

## Serotonina: amina de acción mixta en la aurícula aislada de Hamster

R. GONZÁLEZ ALVAREZ Y M. GARCÍA

*Lab. de Farmacología, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, e Instituto Superior de Ciencias Médicas, La Habana, Cuba*

*Recibido: 8 de abril de 1977*

*Recibido: 20 de julio de 1977*

**ABSTRACT.** 5-Hydroxytryptamine (Serotonin) produces a positive chronotropic effects in the isolated atrium of hamster. The characterization of this effect using previous reserpinization, propranolol, pargyline, 6-hydroxydopamine or the combination of some of these agents led us to point out that serotonin is an amine of mixed action in the isolated atrium of hamster. That is to say that its positive chronotropic effect has a direct component, which is obtained with low concentrations of this agonist and an indirect component through the release of endogenous noradrenaline from the sympathetic nervous terminals. The responsibility for this indirect component belongs to the highest concentrations of serotonin. Pargyline potentiates the indirect component of 5-HT, because when it inhibits intraneuronal monoamineoxidase (MAO) it avoids degradation of part of the noradrenaline to be liberated but does not potentiate the direct component. This is an evidence that cardiac MAO has little importance in the metabolism of Serotonin administrated exogenously.

**RESUMEN.** La 5-hidroxitriptamina (serotonina) produce un efecto cronotrópico positivo en la aurícula aislada de hamster. La caracterización de este efecto utilizando la reserpinización previa, el propranolol, la pargilina, la 6-hidroxidopamina o la combinación de algunos de estos agentes nos permite concluir que la serotonina es una amina de acción mixta en la aurícula aislada de hamster, es decir, su efecto cronotrópico positivo tiene un componente directo, el cual se obtiene con concentraciones bajas del agonista y un componente indirecto a través de la liberación de noradrenalina endógena de las terminaciones nerviosas simpáticas y del cual son responsables las concentraciones más altas de la serotonina. La pargilina potencia el componente indirecto de la 5-HT, ya que al inhibir la MAO intraneuronal impide la degradación de parte de la noradrenalina que va a ser liberada, pero no potencia

el componente directo, lo que evidencia que la MAO cardíaca es de poca importancia en el metabolismo de la serotonina administrada exógenamente.

## INTRODUCCION

Los efectos de la 5-HT (serotonina) sobre la contractilidad y frecuencia del corazón de mamíferos ha recibido poca atención y los datos en la literatura son escasos (*Benfey y cols., 1974*). En las respuestas cardíacas a la 5-HT en el perro, gato, cobayo, conejo y rata han sido detectadas variaciones y diferencias entre las especies (*Schneider y Yonkman, 1954; Trendelenburg, 1960; Benfey y cols., 1974*).

Los mecanismos por los cuales la serotonina ejerce la acción cronotropa e inotropa positiva mantenida son muy complejos y todavía no completamente dilucidados. Trendelenburg, (1960) estudió el mecanismo de acción de la serotonina en las aurículas aisladas de 3 especies: gato, conejo y cobayo encontrando diferencias marcadas acorde a la especie. En la aurícula de gato la 5-HT tenía un efecto estimulante directo ya que era bloqueado por LSD pero no era impedido o disminuido dicho efecto agonista en aurículas de gatos previamente reserpinizados o tratados con un bloqueador de los receptores beta, el dicloroisoproterenol; en la aurícula de conejo el pretratamiento con reserpina abolió el efecto inotrope y cronotrope positivo de la serotonina, que en esta especie parece actuar sobre algún tejido nervioso, siendo su acción estimulante el resultado de la liberación de noradrenalina.

En la aurícula de cobayo, Trendelenburg encontró que el efecto de la 5-HT no es completamente indirecto ya que persistió después del tratamiento con reserpina y con dicloroisoproterenol, pero tampoco es puramente directo ya que el LSD falló en abolir la respuesta al agonista, lo que recuerda lo encontrado en el íleon de cobayo donde la serotonina tiene una acción mixta (*Gaddum y Picarelli, 1957*).

