

腦內 Norepinephrine, Clonidine 에 의한 心搏 및 血壓變動에 관한 研究

全南大學校 醫科大學 藥理學教室
全南大學校 醫科大學 神經外科學教室

<指導 金永寅·禹廷鉉 教授>

李 廷 清

=Abstract=

Studies on the Changes in Heart Rate and Blood Pressure Induced by Central Norepinephrine and Clonidine

Jung Chung Lee

Departments of Pharmacology and Neurosurgery, Chonnam Univ. Medical School, Kwangju, Korea

(Directed by Profs. Yung In Kim and Jung Hyun Woo)

1) It was attempted to clarify the sites of action of central (either intraventricular or intracisternal) norepinephrine(NE) and clonidine to cause cardiac slowing and hypotension in urethane-anesthetized rabbits.

2) NE produced cardiac slowing but indistinct effect on blood pressure. Clonidine produced cardiac slowing and hypotension.

3) Intraventricular and intracisternal administration of NE, clonidine, phenylephrine and isoproterenol did not make difference in their effects, except that the onset of cardiac slowing by intracisternal NE was more rapid than intraventricular NE.

4) Upon repeated administration of NE at the intervals of about two hours, blood pressure responses changed to the pressor ones, the cardiac slowing unchanged. By this procedure the cardiac slowing as well as the hypotension by clonidine were gradually diminished.

5) Clonidine, when given during the NE effects were persisting, did not produce the lowering of blood pressure and further decrease of heart rate. NE, when given during the clonidine effects were persisting, produced marked elevation of blood pressure but did not produce further decrease of heart rate.

6) After intraventricular administration of regitine or desmethylinipramine, the cardiac slowing effect of NE and the clonidine effects were not observed, whereas NE produced marked elevation of blood pressure.

7) Reserpinized rabbits showed pressor and cardiac accelerating responses to NE; slight pressor and little cardiac responses to clonidine.

8) It seems that the cardiac slowing by both clonidine and NE as well as the hypotension by clonidine are mediated by the presynaptic α -adrenoceptors in the brain but the pressor responses to NE and clonidine are mediated by other site(s) than the presynaptic ones.

緒 論

Norepinephrine (NE)을 腦內에 注入하면 血壓下降 및 心搏減少를 일으키는 犬^{2, 19)}, 猫^{3, 21, 27, 29)}, 원숭이^{1, 10, 31)}, 家兎^{4, 28, 32)}에서 提示되어 있다. 이 NE의 作用部位에 關하여는 아직 確實한 것은 모르고 있으며, 交感神經 中樞의 機能抑制³²⁾, 交感神經中樞로부터 神經纖維를 따라 내려오는 impulse flow의 減少¹⁰⁾와 關係가 있음이 示唆되어 있다.

Clonidine도 이를 腦內에 注入하면 血壓下降 및 心搏減少를 일으키는 여러가지 實驗動物에서 提示되어 있으며^{24, 35)} 이는 中樞에 存在하는 α -adrenoceptor를 興奮시켜서 일어난다고 믿어지고 있다.^{13, 16, 17, 25)}

그러나 한편 NE는 家兎에 大量(側腦室內 1 mg)을 注入할 때는 血壓上昇이 나타나고²⁸⁾, reserpine 處理家兎^{28, 34)} 및 猫²⁷⁾에서도 血壓上昇을 일으키는 알려져 있다. 또한 猫視床下部에 NE를 灌流할 때도 血壓上昇이 나타남이 알려져 있다²⁹⁾. Clonidine도 量에 따라서는 猫視床下部刺戟에 依한 血壓上昇反應을 昇進시키는 報告되어 있다²²⁾. 이러한 成績은 NE 및 clonidine이 血壓上昇을 일으킬 수 있는 性質을 가짐을 示唆하는 것으로 看做할 수 있을 것이다.

NE나 clonidine의 腦內注入이 다 같이 血壓下降, 心搏減少를 일으키는데, clonidine의 作用點이 α -adrenoceptor를 仲介하여 일어난다는 것이라면 NE의 作用部位도 α -adrenoceptor와 關係가 있을 것으로 推測할 수 있을 것이다. 그러나 NE와 clonidine의 腦內注入效果가 모든 點에서 一致하지 않는 것은 이 兩者의 作用點에 差異가 있으리라는 것도 推測케 한다. 著者는 本 研究에서 NE와 clonidine의 腦內注入效果를 比較하고 여러가지 藥物이 이 效果에 미치는 影響을 觀察함으로써 NE, clonidine의 作用點을 究明코져 하였다.

實驗 方法

家兎(1.7~2.2 kg)를 urethane (1g/kg, 皮下) 麻醉 下에서 氣管카늘을 통하여 人工呼吸을 시키면서 實驗을 하였다.

血壓描記: 腹臥位로 固定시킨 家兎의 一側後肢의 股動脈을 露出시켜 카늘을 挿入하고, 水銀마노미터 또는 pressure transducer (Harvard)를 통하여 그 壓을 記錄하였다. Transducer는 實驗 前後에 水銀柱로 calibration을 하였다.

心搏計測: 心搏動을 소리로 바꾸어 計測하는 張⁷⁾의 方法 또는 心電圖를 利用하였다.

側腦室內 藥物注入: 文²⁰⁾의 方法에 따라 polyethylene tube를 통하여 注入하였다. 1回 注入量은 0.1 또는 0.2 ml였다. 實驗이 끝난 후 腦를 切開하여 tube 끝이 側腦室內에 들어갔음을 確認하였다.

小腦延髓槽內 藥物注入: Chalmers & Wurtman⁶⁾의 方法에 따라 注入하였다. 1回 注入量은 0.1 또는 0.2 ml였다. 實驗이 끝난 後 methylene blue 溶液을 注入하여 藥液이 槽內에 들어갔음을 確認하였다.

