

# Lithium Carbonate가 白鼠腦內 神經傳達物質에 미치는 影響에 關한 實驗的研究

## Effect of Lithium Carbonate on the Concentrations of Monoamine Neurotransmitters in the Rat Brain

서울大學校 醫科大學 神經精神科學教室 및 藥理學教室

李 哲\* · 李 定 均\* · 徐 維 憲\*\* · 朴 贊 雄\*\*

### 緒 論

1949年 John Cade가 처음으로 躁症환자의 치료에서 lithium carbonate가 효과가 있음을 밝힘으로서 現代 精神藥理學의 到來를 기록하게 되었다(Gershon & Shopsin, 1973; Sack & DeFraités, 1977; 李定均, 1981b). 그후 主要 精神疾患인 精神分裂病과 情動障礙에 대한 向精神藥物의 作用機轉에 관한 研究結果는, 이들 精神疾患의 原因으로서 器質的 原因을 究明하기 위한 多方面의 많은 研究를 促進하였고, 이들 중 中樞神經系에서 單價「아민」인 norepinephrine(N.E.), dopamine(DA), 5-hydroxytryptamine(5-HT)등의 量的 變化, 活動性的 過不足, 또는 이들 상호간의 均衡의 變化가 精神分裂病이나 情動障礙의 原因이 된다는 單價「아민」理論이 현재 가장 많은 支持를 받고 있다(Kolb, 1977; 李定均, 1981a).

현대 精神藥理學의 分野에서 研究對象 藥物로 최초의 자리를 차지한 lithium carbonate는, 精神病 치료 약물의 보편적인 효과인 鎮靜作用 및 安靜作用이나 交感神經遮斷 및 抗「몰린」性 作用이 없이 단지 躁鬱病 患者의 氣分을 正常化시키는 매우 選擇的인 治療의 효과가 있으며, 再發性躁症과 兩極性憂鬱症에 대해 豫防 治療의 효과가 認定되고 있다는 점은 아직까지 機能性 精神病을 豫防할 수 있는 化學治療劑가 없었다는 점에서 중요성을 지니고 있다. 또한 대부분의 정신병 治療 藥物은 血漿 또는 尿에서의 濃度測定이 困難한 반면

lithium의 濃도 測定은 단순 정확하고, 그것의 血漿濃度는 治療효과 및 中毒症과 합리적 相關關係가 있으며, 정상 代謝過程에서 알려진 특별한 기능이 없는 단순한 無機鹽이라는 독특한 점을 지니고 있다(Corrodi, 1967; Gershon & Shopsin, 1973; Hollister, 1973; Sack & DeFraités, 1977; Gerbino et al., 1978; 李定均, 1981b).

Lithium의 躁鬱病 治療에 대한 作用機轉에 관한 研究는 單價「아민」들의 代謝, 電解質과 水分의 平衡, cortisol 生成등에 관한 作用들에 대해서 집중되고 있으나 아직 정확한 작용기전은 밝혀지지 않고 있다(Corrodi, et al., 1967; Katz & Kopin, 1969; Perez-Cruet et al., 1971; Brich & Jenner, 1973; Frazer et al., 1973; American Psychiatric Association, 1975; Bond et al., 1975; 李定均, 1981b).

따라서 本研究은 躁鬱病 治療에 대한 lithium의 腦內 作用機轉의 一端을 밝히고자 하는 目的에서, 白鼠를 對象으로 지금까지 lithium에 관한 연구 및 患者의 治療에 있어서 효과 및 毒性의 기준이 되어온 血漿 lithium濃도와, 血漿 lithium濃도보다 赤血球 lithium濃도가 腦內 lithium濃도 및 임상효과를 보다 정확하게 반영한다는 근래의 제안(Frazer et al., 1973; Mendels & Frazer, 1974; Mendels et al., 1976)을 검토하였고, 또한 情動障礙의 原因적 물질로 현재 강력히 推定되고 있는 單價「아민」들(Coppen, 1967; Schildkraut & Kety, 1967; Schildkraut et al., 1967; Coppen et al., 1972; Messiha, et al., 1974; Shopsin et al., 1974; Bunney & Davis, 1975)에 미치는 lithium의 영향을 보기 위해서 lithium carbonate를 單回 또는 長期間 經口投與하고 腦內 NE, DA, 5-HT의 含量變化를 관찰하여 그 結果를 報告한다.

\* 서울大學校 醫科大學 神經精神科學教室  
Dept. of Neuropsychiatry, College of Medicine,  
Seoul National University

\*\* 서울大學校 醫科大學 藥理學 教室  
Dept. of Pharmacology, College of Medicine,  
Seoul National University

## 實驗方法

### 1. 實驗動物 및 操作

實驗動物은 동일한 조건에서 사육한 體重 180~250 gm의 Sprague-Dawley 雄白鼠들(총 174마리)을 사용하였고, 實驗은 lithium 농도測定實驗과 全腦의 NE, DA, 5-HT의 含量測定實驗으로 區分하여 다음과 같이 수행하였다.

**A. Lithium濃度測定實驗:** 實驗動物들(22마리)을 無作爲의 으로 選擇하여  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  單回投與群과 長期投與群으로 구분하였다. 單回投與群은 0.15M  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  溶液을 胃腸內로 食道를 通하여 注入하여 實驗動物 體重 kg당 3mM의 lithium을 投與하고 10시간 후에 斷頭致死하여 頸靜脈에서 약 2ml의 血液을 抗凝固劑(EDTA)를 包含한 시험관에 수집하고, 全腦를 擠출하여 血漿 lithium 농도, 赤血球 lithium 농도 및 腦內 lithium 농도를 測定하였고, 長期投與群은 單回投與群과 同一한 方法으로 lithium을 1日 1回 體重 kg당 3mM씩 14日間 投與한 후에 斷頭致死하여 投與群과 同一한 實驗을 하였다.

