

Haloperidol 이 심혈관계에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 약리학교실

(지도 洪 思 爽 교수)

安 英 秀

=Abstract=

Experimental Studies on the Cardiovascular Effects of Haloperidol in Cat and Rabbit

Young Soo Ahn, M.D.

*Department of Pharmacology, Yonsei University College of Medicine
Seoul, Korea*

(Directed by Professor, Sa Suk Hong)

Haloperidol, a butyrophenone, was synthesized by Janssen and introduced for the treatment of psychosis. Although structurally different from the phenothiazines, the butyrophenones share many of their pharmacological properties, such as inhibition of conditioned avoidance response, blocking effect of amphetamine reaction, producing catalepsy, antishock effect and protection against the lethal effects of catecholamines.

Chlorpromazine can lower the arterial blood pressure through its adrenergic blocking activity, its direct effect in relaxing vascular smooth muscle, its direct effect in depressing the myocardium and its action in a complex manner on the central nervous system. In the case of haloperidol, however, was not clarified the mechanism of lowering the blood pressure.

The present paper describes the effects of haloperidol on cardiovascular system to investigate the mechanisms of its actions on the arterial blood pressure. The results are followings;

1. In anesthetized cats, intravenous administration of haloperidol and chlorpromazine in the dose of 0.1mg/kg produced a slight decrease in the blood pressure, which followed by complete recovery within 30~60 minutes. In the dose of 3mg/kg, however, both produced an abrupt and marked decrease of the blood pressure, which followed by delayed recovery.

2. Haloperidol in the dose ranges of 0.1mg to 3.0mg/kg tended to produce the heart rate slowing in the cats, while chlorpromazine has no effect on the rate.

3. Following administration of haloperidol or chlorpromazine, epinephrine reversal in the arterial blood pressure was observed in the cat, however the responses of norepinephrine and acetylcholine were little affected.

4. In the isolated rabbit atrium the contractility was depressed by haloperidol in the doses over 0.5mg per 100ml, but the rate was not affected. In contrast, the epinephrine-induced contractility was not depressed after haloperidol treatment. However, the increased rate of atrium by epinephrine was partially blocked after haloperidol.

* 본 논문은 1974년도 연세대학교 의과대학 유한연구비 YH-14의 일부보조로 이루어졌음.

본 실험에 사용한 Haloperidol은 Belgium의 Janssen Pharmaceutica에서 제공한 것임. (Haloperidol-R 1625)

5. In the isolated rabbit aortic strip, epinephrine-induced contraction was blocked by haloperidol.

With the above results, it may be concluded that the hypotensive effect of haloperidol was largely due to α -adrenergic blocking properties and the direct effect in depressing the myocardium as well as its action on central nervous system.

I. 서 론

Janssen(1959;1967)은 haloperidol을 개발하고 그 약리작용을 다각도로 규명하였으며 현금 이와같은 butyrophenone 계 물질은 우수한 신경정신안정제로 널리 사용되고 있다. Haloperidol의 화학구조는 판이하나 작용은 먼저 소개된 chlorpromazine과 비슷하여 조건회피반응 및 amphetamine 반응의 봉쇄, catalepsy 유발, shock에 의한 사망을 감소, catecholamine 치사를 감소효과등이 있음이 보고되어 있다(DiMascio, 1972).

1961년 Janssen이 haloperidol의 α -adrenergic receptor 봉쇄효과를 발표한 이래 중추 및 말초 dopamine receptor 봉쇄작용이 보고되었으며(van Rossum, 1966; Yeh 등, 1969; Andén 등, 1971; Schuelke 등, 1971), Ahlenius 및 Engel(1971)은 haloperidol이 중추 catecholamine receptor를 봉쇄하여 negative feedback기전으로 catecholamine turnover가 증가한다고 하며, haloperidol과 chlorpromazine은 뇌간에서 norepinephrine의 cyclic-adenosine monophosphate 증가작용을 억제(Palmer 등, 1971)시키며 중추 교감신경 봉쇄작용(Consroe 및 White, 1972)도 있다고 하고, 최근 Kim 및 Hassler(1975)는 haloperidol이 뇌의 기저핵 특히 선조체(striatum) 및 흑질(substantia nigra)의 gamma-amino butyric acid(GABA)합량을 현저히 저하시키지만 그 합성 혹은 분해에 관한 효소 즉 L-glutamate decarboxylase, L-glutamate- γ -aminobutyrate transaminase활성에는 영향없다고 주장하는등 중추신경에 대한 작용은 많은 학자들이 추구하고 있다.

한편 Chiba 등(1973)은 dopamine과 norepinephrine의 sino-atrial node 주입으로 인한 심박수 증가효과가 haloperidol 전처리로 봉쇄되고 또한 심박수 감소를 유발한다고 발표하였다. 그러나 Ban(1969)은 haloperidol은 자율신경계에 대한 작용이 없다고 하며 Andén 등(1970)에 의하면 dopamine receptor 및 norepinephrine receptor 봉쇄작용에 있어 chlorpromazine은 비슷하지만 haloperidol은 dopamine receptor 봉쇄작용이 특히 현저하고 norepinephrine receptor 봉

쇄작용은 미약하다고 지적하였다.