En el presente trabajo nos proponemos esclarecer si la serotonina es una amina de acción directa, indirecta o mixta en la aurícula aislada de hamster, es decir, si su efecto cronotrope positivo es mediado total o parcialmente o no, a través de la liberación de noradrenalina endógena.

## MATERIALES Y METODOS

Se utilizó la técnica de la aurícula aislada de hamster en las condiciones experimentales descritas en un trabajo previo (*González y García, 1977*).

Las contracciones espontáneas de la preparación fueron registradas mediante el empleo de transductores fuerza-desplazamiento modelo SB-1T acoplados a un polígrafo de 4 canales, Nihon-Kohden. Se aplicó medio gramo de tensión inicial a las aurículas. Después de 15 minutos, se lavó una vez la preparación y se esperaron otros 15 minutos antes de comenzar el ensayo. Se obtuvieron curvas acumulativas dosis-respuesta para la serotonina y la tiramina siguiendo el procedimiento utilizado por Van Rossum, (1963) para el incremento sucesivo y progresivo por un factor de 3, de las concentraciones de la droga en el baño. El volumen de cada dosis nunca excedió de 0.1 ml, adicionándose en intervalo de 3 minutos que corresponde con el tiempo en que se alcanza con cada dosis la respuesta máxima. El parámetro que se evalúa es el incremento en el cronotropismo, el cual se registra durante el tercer minuto de haber añadido cada dosis. El propranolol,  $1.6 \times 10^{-7}$  M, se añadió al baño de órgano 15 minutos antes de iniciar las curvas. La pargilina,  $1.6 \times 10^{-4}$  M se añadió 20 minutos antes. La reserpina fue administrada a una dosis de 5 mg/kg de peso por vía intramuscular, 18 a 24 horas antes de los experimentos y la 6-hidroxidopamina se administró de 18 a 24 horas antes del experimento a una dosis de 100 mg/kg de peso por vía intraperitoneal.

Para la expresión de los resultados se colocaron en el eje de las abscisas los logaritmos de las concentraciones molares de los agonistas y en el eje de las ordenadas los incrementos absolutos en latidos con respecto a la frecuencia basal obtenidos con cada dosis del agonista. Cada punto de la curva es la expresión generalmente de las medias de 5 a 8 aurículas y se expresan con sus correspondientes errores standard.

En algunos grupos para los puntos de las curvas se trazaron las rectas de regresión y se compararon las pendientes de ambas curvas y las respuestas máximas obtenidas utilizando el test de la "t" de student.

En aquellos grupos donde se obtienen curvas sigmoideas, se realizó la comparación entre sí de los datos, por parejas, mediante el test de la "t", para cada una de las dosis utilizadas.

Las diluciones de las drogas se hicieron en agua deionizada. En el caso de la 6-hidroxidopamina la droga se disolvió en agua deionizada fría que contenía ClNa y ácido ascórbico al 1%, burbujeándose esta solución con nitrógeno durante varios minutos inmediatamente antes de la adición de la droga con el fin de impedir la oxidación de la 6-OH-DA.

Las concentraciones de las drogas se expresan en sus concentraciones molares y/o en microgramos por mililitro de las sales correspondientes. Se utilizaron: sulfato de creatina y serotonina, reserpina, clorhidrato de propranolol, clorhidrato de pargilina, bromidrato de 6-hidroxidopamina, y clorhidrato de tiramina.

## RESULTADOS

### *Curvas acumulativas dosis-respuesta a la serotonina en la aurícula aislada de hamster.*

La serotonina induce un efecto cronotrope positivo dependiente de la concentración, el cual alcanza un máximo con  $2.5 \times 10^{-4}$  M de la droga.

El pretratamiento con reserpina (5 mg/kg i.m. de 18 a 24 horas antes), que suprime el efecto de la tiramina en la preparación (González y García, 1973) deprime al nivel de las concentraciones mayores la curva acumulativa dosis-respuesta de la serotonina (Fig. 1). Hasta la concentración de  $2.5 \times 10^{-5}$  M de 5-HT las diferencias no fueron significativas entre el grupo control y el pretratado con reserpina, pero a las concentraciones mayores las diferencias sí fueron significativas ( $p < 0.001$ ).