**B. 全腦의 NE, DA, 5-HT 含量測定實驗:** 實驗動物들(152마리)을 無作爲의 으로 選擇하여 (1) 對照群, (2)  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  單回投與群, (3)  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  2倍用量 單回投與群, (4)  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  3日 投與群, (5)  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  7日 投與群, (6)  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  長期(14日)投與群, (7) 單價「아민」合成抑制劑 單獨投與群, (8) 單價「아민」合成抑制劑 및  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  單回投與群, (9) 單價「아민」合成抑制劑 및  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  長期投與群으로 구분하였으 며,  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  2倍用量 投與群은 lithium을 實驗動物 體重 kg당 6mM을, 나머지 각각의 投與群은 해당 기간동안 매일 體重 kg당 3mM의 lithium을 lithium농도測定實驗에서와 同一한 操作으로 投與하였으며, NE와 DA의 合成抑制劑로서는  $\alpha$ -methyl-p-tyrosine ( $\alpha$  MPT: 미국 Sigma Chemical Co. 製), 5-HT 合成抑制劑로서는 parachlorophenylalanine (P-CPA: 미국 Sigma Chemical Co. 製)을 사용하였다.

$\alpha$ -MPT投與群에서는  $\alpha$ -MPT을 體重 kg당 200mg을 腹腔內에 注射하고 2시간 후에 단두치사하여 全腦의 NE, DA의 含量을 測定하였고 P-CPA投與群은 단두치사되기 전 3일 동안 매일 1회씩 實驗動物 kg당 P-CPA 400mg을 腹腔內 注射하고 5-HT의 含量을 測定하였다. 對照群 實驗動物들에 投與群 實驗動物에서와 同量의 증류수를 同一한 方法으로 投與하였다.

### 2. Lithium濃度測定方法

**A. 血漿 및 赤血球 lithium濃度測定 方法:** Hisayasu

등(1977)의 方法에 準하여 Pye Unicam Atomic Absorption Spectrophotometer, Model 1900을 사용하여 lithium농도를 다음과 같은 方法으로 測定하였다.

全血 약 2ml을 抗凝固劑(EDTA)를 包含한 試驗管에 수집하여 溶血이 일어나지 않도록 조심스럽게 震盪하고, 血液을 2개의 모세관에 빨아들인 후 그것을 11500 r.p.m.으로 5분간 遠沈하여 microhematocrit을 결정하였다. 全血 0.5ml를 試驗管에 取하여 脫「이온」化 再蒸溜水로 5배 희석하였으며, 나머지 血液을 2000 r.p.m.으로 5분간 遠沈시켜서 0.5ml의 血漿을 분리하여 脫「이온」化 再蒸溜水로 5배 희석하였다. 희석된 全血과 血漿을 atomic absorption spectrophotometer로 測定하여, 混合한 血漿으로 準備한 血漿 standard의 吸光度와 比較하여 血漿 및 全血의 lithium농도를 산출하였고, 거기에 각 實驗動物의 hematocrit值를 適用하여 赤血球 lithium농도를 산출하였다.

**B. 腦內 lithium濃度測定方法:** 腦의 lithium濃度測定은 Nelson등(1980)의 方法에 準해서 다음과 같이 하였다.

단두치사된 白鼠의 腦를 2ml의 濃窒酸에 넣어 1시간 消化시킨 후 그중 0.5ml를 取하여 脫「이온」化 再蒸溜水로 5배 희석하여 그것을 atomic absorption spectrophotometer로 測定하여, 混合한 腦組織 standard와 比較하여 腦內 lithium농도를 산출하였다.

### 3. NE, DA, 5-HT의 含量測定方法

n-butanol과 heptane은 1N NaOH, 1N HCl, 증류수로 여러번 再精製하여 사용하였으며, 기타 시약들은 미국 Sigma Chemical Co., 일본 Shinyo Pure Chemical Co., Shimakyu's Pure Chemical Co. 製의 순수 시약을 사용하였다.

**A. NE와 DA의 含量測定方法:** Ansell등(1968) 및 禹동(1980)의 方法을 약간 변형하여 NE와 DA의 含量을 동시에 Perkin-Elmer Spectrofluorophotometer, Model 1000으로 測定하였다. 再精製한 n-butanol 1l에 conc. HCl 0.85ml를 넣어 酸性化시킨 다음 potassium metabisulfite 1gm과 EDTA 0.1gm을 넣는다. 이 n-butanol 10ml에 定量한 腦組織을 添加하여 Potter-Elvehjem homogenizer(clearance 0.006~0.009)를 사용하여 組織均等液으로 만들었다. 이 組織均等液 4.5ml를 4500 r.p.m.으로 5분간 遠沈한 후 上清液 4.0ml를 10ml의 heptane과 5ml의 脫「이온」化 再蒸溜水에 添加하고 震盪器로 2분간 震盪한 후 3000 r.p.m.으로 2분간 遠沈 분리하였다. 下水溶液層에서 4.5ml를 取하여 alumina 200mg과 2M sodium acetate 1.0ml에 添加하고 다시 5분간 震盪한 후 3000 r.p.m.으로 5분간 遠沈

Table 1. Li concentrations in 3 different tissues

Group	No.	Plasma (Mean±S.E. mM/L)	RBC (Mean±S.E. mM/L)	Brain (Mean±S.E. mM/kg)
Single Li	13	0.73±0.067	0.71±0.074	0.50±0.078
Chronic Li	9	1.52±0.122	1.33±0.252	0.91±0.172

분리하였다. 上層水溶液은 제거하고 沈渣된 alumina에 脫「이온」化 再蒸溜水를 2.0ml를 添加하여 震盪한 후 3000 r.p.m.으로 2분간 遠沈한 다음 上層 液을 여과지로 제거하였다. 그후 alumina에 0.5M phosphate buffer, pH6.5, 2.0ml를 添加하여 20분간 震盪하고 3000 r.p.m.으로 5분간 遠沈하였다. 上層液 1ml에 0.1N iodine 0.1ml를 添加하고 3분 후에 alkaline sulfite溶液 0.2ml와 0.1M EDTA溶液 0.1ml를 添加하고, 또 3분 후에 6N acetic acid溶液 0.35ml를 添加하여 100°C에서 2분간 가열하고 水槽에서 冷却시킨 다음 1.0ml의 脫「이온」化 再蒸溜水를 添加하여 20분 정도 방치한 후 excitation wavelength 385nm, fluorescence wavelength 485nm에서 NE의 fluorescence를 測定한 다음 다시 이 混合溶液에 6N acetic acid 0.25ml를 添加한 후 100°C에서 6분간 더 가열하고 室溫으로 冷却하여 1시간 정도 방치한 후에 excitation wavelength 345nm와 fluorescence wavelength 410nm에서 DA의 fluorescence를 測定하고, 이들을 tissue blank로 補正한 후 tissue standard와 比較하여 NE와 DA의 含量을 산출하였다.