使用한 藥物: norepinephrine bitartrate, phenylephrine hydrochloride, isoproterenol hydrochloride (以上 Sigma 會社製), clonidine (Boehringer Sohn), regitine methanesulfonate (Ciba), reserpine (Serpasil, Ciba), desmethylimipramine(Geigy)等이며, sympathomimetic amine은 酸性 saline (pH 4)에 溶解하고, 他藥物은 saline으로 稀釋하여 使用하였다.

家兎心搏數는 大略 1分間 220~280, 血壓은 70~110 mmHg였다. 本 論文에서 特別히 心搏數 및 血壓值가 記述되어 있지 않을 때는 藥物의 腦內注入前의 心搏, 血壓은 이 範圍內에 있었다.

藥物에 依한 心搏 또는 血壓에 미치는 效果의 比較에는 藥物의 腦內注入後 最高로 變動하는 數值를 擇하였다. 即 心搏에 있어서는 藥物注入後 每 1分마다 心搏數를 셈하여 注入前의 그것과 最高 差異를 보인 心搏數를 取하여 比較하였고 血壓에 있어서는 藥物注入後 最高로 下降 또는 上昇된 血壓值와 注入前의 그것과의 差異를 얻어 比較하였다.

實驗 成績

[I] Norepinephrine, Clonidine 等에 依한 心搏 및 血壓의 變動

NE 및 clonidine의 心搏, 血壓에 미치는 影響을 觀察하고 同時에 側腦室內(以後 室內라 略함) 및 小腦延髓槽內(以後 槽內라 略함) 注入效果를 比較하여 보았다.

[A] Norepinephrine

心搏: 一般的으로 NE (30~1000 μ g)를 室內 또는 槽內에 注入하면 心搏減少를 볼 수 있었다. 이는 大略 注入 10~15分後에 最高에 이르렀고, 2後 漸次 減退하여 約 2時間後에는 거의 原心搏數로 回復되었다(Fig. 1).

Table 1에서 볼 수 있는 것과 같이 室內 또는 槽內注

—Jung Chung Lee : Studies on the Changes in Heart Rate and Blood Pressure Induced by Central Norepinephrine and Clonidine—

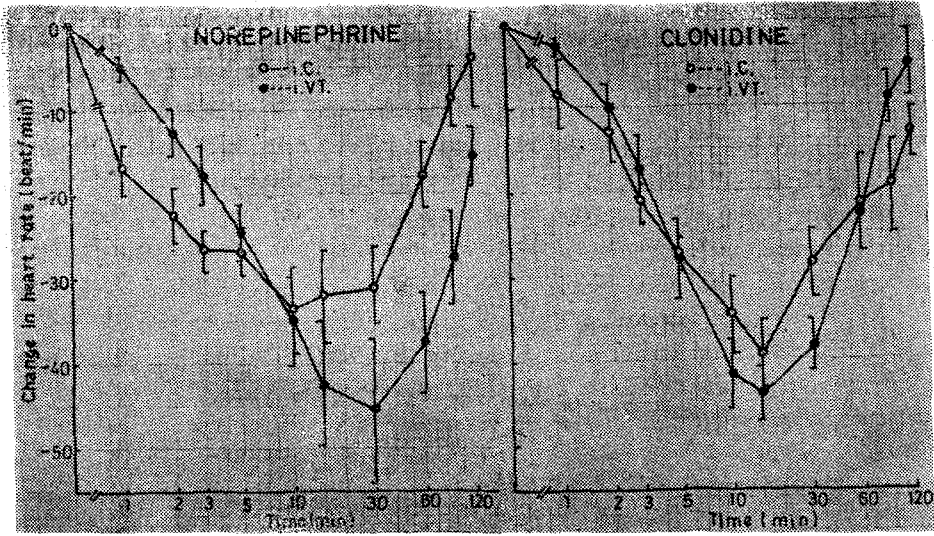


Fig. 1. Time course of changes in heart rate induced by intraventricular (i. VT.) and intracisternal (i. C.) administration of 300 μg of norepinephrine (left) and 30 μg of clonidine (right). Each point represents the mean of seven experiments.

Table 1. Effect on heart rate and blood pressure of norepinephrine, clonidine, phenylephrine and isoproterenol by intraventricular (i. VT.) and intracisternal (i. C.) administration.

Drugs	Doses (μg)	Heart rate		Blood pressure	
		i. VT.	i. C.	i. VT.	i. C.
Norepinephrine	30	$-26 \pm 2.0(5)$	$-20 \pm 2.9(5)$		
	100	$-34 \pm 3.5(5)$	$-31 \pm 6.3(5)$		
	300	$-41 \pm 4.8(10)$	$-31 \pm 3.0(10)$	not obvious	
	1000	$-68 \pm 7.6(5)$	$-46 \pm 1.6(6)$		
Clonidine	10	$-43 \pm 6.2(4)$	$-39 \pm 3.0(4)$	$-21 \pm 2.4(6)$	$-19 \pm 2.2(5)$
	30	$-46 \pm 7.8(10)$	$-43 \pm 7.3(12)$	$-41 \pm 5.0(8)$	$-45 \pm 3.4(10)$
Phenylephrine	300	$-30 \pm 6.5(7)$	$-38 \pm 6.8(8)$	not obvious	
Isoproterenol	300	$+16 \pm 6.3(8)$	$+14 \pm 1.9(7)$	$-22 \pm 3.2(5)$	$-26 \pm 6.9(6)$

Numerals in heart rate column: difference of the heart rate for 1 min (mean \pm SE) before and after administration of the drug.

Numerals in blood pressure column: difference of blood pressure levels (mean \pm SE) before and after administration of the drug (mmHg).

+: increase after the drug

-: decrease after the drug

Numerals in brackets: number of experiments.

In any group, before administration of the drug the heart rate was between 220 and 280 and the blood pressure 70 and 110 mmHg.

入으로서 이루어지는 心搏減少程度에는 統計學的인 差異는 發見할 수 없었으나, 室內注入例에서는 減少程度가 顯著한 傾向이 있었다. 또한 增量함에 따라 減少程度가 커짐을 알 수 있었다.