Haloperidol의 임상적용에 있어서도 chlorpromazine과 마찬가지로 혈압하강이 문제시되며 chlorpromazine의 이러한 기전에 대하여서는 비교적 상세히 밝혀져 있으나 haloperidol에 있어서는 아직도 미흡한바 많고 특히 중추 amine receptor에 대한 작용에 비하여 말초장기에 대한 작용 및 혈압에 미치는 영향에 대한 연결은 명확하지 않다.

이에 저자는 주로 심혈관에 대한 haloperidol의 영향과 epinephrine과의 상호관계를 추구하고 혈압저하의 기전을 규명하고자 본 연구에 착수하였다.

II. 실험재료 및 방법

A. 혈압에 대한 실험

실험동물은 체중 3kg 내외의 고양이를 암수 구별없이 사용하고 secobarbital(30mg/kg)마취하에 고동맥과 고정맥을 분리하여 고정맥으로 polyethylene tube를 삽입하여 실험약물을 주입하였으며 혈압은 고동맥에서 U-자 수는 manometer를 이용하여 kymograph 상에 묘사하였다.

Haloperidol 및 chlorpromazine을 0.1, 0.5, 1.0 및 3.0mg/kg를 주입하여 주입직후, 15분, 30분, 60분 및 90분에 혈압과 심박수를 측정하고 그후 epinephrine, norepinephrine 및 acetylcholine을 주입하여 각 혈압변동을 기록하였다. Haloperidol은 0.1M citric acid에 10mg/ml의 농도로 녹인후 saline에 희석하여 사용하고 대조군은 동량의 0.1M citric acid를 사용하였다. Chlorpromazine은 saline에 녹여 사용하고 대조군은 동량의 saline을 사용하였다.

B. 척출 심방에 대한 실험

실험동물은 체중 2kg 내외의 토끼를 사용하여 이각 정맥에 공기주입으로 도살한후 즉시 심장을 척출하고 심방을 심실에서 분리 절단한 다음 일단은 Tyrode액을 함유한 muscle chamber내에 고정시키고 37°C로 일정하게 보온시키면서 지속적으로 산소를 공급하였다. 다른 일단은 force displacement transducer를 통해

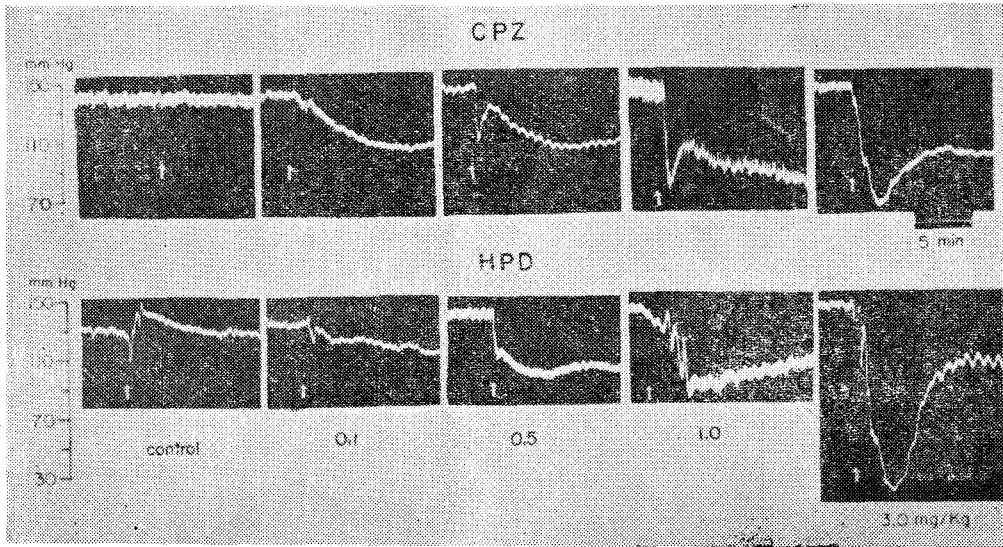


Fig. 1. Effect of chlorpromazine or haloperidol alone on blood pressure in anesthetized cats.
 CPZ: chlorpromazine
 HPD: haloperidol