B. 5-HT의 含量測定: Curzon과 Green (1970) 및 徐(1981)의 spectrofluorometric方法에 準해서, 5-HT의 含量을 Perkin-Elmer Spectrofluorophotometer,

Model 1000을 사용하여 測定하였다.

定量한 腦組織을 0.85ml의 conc. HCl로 酸性化한 n-butanol 10ml에 添加하여 Potter-Elvehjem homogenizer로 組織均等液을 만든다. 이 組織均等液을 5분간 震盪하고 3000r.p.m.으로 5분간 遠沈한 후 上層液 8ml를 取하고 n-heptane 5ml와 0.1% L-cysteine을 包含한 0.1N HCl 1.5ml를 添加하여 10분간 震盪하고 10분간 遠沈한 다음 下水溶液層 0.5ml를 取하여 10N HCl에 용해한 0.004% 0 phthalaldehyde 3ml를 添加하여 混合한 다음 水槽에서 冷却하여 excitation wavelength 360nm, fluorescence wavelength 480nm에서 5-HT의 fluorescence를 測定하고, 이들을 tissue blank로 補正한 다음 tissue standard와 比較하여 5-HT의 含量을 산출하였다.

### 實驗 結果

#### 1. 血漿 및 赤血球 lithium濃도와 腦內 lithium濃도와의 相關關係

表 1에서 보는바와 같이, 對象動物에게 lithium을 每중kg당 3mM로 單回經口投與하여 10시간 후 測定한 血漿 lithium 농도는 0.73mM/L로서 사람에서 lithium

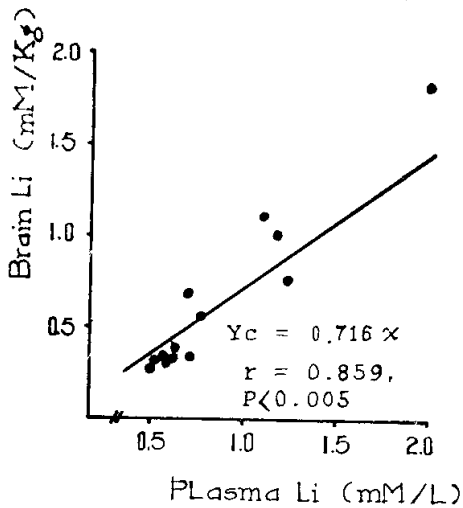


Fig. 1. Correlation between plasma lithium and brain lithium level caused by single dose of lithium.

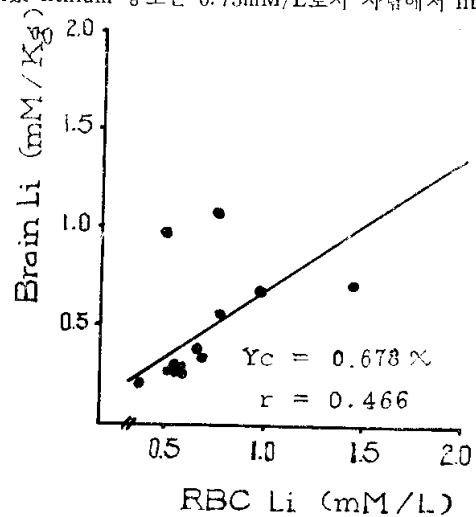


Fig. 2. Correlation between RBC lithium and brain lithium level caused by single dose of lithium.

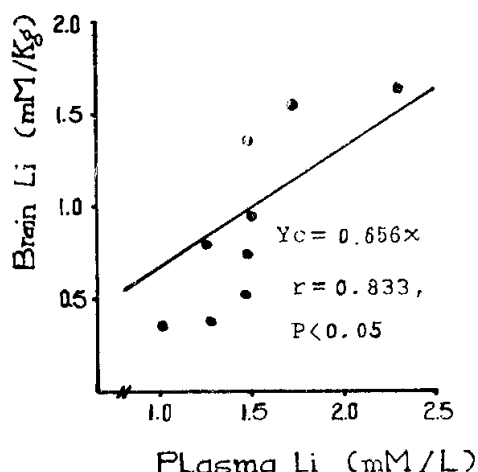


Fig. 3. Correlation between plasma lithium and brain lithium level caused by chronic administrations of lithium.

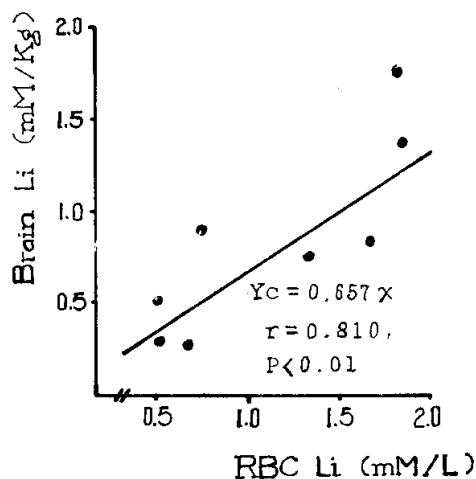


Fig. 4. Correlations between RBC lithium and brain lithium level caused by chronic administrations of lithium.

의 治療許容 血漿농도(0.7~1.5mM/L)의 下限線에 近接하였고, 이때의 腦內 lithium농도는 0.50mM/kg였다. 또 單回投與時와 同量을 14日間 長期投與했을 때 血漿 lithium농도는 1.52mM/L로 lithium의 治療許容 血漿 농도의 上限線에 近接하였고, 이 때의 腦內 lithium농도는 0.91mM/kg였다.