En la Fig. 2 se observa como  $1.66 \times 10^{-7}$  M de propranolol adicionado al baño modifica significativamente ( $p < 0.001$ ) la pendiente y la respuesta máxima de la curva de 5-HT, con respecto a la curva del grupo control.

En la Fig. 3 se evidencia como el pretratamiento de la preparación con pargilina ( $1.6 \times 10^{-4}$  M) desplazó a la izquierda la curva acumulativa dosis-respuesta de la tiramina, es decir, potenció el efecto cronotrope positivo de esa amina de acción indirecta. Las diferencias en las pendientes y a la concentración más alta alcanzada ( $5.7 \times 10^{-6}$  M) fueron significativas ( $p < 0.05$ ).

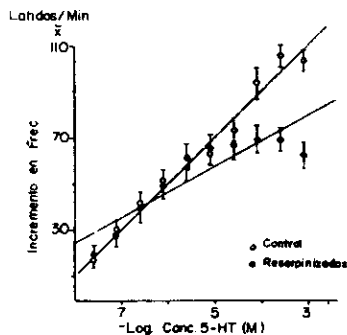


Fig. 1

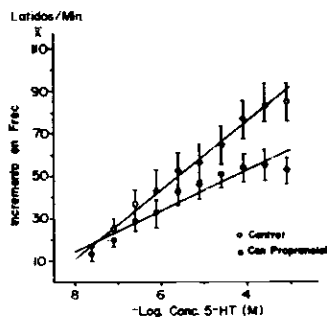


Fig. 2

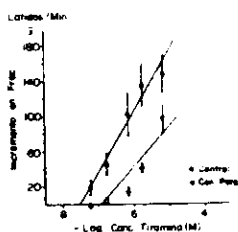


Fig. 3

Fig. 1. Efecto del pretratamiento con reserpina en la curva dosis-respuesta a la 5-HT en la aurícula aislada de hamster con latidos espontáneos. La reserpina, 5 mg/kg, fue administrada i.m. de 18 a 24 horas antes del experimento;  $n_1 = 6$ ,  $n_2 = 6$ ;  $\bar{X}_1 = 140 \pm 6$  y  $\bar{X}_2 = 142 \pm 8$  (véase el texto).

Fig. 2. Efecto del propranolol en la curva acumulativa dosis-respuesta a la 5-HT en la aurícula aislada de hamster con latidos espontáneos. El propranolol,  $1,66 \times 10^{-7}$  M fue añadido al baño de órgano 15 minutos antes de iniciar la curva;  $n_1 = 7$ ,  $n_2 = 7$ ;  $\bar{X}_1 = 151 \pm 7$  y  $\bar{X}_2 = 151 \pm 6$  (véase el texto).

Fig. 3. Efecto de la pargilina en la curva acumulativa dosis-respuesta a la tiramina en la aurícula aislada de hamster con latidos espontáneos. La pargilina,  $1,6 \times 10^{-4}$  M fue añadida al baño de órgano 20 minutos antes de iniciar la curva  $n_1 = 5$ ,  $n_2 = 5$ ;  $\bar{X}_1 = 109 \pm 5$  y  $\bar{X}_2 = 121 \pm 12$  (véase el texto).

El pretratamiento de la preparación con la misma concentración de pargilina potencia el efecto de la serotonina a partir de la concentración del agonista de  $2.5 \times 10^{-5}$  M (Fig. 4).

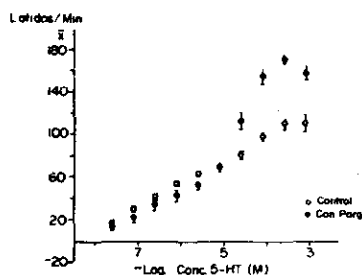


Fig. 4. Efecto de la pargilina en la curva dosis-respuesta a la 5-HT en la aurícula aislada de hamster con latidos espontáneos. La pargilina  $1.6 \times 10^{-4}$ M fue adicionada al baño de órgano 20 minutos antes de iniciar la curva  $n_1 = 6$ ,  $n_2 = 6$ ;  $\bar{X}_1 = 137 \pm 4$  y  $\bar{X}_2 = 138 \pm 5$  (véase el texto).