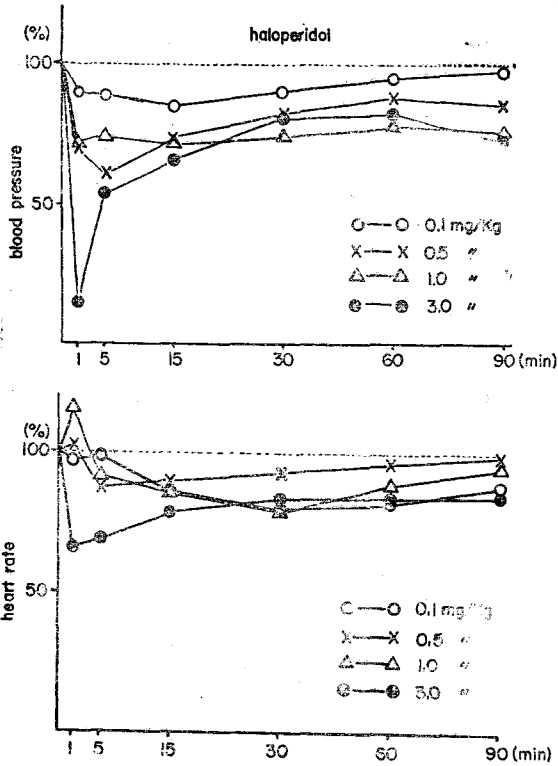


Fig. 2. Percent changes in blood pressure and heart rate following the administration of haloperidol in anesthetized cats.

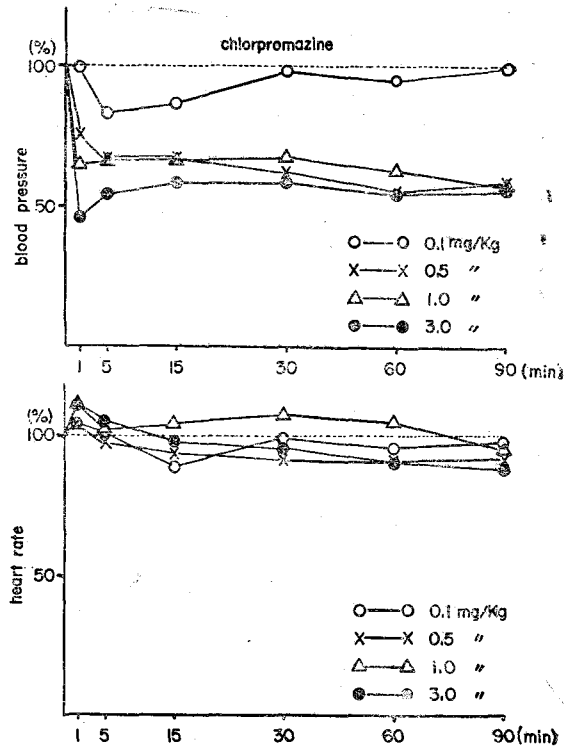


Fig. 3. Percent changes in blood pressure and heart rate following the administration of chlorpromazine in anesthetized cats.

Grass 계 polygraph (model 7)에 연결하여 수축곡선을 묘사하였으며 수축 곡선이 일정해진 후 각종 약물을 적용하고 변화를 관찰하였다.

C. 척추 동맥절편에 대한 실험

토끼의 하행 흉부대동맥을 도살즉시 척출하여 37°C로 보온된 Tyrode액내에서 Furchgott 및 Bhadrakom 방법(1953)으로 절편을 만들었다. 즉 너비(幅) 2mm, 길이 2~3cm의 절편을 만들어 척출심장실험과 동일한 방법으로 수축곡선을 묘사하였다 0.5gm의 tension이 변화없이 지속될 수 있도록 1~2시간을 기다려 일정하게된 후 각종 약물을 적용하여 수축곡선의 변화를 관찰하였다.

Ⅲ. 실험 성적

A. 고양이 혈압에 대한 haloperidol 및 chlorpromazine의 영향

Haloperidol 및 chlorpromazine은 주입량(0.1~3.0 mg/kg)에 따라 초기 혈압하강이 심하여지고 특히 haloperidol 대량주입(3mg/kg)에서는 85.5%의 급격한 혈압하강이 초래되었다(Fig. 1). Haloperidol 및 chlorpromazine의 초기 혈압하강은 소량주입(0.1 mg/kg)에 있어서는 모두 30~60분후에 완전 회복되었으나 중등량 및 대량주입(0.5~3.0mg/kg)에서 haloperidol은 90분후에 14~27%의 혈압하강으로 초기 혈압하강에서 상당한 회복을 보임에 반하여 chlorpromazine은 90분까지도 43%내외의 하강을 계속 나타내어 회복을 볼 수 없었다(Fig. 2, 3).

Saline 및 0.1 M citric acid를 주입한 대조군의 혈압은 별변동이 없었다.

B. 고양이 심박수에 대한 haloperidol 및 chlorpromazine의 영향

Chlorpromazine은 고양이 심박수에 대하여는 별 영향없었으나 haloperidol은 전반적으로 심박수 감소경향을 나타냈고 특히 대량(3.0mg/kg)주입 직후 34%의 심박수 감소를 나타냈다(Fig. 2, 3).