血壓: NE(30, 100, 300, 500, 1000 μg)의 室內 또는 槽內注入으로 血壓에 一定한 變動을 일으키지 않았다. 即 無變動, 輕微한 上昇 또는 下降을 일으켰으며, 量에 따른 差異도 찾아 볼 수 없었다. NE를 室內에

注入한 15例에서 血壓變動이 없는 것이 6例, 輕한 血壓下降(20 mmHg 以內)을 보인 것이 5例, 輕한 血壓上昇(20 mmHg 以內)을 보인 것이 4例였고, 槽內에 注入한 20例에서도 血壓變動이 없는 것이 8例, 輕한 血壓下降(20 mmHg 以內)을 보인 것이 5例, 輕한 血壓上昇(30 mmHg 以內)을 보인 것이 7例였다. 即 腦內 NE 注入은 家兎 血壓에 거의 影響을 미치지 않음을 알 수 있었다. 그러나 이 成績은 同一家兎에 注入한 첫째 量의 NE에 對한 反應이며, 注入을 反復할 때는 反應樣相은 달라졌다(後述).

[B] Clonidine

心搏: 이미 잘 알려진 바와 같이 本物質을 室內 또는 槽內에 注入할 때는 뚜렷한 心搏減少를 일으켰다. 10 μ g 과 30 μ g 을 注入하였을 때 減少程度의 量에 따른 差異, 注入方法에 따른 差異는 찾아 볼 수 없었다 (Table 1). 心搏減少效果는 注入 10~15分後에 最高에 이르렀고 2時間 後에는 原心搏數에 가깝게 回復되었다. (Fig. 1).

血壓: 本物質은 心搏減少와 함께 血壓下降을 일으켰다 (Table 1). 血壓效果 역시 室內와 槽內에 따른 差異는 볼 수 없었다. 그러나 30 μ g 에 의한 血壓下降程度는 10 μ g 에 의한 것 보다 컸다. 大多數例에서 注入한 1~2分後 血壓下降이 시작되었고 5~10分後에 最高下降을 보였으며 (Fig. 2, 3 參照), 約 30分後부터 徐徐히 回復하기 시작하여 90~120分後에 原血壓에 가깝게 回復되었다.

室內와 槽內注入效果의 比較: NE 및 clonidine 의 心搏減少效果를 指標로 하여 室內 및 槽內注入效果를 比較하여 보았다. 量은 心搏減少效果가 거의 비슷한 NE 300 μ g 과 clonidine 30 μ g 을 取하였다 (Fig. 1).

NE 의 減少效果는 注入直後에 있어서만 槽內注入과 室內注入에 따라 差異가 있었다. 即 注入 1, 2, 3分後에 각각 室內注入으로는 減少數(7例 平均 \pm SE)가 4 \pm 1.1, 12 \pm 2.5, 17 \pm 2.7인데 대하여, 槽內注入으로는 17 \pm 2.5, 22 \pm 3.1, 26 \pm 2.4였으며, 1, 2, 3分後의 兩注入方法에 의한 減少值의 差異는 각각 統計學的으로 有意하였다(1, 2, 3분에 각각 $p < 0.001$, $p < 0.05$, $p < 0.05$). 心搏減少程度(最高差異)는 室內注入이 槽內注入보다 큰 것 같으나 統計學的인 有意性은 찾아 볼 수 없었다. 即 NE 의 槽內注入時 心搏減少效果의 出現이 빠름을 알 수 있었다. Clonidine 效果에는 室內, 槽內注入間에 差異를 찾아 볼 수 없었다.

[C] Phenylephrine

NE 效果와 比較하기 위하여 α -adrenoceptor agonist

인 本藥物의 效果를 調査하였다. 100 또는 300 μ g 을 室內 또는 槽內에 注入하면 心搏減少를 일으켰으며, 100 μ g 및 300 μ g 間에 效果의 差異는 볼 수 없었고, 室內, 槽內注入에 의한 差異도 볼 수 없었다 (Table 1). NE 注入時와 같이 最高의 心搏減少를 보인 時期는 注入後 10~15分이었으며, 約 2時間後에는 거의 原心搏數로 回復되었다.

NE 注入時와 같이 血壓變動은 一定치 않았다. 300 μ g 을 室內注入한 6例中 5例에서는 血壓變動이 없었고 1例에서는 輕한 上昇 (30 mmHg)을 보였으며, 槽內注入한 6例에서도 3例에서는 變動이 없었고, 3例에서는 輕한 上昇(25~40 mmHg)이 있었다.

[D] Isoproterenol

NE 效果와 比較하기 위하여 β -adrenoceptor agonist 인 本物質의 效果를 調査하였다. 100 또는 300 μ g 의 室內 또는 槽內注入은 NE 등 上述物質과는 달리 輕微하나마 心搏增加를 일으켰고 또한 거의 例外없이 輕微한 血壓下降을 일으켰다 (Table 1). 室內 및 槽內注入에 의한 差異는 볼 수 없었다.

[I] 反復投與한 Norepinephrine, Clonidine 에 의한 心搏 및 血壓變動

NE (300 또는 500 μ g) 또는 clonidine (30 μ g)을 約 2時間 間隔으로 反復注入(室內)하였을 때의 心搏 및 血壓效果를 觀察하였다.

NE 로 減少되었던 心搏은 約 2時間後에 거의 原狀態로 回復되었고 이때 NE 注入을 反復할 때 心搏減少效果는 첫째 注入時와 거의 같았다. 再次 2時間後에 注入을 反復할 때도 效果는 거의 같았다 (Table 2).