A niveles de concentración mayores que ésta, las diferencias fueron altamente significativas ( $p < 0.001$ ) entre las dosis correspondientes de la curva control y la del grupo pretratado con el inhibidor de la MAO, mientras que a las dosis por debajo de  $2.5 \times 10^{-5}$  M las diferencias no fueron significativas entre ambas curvas.

En la Fig. 5 se comparan las dosis de las curvas acumulativas de la serotonina, en un grupo de animales normales cuyas aurículas fueron pretratadas con pargilina y otro grupo de animales reserpinizados el día anterior y cuyas aurículas también se pretrataron con la misma concentración de dicho inhibidor de la MAO. En este caso se detecta una potenciación del efecto de la serotonina en presencia de pargilina, en el grupo no reserpinizado, a las concentraciones a partir de  $2.5 \times 10^{-5}$  M del agonista, siendo las diferencias altamente significativas ( $p < 0.001$ ) entre las dosis correspondientes de ambos grupos, mientras que a concentraciones de 5-HT por debajo de  $2.5 \times 10^{-5}$  M no hubo diferencias significativas entre ambas curvas.

En la Fig. 6 se comparan las dosis de las curvas acumulativas de la serotonina en un grupo de animales normales cuyas aurículas fueron

pretratadas con pargilina y otro grupo donde la preparación fue pretratada con pargilina más propranolol. Hasta la concentración de  $2.5 \times 10^{-6}$  M de 5-HT, las diferencias no fueron significativas entre las dosis correspondientes del agonista, pero a partir de  $7.5 \times 10^{-6}$  M ( $p < 0.05$ ) y especialmente de  $2.5 \times 10^{-5}$  M las diferencias fueron altamente significativas ( $p < 0.001$ ).

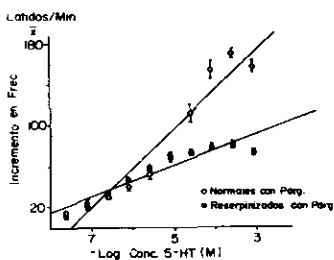


Fig. 5

Fig. 5. Efecto de la pargilina en las curvas dosis-respuesta a la 5-HT en las aurículas de hamster normales y previamente reserpinizados. La reserpina, 5 mg/kg fue administrada i.m., 18 a 24 horas antes del experimento. La pargilina,  $1.6 \times 10^{-4}$  M fue adicionada al baño de órgano 20 minutos antes de iniciar las curvas  $n_1 = 6$ ,  $n_2 = 6$ ;  $\bar{X}_1 = 137 \pm 4$  y  $\bar{X}_2 = 123 \pm 6$  (ver el texto).

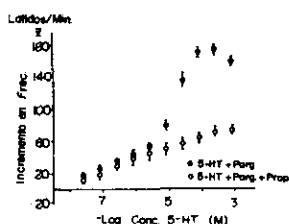


Fig. 6

Fig. 6. Efecto del pretratamiento combinado de pargilina más propranolol en las curvas dosis-respuesta a la 5-HT en la aurícula aislada de hamster con latidos espontáneos. La pargilina,  $1.6 \times 10^{-4}$  M fue agregada al baño de órgano 20 minutos antes de iniciar las curvas, el propranolol,  $1.66 \times 10^{-7}$  M fue añadido al baño de órgano 15 minutos antes de iniciar la curva  $n_1 = 5$ ,  $n_2 = 5$ ;  $\bar{X}_1 = 141 \pm 141 \pm 7$  y  $\bar{X}_2 = 146 \pm 7$  (ver texto).

En la Fig. 7 se comparan las curvas acumulativas dosis-respuesta de 5-HT en las aurículas de dos grupos de animales previamente reserpinizados, en uno de los cuales las aurículas fueron pretratadas con pargilina, mientras el otro grupo no.