圖 1,2에서 보는바와 같이 lithium單回投與群에서 血漿 lithium농도와 腦內 lithium 농도의 상관관계( $r=0.859$ )가, 赤血球 lithium 농도와 腦內 lithium농도의 상관관계( $r=0.466$ )보다 유의하게( $p<0.1$ ) 높았다.

圖 3,4에서 보는바와 같이, 長期投與 群에서 血漿 농도와 赤血球 lithium농도는 모두 腦內 lithium농도와 높은 상관 관계를 보였고. 血漿 lithium농도와 腦內 lithium 농도의 상관관계( $r=0.833$ )가 赤血球 lithium 농도와 腦內 lithium 농도의 상관관계 ( $r=0.810$ )보다 통계적으로 유의하지는 않으나 높은 경향을 나타냈다.

## 2. Lithium으로 인한 腦內 NE, DA, 5-HT 含量의 變化

表 2에서 보는바와 같이,  $Li_2CO_3$ 의 용량과 기간을 달리하여 投與했을 때, 腦內 NE, DA含量은 對照群과  $Li_2CO_3$  單回投與群倍,  $Li_2CO_3$  2倍用量 單回投與群,  $Li_2CO_3$  3日 投與群,  $Li_2CO_3$  7日 投與群,  $Li_2CO_3$ 長期(14日) 投與群 사이에 有意한 차이가 없었다. 腦內 5-HT의 含量은 對照群과  $Li_2CO_3$ 單回 投與群, 2倍用量 單回投與群 사이에는 有意한 차이가 없었으나,  $Li_2CO_3$  3日 投與群, 7日 投與群, 長期(14日) 投與群에서 投與期間의 增加에 따라 對照群에 비해 有意하게( $p<0.01$ ,  $p<0.005$ ,  $p<0.005$  增加하였다.

表 3과 圖 5에서 보는 바와같이, 單價「아민」合成抑制劑를 단독으로 투여했을 때는 對照群에 비하여 單價「아민」들의 含量이 현저히 감소하였으며,  $Li_2CO_3$ 와 單價「아민」合成抑制劑를 함께 投與했을 때는 單價「아민」

Table 2. Monoamine concentrations caused by Li in different doses and durations

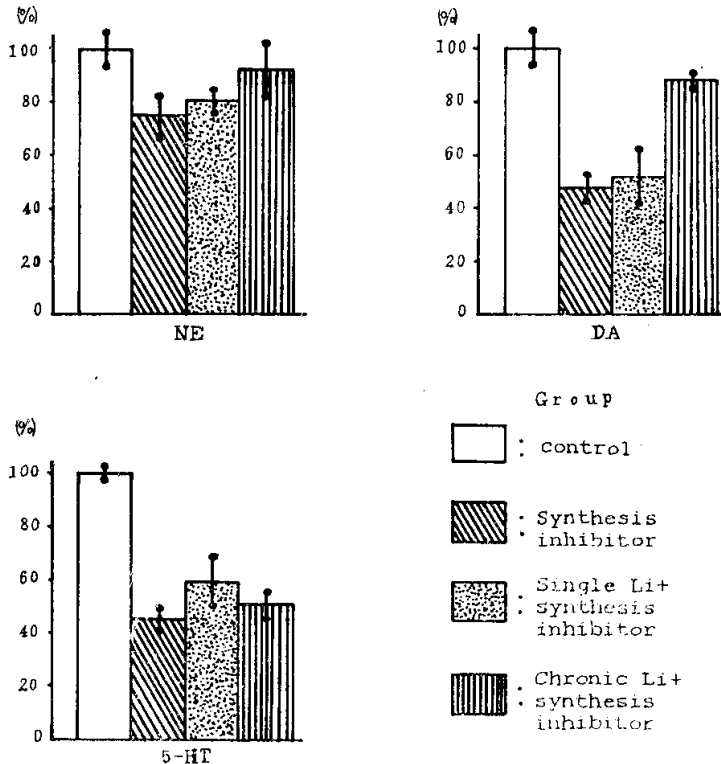
Monoamine	NE	DA	5-HT
Group	Mean±S.E. (μg/g)	Mean±S.E. (μg/g)	Mean±S.E. (μg/g)
Control	0.344±0.0231(n=9)	0.789±0.0590(n=9)	0.480±0.0191(n=8)
Single Li(3mM/kg)	0.301±0.0207(n=12)	0.712±0.0575(n=12)	0.457±0.0111(n=10)
Double Li(6mM/kg)	0.360±0.0176(n=8)	0.823±0.0716(n=8)	0.519±0.0123(n=8)
3 day Li	0.343±0.0117(n=9)	0.795±0.0426(n=9)	0.591±0.0289*(n=9)
7 day Li	0.373±0.0169(n=9)	0.817±0.1008(n=8)	0.643±0.0252**(n=9)
Chronic Li(14days)	0.349±0.0368(n=6)	0.850±0.0847(n=6)	0.885±0.0791**(n=6)

\*  $p<0.01$ , \*\*  $p<0.005$ : compared with control group

**Table 3.** Monoamine concentrations caused by Li combined with monoamine synthesis inhibitor

Monoamine	NE	DA	5-HT
Group	Mean±S.E. (μg/g)	Mean±S.E. (μg/g)	Mean±S.E. (μg/g)
Synthesis inhibitor	0.251±0.0265(n=10)	0.366±0.0395(n=10)	0.219±0.0250(n=11)
Single Li+synthesis inhibitor	0.280±0.0173(n=8)	0.415±0.0927(n=8)	0.282±0.0421(n=8)
Chronic Li+synthesis inhibitor	0.319±0.0331(n=6)	0.697±0.0199**(n=6)	0.251±0.0271(n=6)

\*\*p<0.005: compared with synthesis inhibitor group.  
 synthesis inhibitor for NE and DA: α-methylparatyrosine,  
 synthesis inhibitor for 5-HT: Parachlorophenylalanine.



**Fig. 5.** Monoamine concentrations caused by lithium combined with monoamine synthesis inhibitor as percent of controls.