室內注入한 NE 는, 첫째 量은 一定한 血壓效果를 나타내지 않았으나 2時間後에 再次 注入할 때는 輕微하나마 例外없이 血壓上昇을 일으켰다. 上昇된 血壓은 約 10分後에는 原血壓 가까이 回復되었었다. 第 2回 注入의 2時間後에 다시 NE 를 注入할 때는 例外없이 血壓上昇을 일으켜 約 10分後에는 原血壓 가까이 回復되었고 다시 2時間後에 4次 NE 를 注入할 때는 例外없이 顯著한 血壓上昇을 일으켰다 (Table 2). 血壓上昇樣相은 注入後 徐徐히 上昇하기 시작하여 2~3分後에 最高에 到達하고 2~3分 이狀態가 持續하다가 徐徐히 下降하여 10~30分後에 거의 原血壓으로 回復되었다.

Clonidine 을 2時間 間隔으로 注入할 때는 2回, 3回 次 注入에 依하여 心搏減少效果는 漸次 減弱되었고 血壓下降效果도 漸次 減弱되었다 (Table 2). 2回次, 3回

—Jung Chung Lee : Studies on the Changes in Heart Rate and Blood Pressure Induced by Central Norepinephrine and Clonidine—

Table 2. Effect of repeated intraventricular administration of norepinephrine and clonidine on heart rate and blood pressure

	First		Second		Third		Fourth	
	before (range)	difference	before (range)	difference	before (range)	difference	before (range)	difference
heart rate								
Norepinephrine	230-300 (11)	-38±4.0	208-295 (9)	-39±6.4	230-295 (9)	-37±7.6		
Clonidine	230-296 (18)	-40±5.2	236-280 (16)	-33±4.8	220-280 (11)	-24±7.0		
blood pressure (mmHg)								
Norepinephrine	80-100 (10)	+10±7.3	60-100 (6)	+22±6.3	60-80 (6)	+37±5.7	70-100 (4)	+62±7.7
Clonidine	80-110 (10)	-45±3.4	80-110 (6)	-31±6.9	80-110 (6)	-26±6.6		

The drugs (norepinephrine: 300 or 500 µg, clonidine: 30 µg) were administered at the intervals of about 2 hr.

Before: number of heart rate for 1 min and level of blood pressure before administration of the drug.
Difference: difference (mean±SE) before and after administration of the drug (+: increase, -: decrease).

Numerals in brackets: number of experiments.

次 注入前의 心搏 및 血壓値는 첫째 注入前의 그것과 거의 差異가 없었다.

시킴을 알았기에 NE 및 clonidine 注入이 각각 clonidine 및 NE 効果에 미치는 影響을 調査하여 보았다.

[Ⅲ] Norepinephrine 및 Clonidine 이 각각 Clonidine 및 Norepinephrine 効果에 미치는 影響

NE의 反復注入이 顯著한 血壓上昇을 일으키고 clonidine의 反復注入이 心搏減少 및 血壓下降作用을 減弱

[A] Norepinephrine 이 Clonidine 効果에 미치는 影響

NE (500 µg)를 室內注入하여 20~30分後 心搏이 減少된 狀態에서 clonidine (30 µg)을 室內注入하였다. 이때 clonidine은 더 以上 心搏減少를 일으키지 않았

Table 3. Influence of intraventricular norepinephrine (NE) on intraventricular clonidine effects, and vice versa

	Before	Ca. 20 min after NE (just before administration of clonidine)	Ca. 20 min after clonidine	difference
Heart beat per min	260* (224-280)	214 (192-240)	210 (192-240)	-4±3.3
Blood pressure (mmHg)	84 (70-100)	79 (64-100)	84 (64-94)	+5±2.7
		Ca. 20 min after clonidine (just before administration of NE)	Ca. 20 min after NE	
Heart beat per min	269** (240-308)	231 (224-248)	225 (220-246)	-6±3.8
Blood pressure (mmHg)	95 (90-100)	68 (60-80)	121 (100-160)	+53±9.4

*n=6, **n=4

Numerals: average and range (in brackets)

Difference: difference between second and third columns (mean±SE).

Dose of NE: 500 µg, Dose of clonidine: 30 µg.

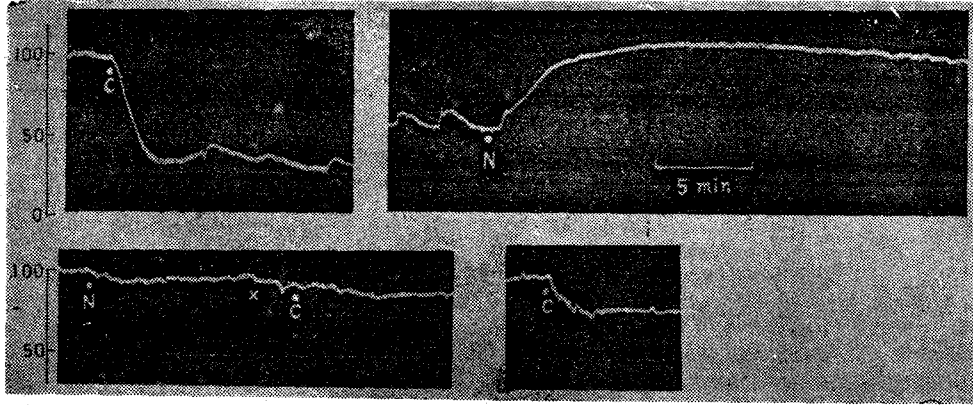


Fig. 2. Effects of clonidine on the blood pressure response of norepinephrine, and vice versa. C: 30 μ g of clonidine administered intraventricularly. N: 500 μ g of norepinephrine administered intraventricularly. In upper tracing N was given about 20 min after C. In lower tracing C was given about 20 min after N. Lower right tracing was obtained about 2 hr after left tracing as a control response to C. Left scale: mmHg.