En este caso no se detectó potenciación del efecto de la serotonina por la pargilina a ninguno de los niveles de dosis utilizados.

En la Fig. 8 se observa como en dos grupos de animales pretratados con 6-hidroxidopamina, en uno de los cuales las aurículas se incuban a su vez con pargilina, no existen diferencias significativas en las pendientes ni en las respuestas máximas de las curvas acumulativas de la 5-HT, entre el grupo no pretratado y el que sí lo es con el inhibidor de la MAO.

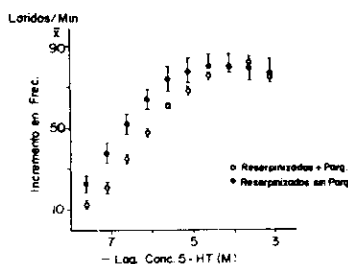


Fig. 7

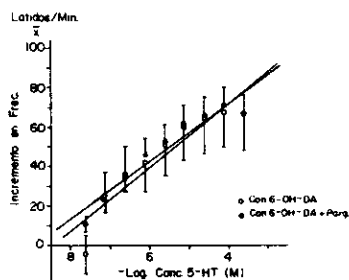


Fig. 8

Fig. 7. Efecto de la pargilina en las curvas dosis-respuesta a la 5-HT en las aurículas de hamster previamente reserpinizadas. La reserpina, 5 mg/kg fue administrada i.m., 18 a 24 horas antes del experimento. La pargilina  $1.6 \times 10^{-4}$  M fue añadida al baño de órgano 20 minutos antes de iniciar la curva  $n_1 = 6$ ,  $n_2 = 6$ ;  $\bar{X}_1 = 123 \pm 6$  y  $\bar{X}_2 = 121 \pm 8$  (ver texto).

Fig. 8. Efecto del pretratamiento combinado de 6-hidroxidopamina más pargilina en las curvas dosis-respuesta a la 5-HT en la aurícula aislada de hamster con latidos espontáneos. La 6-OH-DA, 100 mg/kg fue administrada i.p. de 18 a 24 horas antes del experimento. La pargilina,  $1.6 \times 10^{-4}$  M se agregó al baño de órgano 20 minutos antes de iniciar la curva;  $n_1 = 5$ ,  $n_2 = 5$ ;  $\bar{X}_1 = 125 \pm 14$  y  $\bar{X}_2 = 138 \pm 16$  (ver texto).

En la Fig. 9 se muestra como la administración el día anterior a los animales de 100 mg/kg de peso de 6-hidroxidopamina por vía intraperitoneal, modifica significativamente la curva acumulativa de 5-HT. Las pendientes de ambas curvas así como sus respuestas máximas difirieron significativamente ( $p < 0.001$ ).

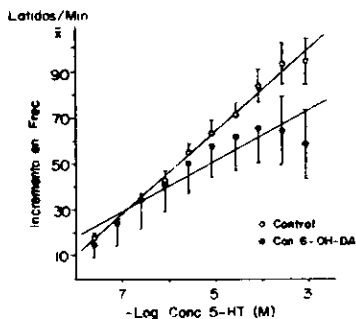


Fig. 9. Efecto del pretratamiento con 6-hidroxidopamina en las curvas acumulativas dosis-respuesta a la 5-HT. La 6-hidroxidopamina, 100 mg/kg se administró i.p. de 18 a 24 horas antes del experimento;  $n_1 = 6$ ,  $n_2 = 6$ ;  $\bar{X}_1 = 132 \pm 10$  y  $\bar{X}_2 = 125 \pm 11$  (ver texto).

## DISCUSION

Si bien la reserpinización previa fue utilizada en la pasada década, como el principal medio para esclarecer si una droga tiene un componente indirecto en su acción, es decir, si libera o no catecolaminas, este método presenta limitaciones. Benfey, (1974) encontró que la administración de reserpina, 5 mg/kg, 24 horas antes del experimento no modificó el efecto inotrópico positivo de la serotonina en la aurícula aislada de rata estimulada eléctricamente, lo que contrastaba con el pretratamiento con 6-OH-DA que sí redujo el efecto inotrópico de la serotonina. Resultado similar obtuvieron Luchelli-Fortis y Langer, (1974) con la fenilefrina en la aurícula aislada de cobayo con latidos espontáneos, llegando estos investigadores a la conclusión de que el fallo del pretratamiento con reserpina en modificar la respuesta a las aminas simpaticomiméticas, no excluyen la posibilidad de que la amina pueda liberar noradrenalina endógena.

