, S., Watanabe, S., Ninomia, K., Hoaki, T. and Okumura, N.: Correlation between [U-¹⁴C] glucose metabolism and function in perfused cat brain. *J. Neurochem.*, **15**, 859-865, 1969.
- 73) 大月三郎, 山田高春, 引地明義, 修多羅正道, 森光淳介, 中島良彦: シチデンモノリン酸, ウリジンモノリン酸の脳機能障害に対する効果. *脳と神経*, **17**, 635-640, 1965.
- 74) Pappano, A.J. and Volle, R.L.: Actions of lithium ions in mammalian sympathetic ganglia. *J. Pharm. exp. Ther.*, **157**, 346-355, 1967.
- 75) Pare, C.M.B., Yeung, D.P.H., Price, K. and Stancey, R.S.: 5-Hydroxytryptamine, noradrenaline, and dopamine in brainstem, hypothalamus, and caudate nucleus of controls and patients committing suicide by coal-gas poisoning. *Lancet*, **II**, 133-135, 1969.
- 76) Perez-Cruet, J., Tagliamonte, A., Tagliamonte, P. and Gessa, G.L.: Stimulation of serotonin synthesis by lithium. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **178**, 325-330, 1971.
- 77) Rang, H.P. and Ritchie, J.M.: The electrogenic sodium pump in mammalian non-myelinated nerve fibres and its activation by various external cations. *J. Physiol.*, **196**, 183-221, 1968.

- 78) Rapoport, S.I., Hori, M. and Klatzo, I.: Reversible osmotic opening of the blood-brain barrier. *Science*, **173**, 1026-1028, 1971.
- 79) Schanberg, S.M., Schildkraut, J.J. and Kopin, I.J.: The effects of psychoactive drugs on norepinephrine- [³H] metabolism in brain. *Biochem. Pharmacol.*, **16**, 393-399, 1967.
- 80) Schildkraut, J.J. and Kety, S.S.: Biogenic amines and emotion. *Science*, **156**, 21-30, 1967.
- 81) Schildkraut, J.J., Logue, M.A. and Dodge, G.A.: The effects of lithium salts on the turnover and metabolism of norepinephrine in rat brain. *Psychopharmacol. (Berlin)*, **14**, 135-141, 1969.
- 82) Schildkraut, J.J., Schanberg, S.M., Breese, G.R. and Kopin, I.J.: Effects of psychoactive drugs on the metabolism of intracisternally administered serotonin in rat brain. *Biochem. Pharmacol.*, **18**, 1971-1978, 1969.
- 83) Schildkraut, J.J., Schanberg, S.M. and Kopin, I.J.: The effects of lithium ion on H³-norepinephrine metabolism in brain. *Life Sci.*, **5**, 1479-1483, 1966.
- 84) Schimmer, B.P.: Effects of catechol amines and monovalent cations on adenylate cyclase activity in cultured glial tumor cells. *Biochim. Biophys. Acta*, **252**, 567-573, 1971.
- 85) Schless, A.P., Frazer, A., Mendels, J., Pandey, G.M. and Theodorides, V.J.: Genetic determinant of lithium ion metabolism. *Arch. Gen. Psychiat.*, **32**, 337-340, 1975.
- 86) Sedvall, G.C., Jönsson, B. and Pettersson, U.: Evidence of an altered thyroid function in man during treatment with lithium carbonate. *Acta Psychiat. Scand. Suppl.*, **207**, 59-66, 1969.
- 87) Sen, A.K. and Post, R.L.: Stoichiometry and localization of adenosine triphosphate-dependent sodium and potassium transport in erythrocyte. *J. Biol. Chem.*, **239**, 345-352, 1964.
- 88) Shaw, D.M.: Lithium and amine metabolism. in *Lithium research and therapy*. Johanson, F. N. ed., Academic Press. London. 1975, p411-423.
- 89) Shaw, D.M., Camps, F.E. and Eccleston, E.C.: 5-Hydroxytryptamine in hind-brain of depressive suicides. *Brit. J. Psychiat.*, **113**, 1407-1411, 1967.
- 90) Snyder, S.H., Axelrod, J. and Zweig, M.: A sensitive and specific fluorescence assay for tissue serotonin. *Biochem. Pharmacol.*, **14**, 831-835, 1965.
- 91) 躁病治療研究会: 二重盲検法による炭酸リチウムとクロロプロマジンの躁病に対する効果比較. 臨床評価, **2**, 23-45, 1974.
- 92) Stern, D.N., Fieve, R.R., Neff, N.H. and Costa, E.: The effect of lithium chloride administration on brain and heart norepinephrine turnover rates. *Psychopharmacol. (Berlin)*, **14**, 315-322, 1969.
- 93) Tagliamonte, A., Biggio, G., Vargin, L. and Gessa, G.L.: Free tryptophan in serum controls brain tryptophan level and serotonin synthesis. *Life Sci.*, **12**, 227-287, 1973.
- 94) Tagliamonte, A., Tagliamonte, P., Perez-Cruet, J., Stern, S. and Gessa, G.L.: Effect of psychotropic drugs on tryptophan concentration in the rat brain. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **177**, 475-480, 1971.
- 95) Tallan, H.H., Moore, S. and Stein, W.H.: Studies on the free amino acids and related compounds in the tissues of the cat. *J. Biol. Chem.*, **211**, 927-939, 1954.
- 96) Thomas, E.L. and Christensen, H.N.: Nature of the cosubstrate action of Na⁺ and neutral amino acids in a transport system. *J. Biol. Chem.*, **246**, 1682-1688, 1971.
- 97) Thomas, E.L., Shao, T.C. and Christensen, H.N.: Structural selectivity in interaction of neutral amino acids and alkali metal ions with a cationic amino acid transport system. *J.*