고 血壓下降도 거의 일으키지 않았다(Table 3, Fig. 2)

[B] Clonidine 이 Norepinephrine 效果에 미치는 影響

Clonidine (30 μ g)을 室內 注入한 20~30分後 心搏減少 및 血壓下降이 存續하고 있을 때 NE (500 μ g)을 室內에 注入하였다. 이때 心搏에는 그 以上 變動이 없었으나 血壓은 顯著한 上昇을 보였다. 卽 clonidine 으로 60~80 mmHg 로 내려가 있었던 血壓은 100~160 mmHg 로 上昇하였다(Table 3, Fig. 2). 이 血壓上昇은 注入 1~2分後에 시작하여 2~3分後에 最高에 達하고 아주 徐徐히 下降하였으며 上昇된 血壓狀態는 30分以上 繼續되었다.

[V] Regitine 의 影響

Regitine (250 μ g, 또는 500 μ g)을 室內 또는 槽內로 注入한 13例中 7例는 心搏에 變動이 없었으나, 2例에서는 一時的인 減少(1分間 12, 20개의 減少)後 約 20分後에는 原心搏數로 回復되었고, 4例에서는 1分間에 12~40(平均 26)의 減少를 일으켜 1時間後에도 回復되지 않았다. 血壓은 13例中 3例에서는 變動이 없었으나, 10例에서는 一時的인 下降(10~40 mmHg)이 나타났다.

Norepinephrine: Regitine 室內注入 45~60分後 室內로 注入한 NE (500 μ g)는 心搏에는 거의 變動을 일으키지 않았으나 顯著한 持續性인 血壓上昇을 일으켰다. 卽 NE 注入前의 血壓이 5例 平均 85 mmHg (範圍: 80~100)였는데 平均 44 \pm 5.0(SE)의 上昇을 일으켰다(Table 4, Fig. 3).

Clonidine: Regitine 注入後 clonidine(室內 30 μ g)은 心搏, 血壓에 거의 變動을 일으키지 않았다(Table 4, Fig. 3).

[V] Desmethylinipramine 의 影響

本藥物(DMI) 50 또는 100 μ g 의 室內 注入은 心搏, 血壓에 거의 影響을 미치지 않았다. 300 μ g 은 心搏에 있어서는 9例中 4例에서는 거의 變動을 일으키지 않았으나 5例에서는 輕微한 增加(1分間 8~20)를 일으키고 血壓에 있어서는 7例에서는 變動을 일으키지 않았고 2例에서 輕微한 下降(20 mmHg)을 일으켰다.

Norepinephrine: DMI(300 μ g)室內注入 約 30分後에 室內에 注入한 NE (500 μ g)는 心搏에는 變動을 일으키지 않았으나 血壓은 顯著한 持續性인 上昇을 일으켰으며 上昇樣相은 regitine 注入後의 그것과 비슷하였다(Table 4).

Table 4. Influence of regitine, desmethylinipramine (DMI) and reserpine on the effects of norepinephrine and clonidine

	Norepinephrine (300 or 500 μg)		Clonidine (30 μg)	
	heart rate	blood pressure	heart rate	blood pressure
Saline 0.1 ml i. VT.	$-41 \pm 4.8(10)$	$\approx 0(10)$	$-46 \pm 7.8(10)$	$-41 \pm 5.0(8)$
Regitine 250 or 500 μg i. VT.	$\approx 0(6)$	$+44 \pm 5.0(5)$	$\approx 0(8)$	$-7 \pm 5.2(9)$
DMI 300 μg i. VT.	$\approx 0(7)$	$+61 \pm 14.5(6)$	$\approx 0(6)$	$\approx 0(6)$
Reserpine 1 mg/kg i. v.	$+30 \pm 5.9(8)$	$+48 \pm 10.2(5)$	$\approx 0(7)$	$+6 \pm 1.8(5)$

Numerals: same as in Table 1. (+: increase, -: decrease).

Heart rate and blood pressure at 45 to 60 min after regitine and 30 min after DMI were almost as same as those in the control rabbits.

Reserpine (24 hr before experiments)-treated rabbits showed decreased heart rate (range: 120-156 per min) and blood pressure (range: 50-80 mmHg).

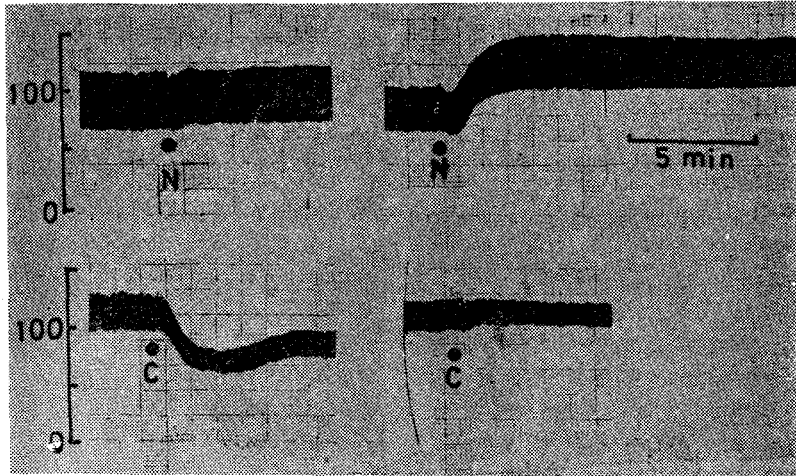


Fig. 3. Effect of intraventricular regitine (500 μg) on the blood pressure responses of norepinephrine (N: 500 μg , intraventricularly) and clonidine (C: 30 μg , intraventricularly). Between left and right tracings regitine was administered and about 45 min later right tracings were obtained. Left scale: mmHg.

Clonidine: DMI 注入後 clonidine (30 μg)은 心搏, 血壓에 거의 變動을 일으키지 않았다(Table 4).

Clonidine: 30 μg 의 室内注入은 心搏에는 거의 變動을 일으키지 않았으나 血壓은 輕微한 上昇을 일으켰다(Table 4).

[VI] Reserpine의 影響

Reserpine (1 mg/kg, iv) 24時間後에 心搏은 15例 平均 1分間 154(範圍: 120~156), 血壓은 60 mmHg(範圍 50~80)으로 心搏, 血壓 모두 非處理動物에 比하여 減少, 下降되어 있었다.