C. Epinephrine, norepinephrine 및 acetylcholine 등의 혈압반응에 대한 haloperidol 및 chlorpromazine의 영향

Haloperidol 주입후 90분이 경과한 다음 epinephrine

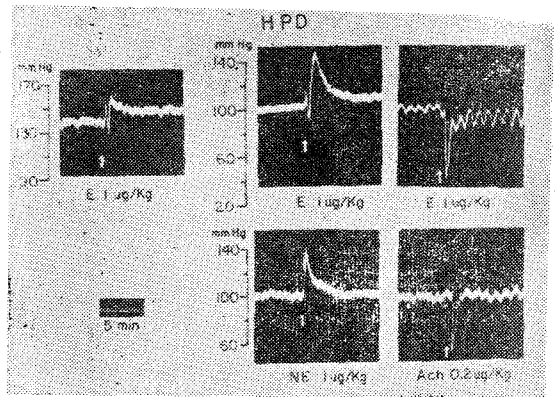


Fig. 4. Effect of haloperidol on epinephrine- or norepinephrine-induced changes of blood pressure in anesthetized cats.

HPD: haloperidol
E: epinephrine
NE: norepinephrine
Ach: acetylcholine

1μg/kg를 주입한 결과 10례중 4례에서 전형적 혈압 상승반응을 10례중 6례에서 혈압하강을 나타내는 두가지 양상이 초래되었으며(Fig. 4), haloperidol의 소량주입에서는 epinephrine의 전형적 혈압 상승반응이 대량주입에서는 혈압 하강반응이 우세하게 나타났다. Chlorpromazine에서도 3례의 전형적 epinephrine 혈압상승반응과 7례의 혈압하강반응을 보였으며 이 혈압하강반응은 atropine 전처치로 봉쇄되지 않았다.

Norepinephrine 및 acetylcholine의 혈압반응에 대하여는 haloperidol 및 chlorpromazine 모두 아무런 영향이 없었다.

D. 토끼 척출심방에 대한 haloperidol의 영향

토끼 척출 심방을 현수한 100ml의 Tyrode액이 담긴 muscle chamber에 haloperidol을 0.1mg 적용하면 심근의 수축고에는 아무 영향 없었으나 0.5mg 적용은 약한 수축억제를, 1.0mg 적용은 강한 수축억제를 초래하였다(Fig. 5). 이때 심박수의 변화는 0.1mg에서 97±6.2%, 0.5mg에서 105±7.3%, 1.0mg에서 96±4.5%로 별 영향을 받지 않았다.

동량의 0.1M citric acid는 수축고 및 심박수에는 아무 영향없었다.

Epinephrine에 의한 수축고 및 심박수 증가에 대

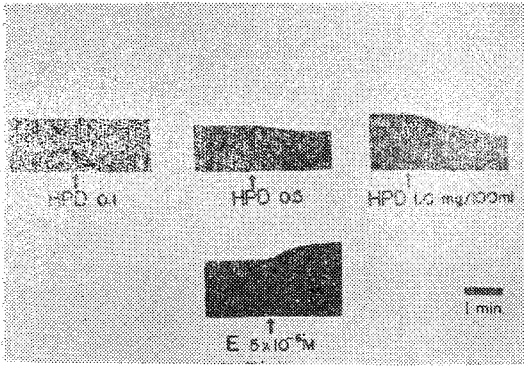


Fig. 5. Effect of haloperidol on isolated rabbit atrial movement.
HPD: haloperidol
E: epinephrine

Table 1. Effect of haloperidol on epinephrine-induced cardiac rate and contractility in isolated rabbit atria

	No. of Exp.	Percent increase by E ^a before HPD	Percent increase by E ^a after HPD ^b
Contractility	14	85.3±16.47	65.4±10.80
Heart rate	10	41.5± 8.88	13.5±2.49*

* P<0.05

a: epinephrine 5×10⁻⁶M

b: haloperidol 0.5mg/100ml pretreatment

E: epinephrine

HPD: haloperidol

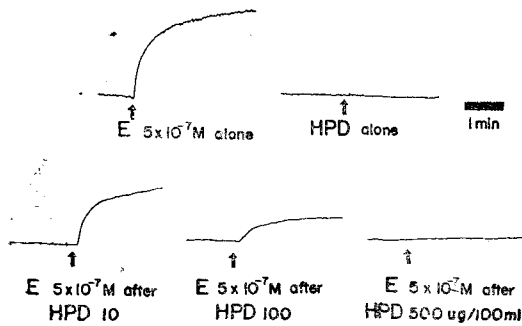


Fig. 6. Effect of haloperidol on epinephrine induced contraction in isolated rabbit aortic strip.
HPD: haloperidol
E: epinephrine

한 haloperidol의 영향을 보면 5×10⁻⁶M의 epinephrine에 의하여 수축고는 85.3±16.47%의 증가를 보인 반면 haloperidol 0.5mg 전처치후 동량의 epinephrine에 의한 증가는 65.4±10.80%로 약간 감소를 보였으나 통계적으로 의의가 없었다. 심박수는 동량의 epinephrine 단독으로 41.5±8.88%의 증가를 보인 반면 haloperidol 0.5mg 전처치로는 13.5±2.49%의 증가만을 보여 의의있는 (p<0.05)억제를 나타냈다(Table 1).