A esto podemos agregar las limitaciones que presenta la reserpina por producir lesiones ultraestructurales y funcionales en el corazón, no relacionadas a su acción sobre los mecanismos adrenérgicos (Schwartz y Lee, 1960; Zaimis, 1961; Wilcken y cols., 1967; Sur y cols., 1968; Iwayama y cols., 1973) así como el hecho de haberse identificado por técnicas histoquímicas fluorescentes y microscopia electrónica un pequeño, pero fi-

siológicamente importante almacén de noradrenalina el cual permanece o es resistente después del tratamiento con reserpina (*Van Orden y cols., 1974*), aspectos estos que puedan complicar la interpretación de los resultados.

En cuanto al uso del propranolol con el mismo fin, aunque esta droga tiene reportada acción anestésica local (*Morales Aguilera y Vaughan Williams, 1965*), la concentración por nosotros utilizada es adecuada para el efecto beta bloqueador y carece de acciones anestésicas locales o antagonistas inespecíficas (*Langer, 1975*, comunicación personal). Sin embargo, el hecho de que se hallan aportado recientemente (*Schechter y Weinstein, 1974*) elementos de que inhibe competitivamente la acción de la serotonina, lo cual sugeriría la interacción de dicha droga con receptores serotoninicos, determina en igual forma que la reserpina, que los resultados obtenidos con el uso del propranolol (Fig. 2) no puedan ser tomados como conclusión definitiva de la existencia de un componente indirecto en la acción del agonista.

El resultado obtenido con pargilina (Fig. 4) donde se encuentra que esta droga potencia la acción de la serotonina en la aurícula aislada, puede tener dos explicaciones: una de ellas, es que la pargilina está potenciando un efecto indirecto de la serotonina, lo cual estaría en relación con los hechos reportados (*Smith, 1966; Luchelli-Fortis y Langer, 1974*) de que una gran parte de la noradrenalina liberada por aminas con componentes indirectos en su acción, abandona las terminaciones nerviosas en la forma de metabolitos inactivos al ser degradada por la MAO intraneuronal, efecto éste que es impedido por los inhibidores de dicha enzima (en nuestro caso la pargilina), traduciéndose esto en una mayor cantidad del transmisor intacto y por ende en una potenciación del efecto indirecto.

La segunda explicación del efecto potencializador de la pargilina con respecto al efecto de la serotonina podríamos encontrarlo en una potenciación del efecto directo de dicho agonista por la pargilina si tenemos en cuenta que la serotonina es sustrato de la MAO (*Berkowitz y cols., 1974*) lo cual se traduciría en una mayor concentración disponible del agonista en el órgano efector al estar inhibida la enzima metabolizadora. Una tercera posibilidad es una combinación de ambos efectos.

Nuestros resultados de las Figs. 5, 6 y 7, donde se usó en forma combinada la pargilina con el propranolol y la reserpinización previa, eviden-

cion que en nuestro trabajo la primera explicación es válida y que el efecto de la pargilina con respecto a la serotonina se debe fundamentalmente a una potenciación del efecto indirecto de dicha amina y no de su efecto directo.

Estos resultados están acordes con los obtenidos por Pluchino, (1972) en la membrana nictitante aislada de gato, donde encontró que el pretratamiento con pargilina no afectaba las respuestas de la serotonina en el músculo denervado así como tampoco cuando se usaban en el músculo normal bajas concentraciones de dicha indolamina, pero sí desplazaba las curvas acumulativas de la 5-HT a la izquierda cuando se utilizaban aquellas concentraciones mayores del agonista que producían efectos indirectos.