Norepinephrine: 이미 申²⁸⁾, 柳³⁴⁾에 의하여 報告된 바와같이 NE(300 μg)의 室内注入은 心搏增加, 血壓上 昇을 일으켰다(Table 4).

考 按

NE 및 clonidine에 의한 心搏減少가 regitine, DMI 注入後에는 나타나지 않은 點, clonidine 또는 NE로 心搏減少가 있는 狀態에서는 각각 NE 및 clonidine이 그 以上の 心搏減少를 일으키지 않는 點은 NE 및 clonidine에 의한 心搏減少 機轉에는 共通點이 있음을 가리키고 있다. 이미 이 clonidine 作用은 中樞의 nor-

adrenergic nerve 末端부터의 NE 遊離의 減少에 의한 것은 잘 알려져 있으며^{11,12,30)}, 末梢組織에서 提唱되어 있는 것과 같은 presynaptic α -adrenoceptor¹⁸⁾에 作用하는 것이라 생각되고 있다. α -Adrenoceptor에 對한 antagonist인 regitine이 clonidine 作用에 拮抗함은 쉽게 納得할 수 있으나 DMI가 clonidine 作用에 拮抗함은 어떤 機轉에 의한가 확실치 않다. 이와 같은 DMI와 clonidine 間의 拮抗성은 이미 報告되어 있으며 그 機轉에 關하여서는 未知이며 DMI가 갖은 α -adrenoceptor에 對한 弱한 antagonist로서의 性質^{26,33)}, noradrenergic neuron에 對한 抑制作用⁹⁾, receptor의 sensitivity의 變動³⁾등 여러가지 說明이 試圖되고 있다.

NE에 의한 心搏減少에 關하여서는 그 作用點이 presynaptic α -adrenoceptor라는 報告는 없는 것 같으며, 단지 交感神經中樞와 關係가 있을 것이라 示唆되고 있다³²⁾. 그러나 本實驗에서 보는 바와 같은 clonidine과의 類似性으로 미루어 clonidine의 作用點과 비슷한 것으로 推測할 수 있다.

本實驗에서 clonidine과 NE와의 心搏作用의 差異點을 찾아보면 reserpine 處理動物에서 NE는 增加를 일으키나 clonidine은 그렇지 못한點, NE는 反復投與로 그 效果과 減弱되지 않으나 clonidine은 減弱되었다는點이다. 室內 또는 槽內에 注入한 NE가 末梢로 流出되지 않음이 強調되어 있는點으로 미루어^{23,27,28)}, 이 NE의 作用은 中樞性인 것으로 看做된다. 即 NE는 心搏減少作用 以外에 中樞에서 心搏增加作用도 일으킬 수 있음을 推測할 수 있다.

反復投與時에 두 藥物效果에 差異가 있는것은 NE는 noradrenergic nerve에 uptake되어 作用點부터 消失되는데 clonidine은 그렇지 못함에 緣由하는 것으로 생각할 수 있을 것 같다.

NE와 clonidine의 血壓作用에는 差異가 있었다. 即 clonidine에 의한 血壓下降은 regitine, DMI, NE 注入後에는 일어나지 않았으며, 이는 心搏減少作用과 같은 機轉으로 說明할 수 있을 것이다. 그러나 NE는 對照家兎에서와는 다르게 regitine, DMI, clonidine 注入後에는 오히려 血壓上昇을 일으켰다. 이點은 NE와 clonidine의 作用點이 同一치 않음을 가리키는 것이라고 할 수 있을 것이다.

그러나 NE 注入後 clonidine은 regitine, DMI, 등의 注入後와 마찬가지로 血壓下降을 일으키지 못하였음은 血壓下降에 關與하는 clonidine의 作用點이 NE 作用點과도 密接한 關係가 있음을 말하고 있다. 即 血壓變動에 關與하는 clonidine, regitine, DMI, NE의 作用點

에 共通性이 있음을 推測할 수 있다. 그러나 一面 NE는 clonidine, regitine, DMI 存在下에서는 뚜렷한 血壓上昇을 일으킨 것은 NE는 上記 clonidine, regitine 등이 作用하는 部位以外的 다른 部位에도 作用하며 이곳에 作用할 때는 血壓上昇을 일으킴을 가리키고 있다.

Reserpine 處理家兎에서는 NE, clonidine은 모두 血壓下降, 心搏減少를 일으키지 못하였음은 이 下降, 減少가 交感神經系의 tone이 낮은 狀態에서는 일어나지 못함을 말하고 있으며, 이 兩物質의 作用이 交感神經系 tone의 減少에 起因함을 알 수 있다. 그러나 reserpine 處理下에서 NE는 뚜렷한 血壓上昇, 心搏增加를 일으켰고, clonidine도 輕微하나마 血壓上昇을 일으켰음은 中樞에는 이들 兩物質이 作用을 받아 血壓上昇을 일으키는 것을 仲介하는 部位가 있음을 示唆하고 있다.

一般的으로 clonidine은 前述한 바와 같이 presynaptic α -adrenoceptor에 作用하여 NE 遊離를 減少시킴이 알려져 있는데^{11,12,30)}, 一部 學者들은 clonidine은 이러한 NE를 媒介한 作用以外에 다른 adrenoceptor에 作用하여 循環器系에 影響을 미침을 主張하고 있다. 即 Schmitt 등²⁵⁾은 犬에서 α -adrenoceptor antagonist인 piperoxane의 槽內注入으로서 clonidine에 의한 血壓下降, 心搏減少가 逆轉됨을 報告하였고, Philippu 등²²⁾은 猫에서 腦內 clonidine의 量이 많으면 視床下部刺戟에 의한 血壓上昇이 抑制되거나 量이 적을때는 오히려 이를 昇進시키며, 抑制는 NE 遊離의 減少와, 昇進은 視床下部에 있는 α -adrenoceptor의 興奮과 關係가 있다고 하였다. 이러한 成績을 參酌하여 本實驗成績을 解釋하면, clonidine, NE가 reserpine 處理下에서 血壓上昇을 일으키는 Philippu 등²²⁾이 말한 α -adrenoceptor에 對한 作用結果라 할 수 있을 것이며, clonidine, regitine, DMI, NE 등의 存在下에서 即 presynaptic α -adrenoceptor가 이미 다른 分子에 의하여 占有된 狀況下에서 일어나는 NE에 의한 血壓上昇은 presynaptic receptor 以外的 α -adrenoceptor의 興奮에 의한 것이라 할 수 있을 것 같다. 또한 이러한 α -adrenoceptor가 血壓에 關하여서만 存在하는 것이 아니고 心搏에 關하여서도 存在함은 reserpine 處理下에서 NE가 心搏增加를 일으키는 것으로 미루어 推測할 수 있다.