E. 토끼 척출 대동맥절편의 epinephrine 수축반응에 대한 haloperidol의 영향

척출 대동맥절편에 epinephrine 5×10⁻⁷M 단독적용은 강한 수축을 야기시키며 haloperidol 10~500μg/100ml 단독투여는 아무런 반응이 없었다. 그러나 haloperidol 10μg을 10분전에 전처치한 동맥절편에서는 강한 수축억제(0~87%)를 100μg 전처치한 예에서는 강한 수축억제(51~100%)를 나타내었고 500μg 전처치한 예에서는 epinephrine 5×10⁻⁷M에 의한 수축반응이 완전 봉쇄되었다(Fig.6). 동량의 0.1M citric acid 전처치는 epinephrine에 의한 수축현상에는 아무런 영향이 없었다.

IV. 고찰

Foster 등(1954)이 chlorpromazine의 혈압에 대한 실험적 검색으로 자율신경 봉쇄작용이 있음을 시사하고 Lear 등(1957)이 임상사용에서 chlorpromazine의 epinephrine reversal 작용을 보고한 이래 이 물질은 진정효과뿐 아니라 강력한 α-adrenergic receptor 봉쇄작용이 있음이 알려져 있다.

이에 비하여 haloperidol은 catecholamine 과의 관련에 대하여 의문(議論)이 많다. Ban(1969)은 자율신경에 대한 작용의 기여를 Andén 등(1970)은 중추신경에서의 norepinephrine 봉쇄작용은 미약함을 보고한 반면 Janssen(1961)은 haloperidol의 α-adrenergic receptor 봉쇄효과를 확인하고 Yeh 등(1969)은 norepinephrine에 의한 혈관수축이 haloperidol 전처치로 감소됨을 보아 α-receptor 봉쇄작용이 있다고 보고하였다.

본 실험에서 haloperidol 전처치로 epinephrine reversal 작용이 나타나고, atropine에 의하여 봉쇄되지 않았으며 이와같은 현상은 chlorpromazine 전처치로 나타나는 reversal 작용과 대동소이하였다.

또한 동맥절편에 있어서 haloperidol 전처치로 epinephrine에 의한 수축반응이 봉쇄됨을 보아 haloperi-

dol은 α -adrenergic receptor 봉쇄작용이 있음을 강력히 시사하는 바이다.

Haloperidol은 중추 및 말초 dopamine receptor 봉쇄약물로 잘 알려져 있다(van Rossum, 1966; Yeh 등 1969; Andén 등, 1971; Schuelke 등, 1971; Chiba 등 1973). 심혈관계에서 dopamine은 해명이나 토끼(Holtz 및 Credner, 1942), urethane 마취고양이(Burn 및 Rand, 1958) 및 소량주입한 개(Goldberg 및 Sjoerdsma, 1959)에서 혈압하강반응을, 고양이나 rat(Holtz 및 Credner, 1942), spinal cat(Burn 및 Rand, 1958) 및 대량을 주입한 개(Maxwell 등, 1960)에서는 혈압상승반응을 나타낸다. 이 혈압상승반응은 α -adrenergic receptor 봉쇄로 없거나(Schuelke 등, 1971) 혈압하강반응에 대하여는 논란이 많다. McDonald 및 Goldberg(1963)는 α - 및 β -adrenergic receptor 봉쇄약물, 부교감신경 봉쇄약물, 신경절 봉쇄약물 및 항히스타민제 투여로 봉쇄되지 않음을 보아 reflex 또는 중추신경에 대한 효과로 설명하였다. Eble(1964)은 reflex의 관여를 부정하여 dopamine의 장(腸) 및 신(腎)혈관 이완작용에 기인된다고 주장하였다. 최근 Yeh 등(1969) 및 Schuelke 등(1971)은 α - 및 β -adrenergic receptor 봉쇄후에 dopamine 투여로 나타나는 혈관이완이 haloperidol 처치로 봉쇄됨을 보아 dopamine receptor의 존재를 주장하고, 혈압하강은 혈관근의 dopamine receptor 자극에 의한다는 가능성을 제시하였다. 또한 dopamine은 신장에 다량 존재하나(Anton 및 Sayre, 1964; Halushka 및 Hoffman, 1968) 생리적으로는 신경전달물질로 다른 장기에는 극히 적으므로 haloperidol에 의한 혈압하강은 말초 dopamine receptor와 무관한 것 같으며 오히려 α -adrenergic receptor 봉쇄효과가 관여할 것으로 추측된다. 그러나 동맥절편 실험에서 haloperidol에 의한 직접적인 혈관근 이완효과의 출현 여부는 본 실험표본으로 입증할 수 없으므로 이에 대한 실험은 앞으로 더 추구하여야 하겠다.