La inhibición de la MAO por la pargilina no altera la sensibilidad del corazón de cobayo a la noradrenalina exógena, una amina de acción directa en el corazón (Smith, 1966). Resultados similares se han obtenido en la presión arterial y la membrana nictitante de gato, después de la administración de iproniazida (Griesemer y cols., 1953; Burn y cols., 1954; Kamijo y cols., 1956). Esas observaciones apoyan el planteamiento de que la MAO intraneuronal es de poca importancia en el metabolismo de las catecolaminas administradas exógenamente lo cual, acorde a nuestros resultados, es también aplicable a la serotonina.

El incremento en la respuesta a la tiramina después del pretratamiento con pargilina (Fig. 3) se ha demostrado en la aurícula aislada de cobayo (Smith, 1966) que es debida en parte a una disminución de la degradación de esta amina, lo cual se traduce en más noradrenalina liberada de los sitios de almacenaje intraneuronal y también es debido en parte considerable a menor degradación de la noradrenalina liberada intraneuro-nalmente.

Sin lugar a dudas, el uso de la 6-hidroxidopamina (Fig. 8) constituye el más valioso y convincente medio para dilucidar la posible existencia de un componente indirecto en la acción de un agonista. Esta droga tiene la característica de que degenera selectivamente las terminaciones nerviosas adrenérgicas, produciendo una depleción casi total de la noradrenalina endógena, sin inducir alteraciones en las demás estructuras tisulares (Tranzer y Thoenen, 1968; Cantin y cols., 1973), lo cual constituye una gran ventaja de esta droga con relación a la reserpina. En conclusión, en nuestro trabajo los cuatro criterios utilizados: la reserpinización

previa, el propranolol, la pargilina, el pretratamiento con 6-hidroxdopamina o la combinación de ellos, demuestran que la serotonina es una amina de acción mixta en la aurícula aislada de hamster, ya que parte de su acción la ejerce a través de la liberación de noradrenalina endógena.

### CONCLUSIONES

1. La 5-hidroxitriptamina (serotonina) es una amina de acción mixta en la aurícula aislada de hamster, es decir, su efecto cronotrope positivo tiene un componente directo, el cual se obtiene con concentraciones bajas del agonista y al que le corresponde de un 60 a un 70% de la respuesta y un componente indirecto, a través de la liberación de noradrenalina endógena de las terminaciones nerviosas simpáticas. De este componente indirecto son responsables, las concentraciones más altas de la curva acumulativa de dicho agonista correspondiéndole al mismo alrededor de un 30% de la respuesta cronotropa positiva máxima alcanzada.
2. La pargilina no potencia el componente directo pero sí el componente indirecto de la acción de la serotonina, ya que al inhibir la MAO intraneuronal, impide la degradación de parte de la noradrenalina que va a ser liberada.
3. Nuestros resultados experimentales ponen de manifiesto que al igual que para la noradrenalina exógena en la aurícula aislada de cobayo (*Smith, 1966*) la MAO cardíaca es de poca importancia en el metabolismo de la serotonina administrada exógenamente.

### REFERENCIAS

- BENFEY B. G., COHEN J., KUNOS G. AND VERMES-KUNOS I. Dissociation of 5-hydroxytryptamine effects on myocardial contractility and cyclic AMP accumulation. *Br. J. Pharmacol.* 50, 581, 1974.
- BERKOWITZ B. A., LEE C. H. AND SPECTOR S. Disposition of serotonin in the rat blood vessels and heart. *Clin. and Exp. Pharmacol. Physiol.* 1, 397, 1974.
- BURN J. H., PHILPOT F. J. AND TRENDELENBURG U. Effect of denervation on enzymes in iris and blood vessels. *Brit. J. Pharmacol.* 9, 423, 1954.
- CANTIN M., VAILLEUX R. AND HUET M. Electron and fluorescence microscopy of the hamster atrium after administration of 6-hydroxydopamine. *Experientia* 29, 582, 1973.