合成抑制劑를 單獨으로 投與했을 때보다  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ 를 같이 投與한 경우에 增加하는 경향을 보였고, 특히 DA의 腦內含量은 單價「아민」合成抑制劑 및  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  長期 投與群에서 有意한( $p<0.005$ ) 增加를 보였다.

**考 按**

Lithium이 세포內로 축적되어 血漿과 세포內 농도가 평형에 도달하는 데는 6~10일이 걸리며, 그것은 임상적으로 관찰 되는 lithium 투여효과의 지연과 일치한다(Hendler, 1978). 이런 사실에서 Frazer등(1973), Mendels등(1974, 1976), Casper등(1976), Pandey등

(1979)은 lithium의 치료적 효과는 그것의 腦에 대한 어떤 作用에 由來되는 것이고, 腦內 lithium의 絕對농도가 患者의 반응 여부를 결정하는 중요한 變數가 되기 때문에, 陽「이온」의 이동에서 신경세포와 類似한 성질을 가진 것처럼 보이는 적혈구가 신경세포의 電解質의 평형과 이동의 연구에 있어서 보다 유익한 모형(model)이 되며, 腦內 lithium농도를 보다 잘 반영하고 lithium의 치료효과와 예방적 효과를 예측하는데 있어서 赤血球 lithium농도 또는 赤血球 對 血漿 lithium농도비가 보다 정확한 指標가 된다는 것을 주장하였다.

腦內 lithium농도에 대해 血漿 lithium농도가 赤血球lithium농도보다 有意하게 높거나(單期 投與群) 높

은 경향(長期投與群)의 상관관계를 보인 본 실험 결과는 Frazer 등(1973)의 실험결과와는 상이하다. Frazer 등은 lithium單回 및 長期投與時에 血漿 lithium농도보다 赤血球 lithium농도가 腦內 lithium농도와 상관관계가 높다는 보고를 하였으나, lithium의 投與經路가 lithium의 농도 樣相 및 lithium의 效果에 영향을 준다는 Olesen 등 (1976)의 보고와, 血漿과 腦內 lithium농도 比率는 投與된 lithium鹽의 종류, 量, 투여經路, 투여 期間에 左右된다는 Birch와 Jenner (1973), Bond 등 (1975)의 보고와, lithium鹽의 종류와 投與經路에 따라 血漿 lithium 농도와 腦內 lithium 농도가 변화되고, 腦內 lithium농도는 血漿농도의 크기와 지속기간에 直接的으로 관련되고 左右된다는 Morrison 등 (1971)의 보고 및 赤血球 對 血漿 lithium농도 比는 血漿 lithium농도에 左右된다는 Lee 등 (1975)의 보고를 고려할 때, 실제 임상적으로 시행되고 있는 lithium carbonate 治療方法에 상당히 接近된 實驗을 시도한 본 실험 결과와 LiCl를 腹腔內注射로 投與한 Frazer 등의 결과와는 의미있는 비교가 어렵고, 血漿, 赤血球, 腦內 lithium농도 상호관계에 대해서는 上記한 여러 요소들과, 시간의 경과에 따른 變化를 고려한 研究檢討가 必要할 것으로 생각된다.

Lithium의 治療許容 血漿濃度 範圍內에서 lithium의 治療의 效果가 lithium의 농도에 左右되는지, 또는 投與期間에 左右되는가를 밝히고자하여, 용량과 기간을 달리하여 lithium을 투여한 결과, 單回投與群(血漿 lithium 농도 : 0.72mM/L)과 2倍用量 單回投與群(血漿 lithium 농도 : 1.34mM/L) 모두에서 腦內 NE, DA, 5-HT의 含量은 對照群과 有意한 차이가 없었고, 單回投與群과 2倍用量 單回投與群 사이에서도 有意한 차이가 없었다. 반면 5-HT의 腦內含量은 投與期間의 增加에 따라 對照群에 비해 有意하게 증가하였다. 이러한 사실은 임상적으로 觀察되는 lithium의 治療效果가 5~10日間 投與한 후에야 나타난다는 사실과 관계가 있음을 추정할 수 있으며, lithium에 관한 研究의 考察에서 lithium의 用量, 投與經路, 사용된 lithium鹽의 종류, 實驗方法등에 對한 차이를 고려하지 않으면 안되나 무엇보다도 가장 중요한 것은 單期投與時와 長期投與時에 그 效果가 다르며 따라서 lithium의 投與期間이 가장 중요한 요소가 된다는 Schildkraut(1974), Hendler(1978)의, 보고를 뒷받침한다고 하겠다.

本 實驗結果와 다른 보고들과의 비교 考察에서 lithium을 5日 이상 投與한 實驗을 長期投與實驗으로 單回投與 또는 2일간 投與한 것을 短期投與實驗으로 간주코자 한다.

Lithium의 短期投與時에 腦內 NE, DA, 5-HT의 含量은 對照群과 有意한 差異가 없다는 本 實驗結果는, DA와 5-HT含量의 감소를 보인다는 Leonard(1975)의 보고를 除外한 大部分의 연구결과(Corrodi et al., 1967; Schildkraut, 1969, 1974; Stern et al., 1969; Friedman & Gershon, 1973; Grahame-Smith & Green, 1974; Iwata et al., 1974; Segawa & Nakano, 1974; Saratikov et al., 1975; Nozu & Furukawa, 1976; Shaw & Ratcliffe, 1976)와 일치한다.

Lithium의 長期投與時에 NE와 DA의 腦內含量은 對照群과 有意한 差異를 볼 수 없다는 本 實驗의 結果는, Schildkraut 등(1969)은 NE가, Friedman과 Gershon (1973)은 DA가 有意하지 않으나 감소하는 경향이 있다는 보고를 除外한 대부분의 研究結果(Corrodi et al., 1969; Ho et al., 1970; Schubert et al., 1973; Poitu & Bohoun, 1975; Saratikov et al., 1975)와 일치한다. 腦內 5 HT 含量에 미치는 lithium의 長期投與效果에 관한 보고들 중, Perez-Cruet 등(1971), Iwata 등(1973)은 증가한다고 하여 本 實驗結果와 一致되나 Corrodi 등(1969), Schubert 등(1973), Segawa와 Nakano(1974) 등은 變化가 없음을, Ho 등 (1970)은 視床下部와 腦幹에서 減少한다고 보고하였다. Lithium의 長期投與時 腦內 5 HT 含量에 관한 이러한 상이한 結果의 原因은 Knapp과 Mandell의 보고들(1973, 1975, 1978)을 參考로 할 때 投與期間이 問題가 되었을 것으로 생각할 수 있다.