Langslet 및 Øye(1970)는 isoprenaline의 심장 phosphorylase 활성화작용이 chlorpromazine으로 억제되고 따라서 심근수축효과의 감소를 관찰하였는데 이러한 현상은 β -adrenergic receptor와는 별개로 나타난 억제작용이라고 하며 그 기전은 아마도 chlorpromazine의 세포막 안정성(安定性)에 기인할 것이라 하였다. Haloperidol도 chlorpromazine과 같은 세포막 안정성이 있을 것이며, 본 척출심방실험에서도 haloperidol이 수축 감소현상을 초래하였으나 epinephrine에 의한 수축 증가작용은 봉쇄하지 못하여 β -adrenergic

receptor와 관계없이 또한 epinephrine에 의한 phosphorylase 활성화에는 지장이 없다는 것을 뜻하여 위의 chlorpromazine의 기전과 다름을 알 수 있다. 심근에 대한 dopamine의 작용은 개에서 심근수축력 및 심박출량의 증가효과(Goldberg 및 Sjoerdsma, 1959; Maxwell 등, 1960)가 있으며, 사람 및 개에서 심장 수축기 혈압의 상승을 초래하므로 dopamine은 주로 심근수축 증가작용에 의하여 혈압상승을 야기시킨다고 하였으며(Horwitz 등, 1962; Holmes 및 Fowler, 1962) 이 심근수축증가는 β -adrenergic receptor 흥분에 기인된다고 지적하였다(McDonald 및 Goldberg, 1963). 그러나 haloperidol의 β -adrenergic receptor 봉쇄효과는 부정적이므로 심근에 대해서는 직접 작용할 가능성이 크다. Seibel 및 Reiter(1974)는 norepinephrine에 의한 papillary muscle의 수축증가는 세포외액의 potassium이나 세포막 depolarization과는 관계없이 세포외액으로부터의 steady calcium entry에 영향을 주어나타난다고 하였는데 haloperidol이 epinephrine의 수축고 항진을 봉쇄못하는 것은 이 steady calcium entry에 영향을 미치지 못하는 것으로도 풀이되나 이러한 추측은 격화소양(隔靴搔癢)의 감을 면치 못한다.

Huttler 및 Trautwein(1956)과 West 등(1956)은 자율 신경흥분에 의한 심박수증가는 sinus node의 pacemaker cell에서 이완기 세포막 depolarization의 속도증가에 기인된다고 하여 본 실험에서 haloperidol의 epinephrine에 의한 세포막 depolarization의 속도증가를 봉쇄하는 것으로 생각되며 이것은 Weidmann(1955)이 국소마취제의 세포막 depolarization 속도감소효과가 sodium에 대한 영향으로 풀이한 것을 적용할 수 있겠으나 전기 생리적으로 좀 더 추구되어야 할 문제이다.

본 실험의 척출심방표본에서는 haloperidol 처치로 심박수에 별영향이 없었으나 생체내 심박수에 있어서는 감소를 나타냄으로 보아 haloperidol의 심박수감소효과는 중추성의 관여를 시사하는 것으로 추측된다.

중추성실험에 있어서 posterior hypothalamus의 전기적 자극으로 혈압증가가 야기되며(Karplus 및 Kreidl, 1927; Folkow 및 Rubinstein, 1965), 이 혈압증가는 hypothalamus에서 catecholamine의 유리증가에 기인된다고 하고(Philippu 등, 1970) catecholamine을 제3뇌실로 주입하면 혈압상승이 야기된다고 보고되어 있다(Philippu 등, 1971). 또한 Philippu 등(1973)은 GABA를 hypothalamus에 주입하면 전기자극으로 인한 혈압상승이 촉진되며 이것은 GABA가 cat-

echolamine 유리를 증진시키기 때문이라 하며 중추신경계의 GABA 가 혈압에 영향을 준다는 사실을 발표하였다. 최근 Kim 및 Hassler(1975)는 strio-nigral neuron 의 GABA 함량이 haloperidol 처치로 감소되며 그로 인하여 nigro-striatal dopaminergic neuron 의 억제제가 감소된다고 하였다. 이런 haloperidol 의 GABA 에 대한 효과는 혈압을 중추성으로 변동시킬 가능성은 있으나 dopamine 및 GABA 의 혈압변동에 미치는 역할에 대하여는 보다 많은 연구가 필요하다.

약물에 의한 혈압하강의 기전으로는 1) 교감신경 차단효과 2) 직접적인 혈관근 이완작용 3) 직접적인 심근 억압작용 4) 중추신경에 대한 작용등의 관여가 거론되고 이러한 기전이 단독 혹은 복합적으로 가담할수 있으며 Wang 등(1964)에 의하면 chlorpromazine 은 위의 네가지 기전이 모두 관여하여 혈압저하가 유발된다고 하였다. 본 실험에서는 haloperidol 의 혈압하강은 중추성외에 교감신경 봉쇄효과 및 심근 억압작용이 관여하여 초래되는 것으로 생각된다.