- Biol. Chem., **246**, 1677-1681, 1971.
- 98) 渡辺昌祐, 田口冠蔵, 中島良彦, 河野沢与, 江原嵩, 井口欽也, 大月三郎: 血液トリプトファン濃度の脳トリプトファン濃度および脳アミノ酸バランスに及ぼす影響. 医学と生物学, **86**, 195-200, 1973.
- 99) Wespi, H. H.: Active transport and passive fluxes of potassium, sodium and lithium in mammalian non-myelinated nerve fibres. Pflüegers Arch., **306**, 262-280, 1969.
- 100) Wheeler, K. P. and Christensen, H. N.: Role of Na^+ in the transport of amino acids in rabbit red cells. J. Biol. Chem., **242**, 1450-1457, 1967.
- 101) Wyatt, R. J., Portnoy, B., Kupfer, D. J., Synder, F. and Engelman, K.: Resting plasma catecholamine concentration in patients with depression and anxiety. Arch. Gen. Psychiatry., **24**, 65-70, 1971.

Effects of lithium ion on the indole amine metabolism and function of the perfused cat brain

Takashi EBARA

Department of Neuro-Psychiatry, Okayama University Medical
School, Okayama, Japan.

(Director: Prof. Saburo Otsuki)

In order to see the effects of lithium ion on the EEGs, cat brains were perfused with the standard artificial blood for 30 min. and then with the blood containing either 0.810 mEq Li⁺/l (Group 1) or 8.095 mEq Li⁺/l (Group 2) for further 30 min. Another group of cats (Group 3) were perfused for one hour with artificial blood where sodium ions were completely replaced with equimolar lithium ions. The EEGs and the concentrations of tryptophan, 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid were compared with those of the standard perfusions.

In Group 1, the cortical EEGs showed a slight decrease in the amplitude of the background fast rhythm and a slight increase in slow wave throughout the examinations, and the EEG findings were as same as those of the standard perfusions'.

In Group 2, the amplitude of the background activity and sporadic slow waves were increased and the slight slowing of basic rhythm was observed. However, the EEG findings consisted mainly of the fast rhythm throughout the experiments without remarkable changes.

In Group 3, during the first 10-15 min. the EEGs showed the same pattern as the standard perfusions. During the next 20-45 min., however, 200 μ V or higher voltage spike bursts of 10-30 seconds' duration with the afterdischarge appeared repeatedly. Thereafter the EEGs were reduced to low voltage slow waves or flat pattern until the end of experiments.

Therefore, when the brains were perfused with lithium ions together with sodium ions, the electrophysiological activity of the brain was in good function more or less similar to the normal state. However, when the sodium ions were replaced with lithium ions, the brain activity could not be maintained.

In Group 3, the brain cortex tryptophan concentrations was decreased to the 60-70% of that of the standard perfusions ($p < 0.005$).

In all regions examined, i.e. the cortex, hippocampus, caudate nucleus, thalamus, cerebellum and medulla, the concentrations of 5-hydroxytryptamine were as same as those of the standard perfusions.

In the hippocampus the concentrations of 5-hydroxyindoleacetic acid were decreased to 60% of the standard value ($p < 0.05$) and tended to be lower in the caudate nucleus and the medulla, but in other regions they were almost as same as the standard values.

Therefore, it is concluded that the metabolism of 5-hydroxytryptamine was inhibited when the cat brains were perfused for one hour with the sodium free blood containing lithium in a high concentration.