- GADDUM J. H. AND PICARELLI Z. P. Two kinds of tryptamine receptor. *Brit. J. Pharmacol.* 12, 323, 1957.
- GONZÁLEZ R. GARCÍA M. Sobre el mecanismo de acción de la serotonina en la aurícula aislada de hamster. Trabajo presentado en el IV Seminario Científico del Cenic, 1973.
- GONZÁLEZ R. Y GARCÍA M. Receptores serotoninicos en la aurícula aislada de hamster. *Revista Cubana de Farmacia (en publicación)*
- GRIESEMER E. G., BARSKY J., DRAGSTEDT C. A., WELLS J. A. AND ZELLER E. A. Potentiating effect of iproniazid on the pharmacological actions of sympathomimetic amines. *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.* 84, 699, 1953.
- IWAYAMA T., FLEMING W. W. AND BURNSTOCK G. Ultrastructure of mitochondria in atrial muscle associated with depression and supersensitivity produced by reserpine. *J. Pharmacol., exp. Ther.* 184, 95, 1973.
- KAMIJO K., KOELLE G. B. AND WAGNER H. H. Modification of the effects of sympathomimetic amines and of adrenergic nerve stimulation by 1-isonicotinyl —2— isopropylhydrazine (IIN) and isonicotinic acid hydrazide (INH). *J. Pharmacol.* 117, 213, 1956.
- LUCHELLI-FORTIS M. A. AND LANGER S. Z. Reserpine induced depletion of the norepinephrine stores: Is it a reliable criterion of the classification of action of synphathomimetic amines. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 188, 640, 1974.
- MORALES-AGUILERA A. AND WILLIAMS E. M. V. The effects on cardiac muscle of beta-receptor antagonists in relation to their activity as local anesthetics. *Brit. J. Pharmacol.* 24, 332, 1965.
- PLUCHINO S. Direct and indirect effects of 5-hydroxytryptamine and tyramine on cat smooth muscle. *Naunyn-Schmildeberg's Arch. Pharmacol.* 272, 189, 1972.
- SCHECHTER Y. AND WINSTOCK M. Beta adrenoceptor blocking agents and responses to adrenaline and 5-hydroxytryptamine in rat isolated stomach and uterus. *Brit. J. Pharmacol.* 52, 283, 1974.
- SCHENEIDER J. A. AND YONKMAN F. F. Species differences in the respiratory and cardiovascular response to serotonin (5-hydroxytryptamine). *J. Pharmacol. exp. Ther.* 111, 84, 1954.
- SCHWARTZ A. AND LEE K. S. Effect of reserpine on heart mitochondria. *Nature (London)* 188, 948, 1960.
- SMITH CH. B. The role of monoamine oxidase in the intraneuronal metabolism of norapinephrine released by indirectly-acting sympathomimetic amines or by adrenergic nerve stimulation. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 151, 207, 1966.
- SUN S. C., SOHAL R. S., COLCOLOUGH H. L. AND BURCH G. E. Histochemical and electron microscopic studies of the effects of reserpine on the heart muscle of mice. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 161, 210, 1968.

- TRANZER J. P. AND THOENEN H. An electron microscopic study of selective acute degeneration of sympathetic nerve terminals after administration of 6-hydroxydopamine. *Experientia* 24, 155, 1968.
- TRENDELENBURG U. The action of histamine and 5-hydroxytryptamine on isolated mammalian atria. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 130, 450, 1960.
- VAN ORDEN L. S., SCHAEFER J. M., ANTONACCIO M. J. AND SMITH CH. B. Fine structural identification of a reserpine-resistant norepinephrine store in adrenergic nerve terminals in guinea-pig atria. *J. Pharmacol. exp. Ther* 188, 668, 1974.
- VAN ROSSUM J. M. Cumulative dose-response curves II. Technique for the marking of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters. *Arch int. Pharmacodyn.* 143, 299, 1963.
- WILCKEN D. E. L., BRENDER D., MACDONALD G. J., SHOREY C. D. AND HINTERBARGER H. Effect of reserpine on the structure heart mitochondria and the relation to catecholamine depletion. Supplement III. to *Circulation Research*. XX y XXI, 203, 1967.
- ZAIMIS E. Reserpine induced circulatory failure, *Nature* (London), 192, 521, 1961.