V. 결 론

임상적으로 향 정신성 역가가 강한 haloperidol 의 심혈관계 및 epinephrine 반응에 대한 영향을 chlorpromazine 과 비교검토하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 고양이 혈압은 소량(0.1mg/kg)주입으로 haloperidol 및 chlorpromazine 모두 초기에 경한 혈압하강을 나타내고 30~60분후에는 주입전치로 회복되었으나 대량(3.0mg/kg)주입예에서는 양 물질 모두 주입 직후 급격한 혈압하강을 나타내었고 회복도 지연되었다.
2. 고양이 심박수는 chlorpromazine 단독투여로 별 영향을 받지 않았으나 haloperidol 에 있어서는 경한 심박수의 감소효과를 나타냈다.
3. Haloperidol 및 chlorpromazine 전치치로 epinephrine reversal 출현례가 많으나 norepinephrine 및 acetylcholine 의 혈압반응에는 별 영향 없었다.
4. 토끼 척출 심방포본은 haloperidol 0.1mg/100ml 이하의 저농도에서 별 영향없고 0.5mg/100ml 이상의 고농도에서는 심근억압현상 특히 수축고의 심한 저하를 나타냈으나 심박수에는 별 영향없었다. 이에 반하여 epinephrine 심방수축고 증가반응은 haloperidol 전치치로 영향없었고 심박수 증가작용은 봉쇄되었다.
5. 토끼 척출 대동맥절편에 대한 epinephrine 의 수축작용은 haloperidol 전치치로(10 μ g/100ml 이상)봉쇄되었다.

이상의 결과로 chlorpromazine 과 haloperidol 의 심혈관계 작용은 유사성이 많으나 작용기전에 있어서는 상당한 차이를 나타내어 심혈관계에 chlorpromazine 이 α -adrenergic receptor 봉쇄효과가 우세함에 비하여 haloperidol 은 receptor 봉쇄효과 이외의 작용기전이 관여하는 것으로 추측된다.

참 고 문 헌

- Ahlenius, S. and Engel, J.: *Behavioral effects of haloperidol after tyrosine hydroxylase inhibition.* Eur. J. Pharmacol., 15:187-192, 1971.
- Andén, N.E., Butcher, S.G., Corrodi, H., Fuxe, K. and Unglerstedt, U.: *Receptor activity and turnover of dopamine and noradrenaline after neuroleptics.* Eur. J. Pharmacol., 11: 305-314, 1970.
- Andén, N.E., Corrodi, H., Fuxe, K. and Unglerstedt, U.: *Importance of nervous impulse flow for the neuroleptic induced increase in amine turnover in central dopamine neurons.* Eur. J. Pharmacol., 15:193-199, 1971.
- Anton, A.H. and Sayre, D.F.: *The distribution of dopamine and DOPA in various animals and a method for their determination in diverse biological material.* J. Pharmacol. Exp. Ther., 145:326-336, 1964.
- Ban, T.A.: *Psychopharmacology, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1969.*
- Burn, J.H. and Rand, M.J.: *The depressor action of dopamine and adrenaline.* Brit. J. Pharmacol., 13:471-479, 1958.
- Chiba, S., Satoh, K. and Hashimoto, K.: *Effect of haloperidol on sinus acceleration responses to dopamine and norepinephrine.* Tohoku J. Exp. Med., 110:207-208, 1973.
- Consroe, P.F. and White, R.P.: *Effects of haloperidol and chlorpromazine on central adrenergic and cholinergic mechanism in rabbits.* Arch. Int. Pharmacodyn., 198:67-75, 1972.
- DiMascio, A.: *The butyrophenone: An overview of their pharmacologic and metabolic properties.* In, *Butyrophenone in Psychiatry* (Di-