Lithium의 投與로 인해 單價「아민」의 腦內含量이 變化가 없거나 또는 增加했다는 것은 이들 單價「아민」들의 合成과 分解에 左右되며, 分解는 神經細胞에서 單價「아민」들의 release와 密接한 關係를 가지고 있다.

腦內 單價「아민」의 含量에 變化를 주는 合成의 要因을 除去하기 위해 單價「아민」合成抑制劑를 投與하여 release에 미치는 lithium의 영향을 본 결과, 合成抑制劑를 單獨으로 投與했을 때보다 合成抑制劑와 lithium을 함께 投與했을 때 腦內 單價「아민」의 含量은 增加하는 경향을 보였고, 특히 DA의 含量은 lithium을 長期投與했을 때 현저한 증가를 보여, Corrodi 등(1979), Shaw와 Ratcliffe(1976)의 보고와 一致한다. 이러한 結果는 合成을 抑制한 후 「아민」含量의 增減은 release에 左右되기 때문에 lithium이 腦內 NE, DA, 5-HT 神經細胞에서 單價「아민」들의 release를 減少시킨 結果로 생각할 수 있고, 腦薄片에서 lithium이 單價「아민」들의 stimulus-induced release를 감소시킨다는 Katz 등 (1968), Chase 등(1969), Katz와 Kopin(1969) 등의 보고는 이점을 뒷받침한다 하겠다.

따라서 catecholamine, 특히 DA系에서는 lithium의 長期投與에 의해서 release의 현저한 감소가 있으나 lithium 單獨投與時에 이들 「아민」의 腦內含量에 有意한 變化가 없는 것으로 미루어 合成의 減少가 推定되며, indoleamine 5-HT의 경우 lithium 投與에 의해 release의 減少경향과 lithium의 長期間 單獨投與時에 腦內含量이 현저히 增加하는 것으로 미루어 合成의 增加가 推定된다.

Knapp과 Mandell (1973, 1975), Mandell과 Knapp (1978)은 lithium의 反復投與時 synaptosome 에서의 tryptophan 吸收는 增加되나 5-HT의 合成率 制限酵素인 tryptophan hydroxylase의 活動性은 初期에는 增加를 보이다가 漸次 減少하는 것을 보고하였다. 따라서 lithium을 14日間 投與했을 때 볼 수 있는 5-HT의 合成의 增加는 暫定的인 것으로 推定되며, 한편 catecholamine과는 달리 5-HT에서는 end product가 feedback inhibition으로 合成을 抑制하는 기전이 미비하다는 (Cooper et al., 1974) 사실이 또한 이를 보충해주고 있다. 그러나 앞으로 이 機轉에 대한 연구 및 腦部位에 따른 lithium의 영향에 관한 연구가 더 必要할 것으로 생각된다.

## 結 論

躁鬱病 治療에 대한 lithium의 腦內作用機轉의 一端을 밝히고자하는 목적에서 雄白鼠를 대상으로 첫째, lithium carbonate를 體重kg當 3mM로 1회 또는 1日 1회씩 14日間 經口投與後 血漿과 赤血球의 lithium농도와 腦內 lithium농도와의 관계를 살펴보고, 둘째, 情動障礙의 原因의 物質로 強力히 推定되고 있는 NE, DA, 5-HT의 腦內含量에 미치는 lithium의 單回投與 (體重kg當 3mM, 혹은 6mM 1회)와 反復投與 (1日 1회 3日間, 7日間, 14日間)의 影響을 觀察한 바 그 結果는 다음과 같다.

1. Lithium單回 및 長期投與時 赤血球 lithium농도보다 血漿 lithium농도가 腦內 lithium농도와 더 높은 상관관계를 보였다.

2. Lithium carbonate의 單回投與後 腦內 NE, DA, 5-HT含量은 對照群과 有意한 차이가 없었다.

3. Lithium carbonate의 長期投與後 腦內 NE, DA의 含量은 對照群과 有意한 차이가 없었고, 5-HT의 含量은 3日以上 投與群에서 有意하게 增加하였다.

4. Lithium carbonate의 單回 및 長期投與群에  $\alpha$ -MPT 또는 p-CPA를 腹腔內注射했을 때, 合成抑制劑 單獨投與群에서보다 腦內 NE, DA, 5-HT의 含量이

增加하는 경향을 보였다.

이상의 결과로서, 血漿 lithium 농도가 赤血球 lithium 농도보다 腦內 lithium농도를 더 잘 반영한다고 할 수 있으며, lithium의 投與가 NE, DA, 5-HT 神經細胞에서 單價「아민」들의 release를 감소시키며, 또한 이들 單價「아민」들의 合成에도 影響을 미칠 수 있는 것으로 推定된다.

## —ABSTRACT—

### Effect of Lithium Carbonate on the Concentrations of Monoamine Neurotransmitters in the Rat Brain

Chul Lee, Chung Kyoong Lee, Yoo Hun Suh and Chan Woong Park

Departments of Neuropsychiatry and Pharmacology, College of Medicine, Seoul National University

An experimental study was performed to elucidate the mechanism of therapeutic effect of lithium in the manic-depressive illness using 174 male Sprague-Dawley rats. The concentrations of lithium in plasma, erythrocyte, and brain tissue and the concentrations of norepinephrine, dopamine, and 5 hydroxytryptamine in the whole brain of rats were measured following single dose (3mM or 6mM kg. wt.) or repeated administrations (3mM/kg/day, for 3 days, 7 days, and 14 days) of lithium carbonate through mouth.