NE의 心搏效果는 뚜렷하였는데, 血壓效果는 뚜렷치 못한點, NE의 反復注入으로 心搏減少效果는 減弱되지 않았으나, 血壓效果는 上昇性으로 變換點, regitine, DMI clonidine 存在下에서 NE의 心搏效果는 나타나지 않았으나 血壓는 오히려 上昇性으로 變換點등은 心搏과 血壓에 關與하는 α -adrenoceptor mec-

mechanism에 차이가 있음을 말하고 있다. 即 α -adrenoceptor mechanism 中 presynaptic α -adrenoceptor는 心搏調節에는 큰 役割을 하고 있으나, 血壓調節에는 그렇지 못한 것 같다. Clonidine이 心搏 및 血壓에 關與하는 receptor mechanism에 미치는 影響은 거의 같은 것 같으나 reserpine 處理下에서는 clonidine도 輕微하지만 血壓上昇을 일으킨 點은 presynaptic receptor 以外的 部位가 血壓調節에 큰 役割을 함을 가리키고 있다. 이러한 心搏, 血壓調節上, 腦의 receptor mechanism에 차이가 있음은 暹羅에서 Ito & Schanberg¹⁴⁾가 여러가지 adrenergic agonist, antagonist를 使用하여 提示하고 있다.

本實驗에서 α -adrenoceptor agonist인 phenylephrine이 NE와 비슷한 心搏, 血壓效果를 나타내고 β -adrenoceptor agonist인 isoproterenol과는 그 效果에 差異點이 있었다는 點은 家兔腦內에 α -adrenoceptor가 存在함을 뒷받침하고 있다. 또한 NE, clonidine에 의한 心搏減少가 室內, 槽內 어느곳에 注入하나 곧 나타나고 그 程度에 거의 差異가 없음은 交感神經 impulse를 傳導하는 走路가 視床下部부터 延髓에 빠져있음^{3,13)}을 말하는 것이며, NE 槽內注入時 室內注入時보다 그 作用出現이 빠른 것은 延髓部位가 더 銳敏하게 反應함을 示唆하고 있다.

要 約

1) Urethane 麻醉家兔의 腦內(側腦室 또는 小腦延髓槽內)에 norepinephrine (NE), clonidine을 注入할 때 일어나는 心搏減少, 血壓下降에 관한 이들 藥物의 作用點을 調査할 것을 試圖하였다.

2) NE의 腦內注入은 心搏減少를 일으켰으나 血壓에 미치는 影響은 뚜렷치 않았다. Clonidine은 心搏減少, 血壓下降을 일으켰다.

3) 側腦室內注入과 小腦延髓槽內注入間에는 NE, clonidine, phenylephrine, isoproterenol의 心搏, 血壓效果에 差異가 없었다. 또 NE에 의한 心搏減少效果의 出現은 小腦延髓槽內注入時 더 빨랐다.

4) 約 2時間 間隔으로 NE를 反復 注入할 때 心搏效果에는 거의 變動이 없었으나 血壓效果는 反復注入함에 따라 血壓上昇效果가 顯著히 나타났다. Clonidine의 心搏減少 및 血壓下降效果는 反復注入에 따라 점차 弱화되었다.

5) NE 注入後 NE 效果가 持續하고 있을 때 clonidine은 더 以上の 心搏減少를 일으키지 않고, 血壓下降도 일으키지 않았다. Clonidine 注入後 clonidine 效果가

持續하고 있을 때 NE는 더 以上の 心搏減少를 일으키지 않았고 題著한 血壓上昇을 일으켰다.

6) Regitine 또는 desmethyylimipramine의 腦內注入後 NE는 心搏에 거의 變動을 일으키지 않았으나 顯著한 血壓上昇을 일으켰다. Clonidine은 心搏, 血壓에 거의 變動을 일으키지 않았다.

7) Reserpine 處理家兔에서는 NE는 心搏增加와 血壓上昇을 일으켰으며, clonidine은 心搏에는 거의 變動을 일으키지 않았고 輕微한 血壓上昇을 일으켰다.

8) NE 및 clonidine에 의한 心搏減少, clonidine에 의한 血壓下降은 主로 presynaptic α -adrenoceptor를 仲介하여 일어나나, NE 및 clonidine에 의한 血壓上昇은 presynaptic site 以外的 部位를 仲介하여 일어나는 것 같다.

文 獻

- 1) Baum, T. & Shropshire, A.T.: *Reduction of sympathetic outflow by central administration of L-dopa, dopamine and norepinephrine. Neuropharmacology* 12, 49-55, 1973.
- 2) Bhargava, K.P., Mishra, N. & Tangri, K.K.: *An analysis of central adrenoceptors for control of cardiovascular function. Brit. J. Pharmacol.* 45, 596-602, 1972.
- 3) Bloch, R., Feldman, J., Bousquet, P. & Schwartz, J.: *Relationship between the ventromedullary clonidine-sensitive area and the posterior hypothalamus. Europ. J. Pharmacol.* 45, 55-60, 1977.
- 4) Bogaievsky, D., Bogaievsky, Y., Tsoucaris-Kupfer, D. & Schmitt, H.: *Blockage of central hypotensive effect of clonidine by α -adrenoceptor antagonists in rats, rabbits and dogs. Clin. Exptl. Pharmacol. Physiol.* 1, 527-535, 1974.
- 5) Briant, R.H. & Reid, J.L.: *Desmethyylimipramine and the hypotensive action of clonidine in the rabbit. Brit. J. Pharmacol.* 46, 563-564, 1972.
- 6) Chalmers, J.P. & Wurtman, R.J.: *Fate of intracisternally administered norepinephrine- H^3 in the brain and spinal cord of the rabbit. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 178, 8-19, 1971.
- 7) 張晃男: 實驗動物의 心搏計測法. 大韓藥理學雜誌.