- Mascio, A. and Shader, R.I., eds.) Raven Press, Publishers, New York. 1972, pp. 11-23.
- Eble, J.N.: *A proposed mechanism for the depressor effect of dopamine in the anesthetized dog.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 145:64-70, 1964.
- Folkow, B. and Rubinstein, E.H.: *Cardiovascular effects of acute and chronic stimulation of the hypothalamus defense area in rat.* *Acta Physiol. Scand.*, 68:48-57, 1966.
- Foster, C.A., O'Mullane, E.J., Gaskell, P. and Churchill-Davidson, H.C.: *Chlorpromazine: a study of its action on the circulation in man.* *Lancet*, 2:614-617, 1954.
- Furchgott, R.T. and Bhadrakom, S.: *Reactions of strips of rabbit aorta to epinephrine, isopropylarterenol, sodium nitrite and other drugs.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 108:129-143, 1953.
- Goldberg, L.I. and Sjoerdsma, A.: *Effects of several monoamine oxydase inhibitors on the cardiovascular actions of naturally occurring amines in the dog.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 127:212-218, 1959.
- Halushka, P.V. and Hoffman, P.C.: *Distribution and metabolism of dopamine in guinea pigs.* *J. Pharm. Pharmacol.*, 20:943-946, 1968.
- Holmes, J.C. & Fowler, N.O.: *Direct cardiac effects of dopamine.* *Circ. Res.*, 10:68-72, 1962.
- Holtz, P. and Credner, K.: *Die enzymatische Entstehung von Oxytyramin im Organismus und die physiologische Bedeutung der Dopadecarboxylase.* *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmakol. Exp. Pathol.*, 200:356-388, 1942.
- Horwitz, D., Fox, S.M. and Goldberg, L.I.: *Effects of dopamine in man.* *Circ. Res.*, 10:237-243, 1962.
- Huttler, O.F. and Trautwein, W.: *Vagal and sympathetic effects on the pacemaker fibers in the sinus venosus of the heart.* *J. Gen. Physiol.*, 39:715, 1956.
- Janssen, P.A.J.: *Vergleichende pharmakologische Daten über sechs neue basische 4'-Fluorbutyrophenon-derivate: Haloperidol, Haloanison, Triperidol, Methylperidid, Haloperidid und Dipiperon.* *Arzneimittelforschung*, 11:932-938, 1961.
- Janssen, P.A.J.: *The pharmacology of haloperidol.* *Int. J. Neuropsychiat.*, 3:10-18, 1967.
- Janssen, P.A.J., Van de Westeringh, C. and Jageneau, A.H.M.: *Chemistry and pharmacology of CNS-depressants related to 4(4-hydroxy-4-phenylpiperidine)-butyrophenone. Part I. Synthesis and screening data in mice.* *J. Med. Pharm. Chem.*, 1: 281-297, 1959.
- Karplus, J.P. and Kreidl, A.: *Gehirn und Sympathicus. VII. Über Beziehungen der Hypothalamuszentren zu Blutdruck und innerer Sekretion.* *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 215:667-670, 1927.
- Kim, J.S. and Hassler, R.: *Effects of acute haloperidol on the gamma-aminobutyric acid system in rat striatum and substantia nigra.* *Brain Research*, 88:150-153, 1975.
- Langslet, A. and øye, I.: *Specific and unspecific inhibition of adrenergic responses in the rat heart.* *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 28:42, 1970.
- Lear, E., Chiron, A.E., Pallin, I.M. and Brooklyn, N.Y.: *A clinical study of mechanisms of action of chlorpromazine.* *J.A.M.A.*, 163:30-37, 1957.
- McDonald, R.H. Jr and Goldberg, L.I.: *Analysis of the cardiovascular effects of dopamine in the dog.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 140:60-66, 1963.
- Maxwell, G.M., Rowe, G.G., Castillo, C.A., Clifford, J.E., Alfonso, S. and Crumpton, C.W.: *The effect of dopamine (3-hydroxytyramine) upon the systemic, pulmonary, and cardiac haemodynamic and metabolism of the intact dog.* *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 129:62-70, 1960.
- Palmer, G.C., Robinson, G.A. and Sulser, F.: *Modification by psychotropic drugs of cyclic adenosine monophosphate response to norepin-*

- ephrine in rat brain. Biochem. Pharmacol.*, 20:236-239, 1971.
- Philippu, A., Heyd, G. and Burger, A.: *Release of noradrenaline from the hypothalamus in vivo. Eur. J. Pharmacol.*, 9:52-58, 1970.
- Philippu, A., Przuntek, H., Heyd, G. and Burger, A.: *Central effects of sympathomimetic amines on the blood pressure. Eur. J. Pharmacol.*, 15:200-208, 1971.
- Philippu, A., Przuntek, H. and Rosenberg, W.: *Supperfusion of the hypothalamus with gamma-aminobutyric acid. Effect on release of noradrenaline and blood pressure. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 276:103-118, 1973.
- van Rossum, J.M.: *The significance of dopamine receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. Arch. Int. Pharmacodyn.*, 160:492-494, 1966.
- Schuelke, D.M., Mark, A.L., Schmid, P.G. and Eckstein, J.W.: *Coronary vasodilatation produced by dopamine after adrenergic blockade. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 176:320-327, 1971.
- Seibel, K. and Reiter, M.: *Differentiation of inotropic mechanisms by experiments on cardiac contracture. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 286:65-82, 1974.
- Wang, H.H., Kanai, T., Markee, S. and Wang, S.C.: *Effect of reserpine and chlorpromazine on the vasomotor center in the medulla oblongata of the dog. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 144:186-1964.
- Weidmann, S.: *Effects of calcium ions and local anaesthetics on electrical properties of purkinje fibres. J. Physiol.*, 129:568-582, 1955.
- West, T.C., Ealk, G. and Cervani, P.: *Drug alteration of transmembrane potentials in atrial pacemaker cells. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 117:245-257, 1956.
- Yeh, B.K., McNay, J.L. and Goldberg, L.I.: *Attenuation of dopamine renal and mesenteric vasodilation by haloperidol: Evidence for a specific dopamine receptor. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 168:303-309, 1969.