1. The correlation between plasma lithium and brain lithium levels was slightly higher than that between erythrocyte lithium and brain lithium levels.
2. Following single dose of lithium carbonate, the concentrations of norepinephrine, dopamine and 5-hydroxytryptamine were not changed significantly from those of the controls.
3. Following repeated administrations (more than 3 days) of lithium carbonate, the concentration of 5-hydroxytryptamine was significantly elevated, but the concentrations of norepinephrine and dopamine were not changed significantly from those of controls.
4. When the lithium administrations were combined with the intraperitoneal injection of a tyrosine hydroxylase inhibitor,  $\alpha$ -methylparatyrosine or a

tryptophan hydroxylase inhibitor, para-chlorophenylalanine, there was a tendency of elevation of concentrations of all 3 amines.

Above results indicated that the plasma lithium values reflected better the lithium concentration of the brain than erythrocyte lithium values, and that the lithium lowers the activities of norepinephrine, dopamine and 5-hydroxytryptamine neurone in the brain and may affect the synthesis of these monoamines. These lowering effect of lithium might be related to the therapeutic effect of lithium in manic-depressive illness.

## REFERENCES

- American Psychiatric Association: *The current status of lithium therapy: Report of the A.P.A. Task Force. Amer. J. Psychiatry*, 132(9):997-1001, 1975.
- Ansell, G.B. and Beeson, M.F.: *A rapid and sensitive procedure for the combined assay of noradrenaline, dopamine, and serotonin in a single brain sample. Anal. Biochem.*, 23:196-206, 1968.
- Brich, N.J. and Jenner F.A.: *The distribution of lithium and its effect on the distribution and excretion of other ions in the Rat. Br. J. Pharmac.*, 47:586-594, 1973.
- Bond, P.A., Brooks, B.A. and 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.
- Bunney, W.E. and Davis, J.M.: *Norepinephrine in depressive reactions. Arch. Gen. Psychiat.*, 13:483-494, 1965.
- Casper, R.C., Pandey, G., Gosenfeld, L. and Davis, J.M.: *Intracellular lithium and clinical response. Lancet*, (7982) 2:418-419, 1976.
- Chase, T.N., Katz, R.I. and Kopin, I.J.: *Release of <sup>3</sup>H-serotonin from brain slices. J. Neurochem.*, 16:607-615, 1969.
- Cooper, J.R., Bloom, F.E. and Roth, R.H.: *The biochemical basis of neuropharmacology. Oxford Univ. Press, N.Y.*, pp. 90-145, 1974.
- Cooper, T.B. and Simpson, G.M.: *Kinetics of lithium and clinical response. In Psychopharmacology: A Generation of Progress, Ed. by M.A. Lipton, A. Dimascio, K.F. Killam, Raven Press, N.Y.*, pp. 923-931, 1978.
- Coppen, A.: *The biochemistry of affective disorders. Br. J. Psychiat.*, 113:1237-1264, 1967.
- Coppen, A., Prange, A.J., Whybrow, P.G. and Noguera, R.: *Abnormalities of indoleamines in affective disorders. Arch. Gen. Psychiat.*, 26:474-478, 1972.
- Corrodi, H., Fuxe, K., Hökfelt, T. and Schou, M.: *The effect of lithium on cerebral monoamine neurons. Psychopharmacologia*, 11:345-353, 1967.
- Corrodi, H., Fuxe, K. and Schou, M.: *The effect of prolonged lithium administration on cerebral monoamine neurons in the Rat. Life Sci.*, 8(1):643-651, 1969.
- Curzon, G. and Green, A.R.: *Rapid method for the determination of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in small regions of rat brain. Br. J. Pharmacol.*, 39:653-655, 1970.
- Frazer, A., Mendels, J., Secunda, K., Cochran, C.M. and Bianchi, C.P.: *The prediction of brain lithium concentrations from plasma or erythrocyte measures. J. Psychiat. Res.*, 10:1-7, 1973.
- Friedman, E. and Gershon, S.: *Effect of lithium on brain dopamine. Nature*, 243:520-521, 1973.
- Gerbino, L., Oleshansky, M. and Gershon, S.: *Clinical Use and Mode of Action of Lithium; in Psychopharmacology: A Generation of Progress. Ed. by M.A. Lipton, A. Dimascio and K.F. Killam, Raven Press, N.Y.*, pp. 1261-1275, 1978.
- Gershon, S. and Shopsin, B.: *Lithium, its role in psychiatric research and treatment. Plenum Press, N.Y.*, pp. 1-3, 1973.
- Grahame-Smith, D.G. and Green, A.R.: *The role of brain 5-hydroxytryptamine in the hyperactivity produced in rats by lithium and monoamine oxidase inhibition. Br. J. Pharmac.*, 52(1):19-26, 1974.
- Hendler, N.H.: *Lithium pharmacology and physiology. in Handbook of Psychopharmacology, Vol. 14, Affective Disorders, Drug Actions in Animals and Man, Ed. by L.L. Iversen, S.D. Iversen, S.H. Snyder, Plenum Press, N.Y.*, pp. 233-273, 1978.
- Hisayasu, G.H., Cohen, J.L. and Nelson, R.W.: *Determination of plasma and erythrocyte lithium*



- concentrations by atomic absorption spectrophotometry. *Clin. Chem.*, 23(1):41-45, 1977.
- Ho, A.K.S., 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. Eur. J. Pharmacol.*, 10:72-78, 1970.
- Hollister, L.E.: *Clinical use of psychotherapeutic drugs. Charles C. Thomas, N.Y.*, pp. 65-71, 1973.
- Iwata, H., Okamoto, H. and Kuramoto, I.: *Effect of lithium on serum tryptophan and brain serotonin in rats. Jap. J. Pharmacol.*, 24:235-240, 1974.
- Katz, R.I., Chase, T.N. and Kopin, I.J.: *Evoked release of norepinephrine and serotonin from brain slices: Inhibition by lithium. Science*, 162:466-467, 1968.
- Katz, R.I. and Kopin, I.J.: *Release of norepinephrine-<sup>3</sup>H and serotonin-<sup>3</sup>H evoked from brain slices by electrical-field stimulation-calcium dependency and the effects of lithium, ouabain and tetrodotoxin. Biochem. Pharmacol.*, 18:1935-1939, 1969.
- 李定均: *精神醫學*, 一潮閣, 서울: a. 185-192, b. 543-562, 1981.
- Knapp, S. and Mandell, A.J.: *Short- and long-term lithium administration: Effects on the brain's serotonergic biosynthetic systems. Science*, 180:645-646, 1973.
- Knapp, S. and Mandell, A.J.: *Effects of lithium chloride on parameters of Biosynthetic capacity for 5-hydroxytryptamine in rat brain. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 193(3):812-813, 1975.
- Kolb, L.C.: *Modern Clinical Psychiatry*, 9th ed., Saunders, N.Y., 384-386, 1977.
- Lee, C.R., Hill S.E., Dimitrakoudi, N., Jenner, F.A. and Pollitt, R.J.: *The relationship of plasma to erythrocyte lithium levels in patients taking lithium carbonate. Br. J. Psychiat.*, 127:586-598, 1975.
- Leonard, B.E.: *Changes in rat brain monoamine metabolism following the acute administration of lithium chloride in combination with antidepressant drugs. Arch. Int. Pharmacodyn.*, 215:202-207, 1975.
- Mandell, A.J. and Knapp, S.: *Adaptive regulation in central biogenic amine neurons: in Psychopharmacology: A generation of progress, Ed. by M.A. Lipton, DiMascio, A. and K.F. Killam, Raven Press, N.Y.*, 205-261, 1978.
- Mendels, J. and Frazer, A.: *Alterations in cell membrane activity in depression. Am. J. Psychiat.*, 131(11):1240-1246, 1974.
- Mendels, J., Frazer, A., Baron, J., Kukopulos, A., Reginaldi, D., Tondo, L. and Caliairi, B.: *Intra-erythrocyte lithium ion concentration and long-term maintenance treatment. Lancet*, 966, May 1, 1976.
- Messiha, F.S., Savage, C., Turek, I. and Hanlon, T.E.: *A Psychopharmacological study of catecholamines in affective disorders. J. Nerv. Ment. Dis.*, 158(5):338-346, 1974.
- Morrison, J.M., Prichard, H.D., Braude, M.C. and D'Aguiano, W.: *Plasma and brain lithium levels after lithium carbonate and lithium chloride administration by different routes in rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 137:889-892, 1971.
- Nelson, S.C., Herman, M.M., Bensch, K.G. and Barchas, J.D.: *Localization and quantitation of lithium in rat tissue following intraperitoneal injections of lithium chloride, II. Brain. J. Pharmac. Exp. Ther.*, 212(1):11-15, 1980.
- Nozu, T. and Furukawa, T.: *Effects of LiCl on NE and DA metabolism in rat brain. Folia Pharmacol. Jpn.*, 72:619-625, 1976.
- Olesen, O.V., Schou, M. and Thomsen, K.: *Administration of lithium to rats by different routes. Neuropsychobiology*, 2:134-138, 1976.
- Pandey, G.N., Dorus, E., Davis, J.M. and Tosteson, D.C.: *Li treatment in human RBC: Genetic and clinical aspect. Arch. Gen. Psychiat.*, 36:902-908, 1979.
- Perez-Cruet, J., Tagliamonte, A., Tagliamonte, P. and Gessa, G.L.: *Stimulation of serotonin synthesis by lithium. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 178(2):325-330, 1971.
- Poitou, P. and Bohoun, C.: *Catecholamine metabolism in the rat brain after short and long term lithium administration. J. Neurochem.*, 25:535-537, 1975.
- Sack, R.L. and De Fraites, E.: *Lithium and the treatment of mania: in psychopharmacology: From theory to practice, Ed. by J.D. Barchas et al., Oxford Univ. Press*, 208-215, 1977.
- Saratikov, A.S., Spiridonova, Z.I. and Alekseeva, L.P.: *Effect of lithium on the concentration of cate-*

- cholamines in the brains of rabbit and rats. *Bull. Exsp. Biol. Med.*, 79(2):55-57, 1975.
- Schildkraut, J.J. and Kety, S.: *Biogenic amines and emotion. Science*, 156(3771):21-30, 1967.
- Schildkraut, J.J., Schanberg, S.M., Breese, G.R. and Kopin, I.J.: *Norepinephrine metabolism and drugs used in the affective disorders: A possible mechanism of action. Am. J. Psychiat.*, 124(5):600-608, 1967.
- 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. Psychopharmacologia*, 14:135-141, 1969.
- Schildkraut, J.J.: *The effects of lithium on norepinephrine turnover and metabolism: Basic and clinical studies. J. Nerv. Ment. Dis.*, 158(5):348-360, 1974.
- Schubert, J.: *Effect of chronic lithium treatment on monoamine metabolism in rat brain. Psychopharmacologia*, 32:301-311, 1973.
- Segawa, T. and Nakano, M.: *Brain serotonin metabolism in lithium treated rats. Jpn. J. Pharmacol.*, 24:319-324, 1974.
- 徐維憲: *The effects of d-amphetamine on the brain 5-HT, 5-HIAA, MAO and the behavior of rat. Thesis*, 서울대학교, 1981.
- Shaw, J.P. and Ratcliffe, F.: *Effect of lithium on brain 5-hydroxytryptamine metabolism in mice. Arch. Int. Pharmacodyn.*, 222:116-124, 1976.
- Shopsin, B., Wilk, S., Sathananthan, G., Gershon, S. and Davis, K.: *Catecholamines and affective disorders revised: A critical assessment. J. Nerv. Ment. Dis.*, 158(5):369-383, 1974.
- Stern, D.N., Fieve, R. R. and Costa, E.: *The effect of lithium chloride administration on brain and heart norepinephrine turnover rates. Psychopharmacologia*, 14:315-322, 1969.
- 禹鍾仁, 朴贊雄, 李定均: *痙攣性 腦電氣衝擊이 白鼠腦의 NE, DA 및 Serotonin含量에 미치는 影響에 關한 研究. 서울醫大學術誌*, 21(2):122-132, 1980