- 4, 37-89, 1968.
- 8) Day, M.D. & Roach, A.G.: *General adrenoceptors and the control of arterial blood pressure. Clin. Exptl. Pharmacol. Physiol.* 1, 347-355, 1974.
 - 9) Draper, A.J., Grimes, D. & Fedfern, P.H.: *The interaction between clonidine and desmethylmipramine: effects of blood pressure and central catecholamine metabolism. J. Pharm. Pharmacol.* 28, 34P, 1976.
 - 10) Elliott, J.M. & Clark, D.W.J.: *Changes in rat hind limb vascular resistance following intracerebroventricular drug administration. Europ. J. Pharmacol.* 45, 13-22, 1977.
 - 11) Enero, H.A., Langer, S.Z., Rothlin, R.P. & Stefano, F.J. E.: *Role of the α -adrenoceptor in regulating noradrenaline overflow by nerve stimulation. Brit. J. Pharmacol.* 44, 672-688, 1972.
 - 12) Farnebo, L.O. & Hamberger, B.: *Drug-induced changes in the release of ^3H -monoamines from field stimulated rat brain slices. Acta Physiol. Scand. Suppl.* 371, 35-44, 1971.
 - 13) Haeusler, G.: *Activation of the central pathway of the baroreceptor reflex, a possible mechanism of the hypotensive action of clonidine. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 278, 231-246, 1973.
 - 14) Ito, A. & Schanberg, S.M.: *Maintenance of tonic vasomotor activity by alpha and beta adrenergic mechanisms in medullary cardiovascular centers. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 189, 392-404, 1974.
 - 15) Kobinger, W. & Pichler, L.: *Localization in the CNS of adrenoceptors which facilitate a cardioinhibitory reflex. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 286, 371-397, 1975.
 - 16) Kobinger, W. & Pichler, L.: *Centrally induced reduction in sympathetic tone—a post-synaptic α -adrenoceptor stimulating action of imidazolines. Europ. J. Pharmacol.* 40, 311-320, 1976.
 - 17) Kobinger, W. & Walland, A.: *Involvement of adrenergic receptors in central vagal activity. Europ. J. Pharmacol.* 16, 120-122, 1971.
 - 18) Langer, S.Z.: *Presynaptic regulation of catecholamine release. Biochem. Pharmacol.* 28, 1773-1800, 1974.
 - 19) McCubbin, J.W., Kaneko, J. & Page, I.H.: *Ability of serotonin and norepinephrine to mimic the central effects of reserpine on vasomotor activity. Circulation Res.* 8, 849-858, 1960.
 - 20) 文榮壁：側腦室內 Phenoxybenzamine 이 5-Hydroxytryptamine 作用에 미치는 影響. 全南醫大雜誌. 1, 131-142, 1964.
 - 21) Nashold, B.S., Mannarino, E. & Wunderlich, M.: *Pressor-depressor blood pressure responses in the cat after intraventricular injection of drugs. Nature, London* 193, 1297-1298, 1962.
 - 22) Philippu, A., Demmeler, R. & Rosenberg, G.: *Effects of centrally applied drugs on pressor responses to hypothalamic stimulation. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 282, 389-400, 1974.
 - 23) Philippu, A., Przuntek, H., Heyd, G. & Burger, A.: *Central effects of sympathomimetic amines on the blood pressure. Europ. J. Pharmacol.* 15, 200-208, 1971.
 - 24) Schmitt, H.: *Centrally mediated decrease in sympathetic tone induced by 2-(2, 6-dichlorophenylamine)-2-imidazoline (St 155, Catapres). In Catapres in Hypertension, ed. by Conolly, M.E. pp. 23-41, Butterworths, London, 1969.*
 - 25) Schmitt, H., Schmitt, H. & Fenard, S.: *Evidence for an α -sympathomimetic component in the effects of catapresan on vasomotor centers: antagonism by piperoxane. Europ. J. Pharmacol.* 14, 98-100, 1971.
 - 26) Scriabine, A., Sweet, C.S., Ludden, C.T., Staborski, J.M., Wenger, H.C. & Bohidar, N.R.: *Some cardiovascular effects of ST-91 and clonidine. Europ. J. Pharmacol.* 43, 333-341, 1977.
 - 27) Share, N.N. & Melville, K.I.: *Centrally mediated sympathetic cardiovascular responses induced by intraventricular norepinephrine. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 141, 15-21, 1963.

—Jung Chung Lee : Studies on the Changes in Heart Rate and Blood Pressure
Induced by Central Norepinephrine and Clonidine—

- 28) 申承浩 : 側腦室內 Norepinephrine 의 家兔心搏
及 血壓에 미치는 影響. 大韓藥理學雜誌, 1, 53-
61, 1965.
- 29) Smookler, H.H., Severs, W.B., Kinnard, W.J.
& Buckley, J.P.: *Centrally mediated cardiovas-
cular effects of angiotensin II. J. Pharm-
acol. Exp. Ther.* 153, 485-494, 1966.
- 30) Starke, K. & Altman, K.P.: *Inhibition of
adrenergic neurotransmission by clonidine:
an action on prejunctional α -receptors. Neur-
opharmacology* 12, 339-347, 1973.
- 31) Struyker Boudier, H.A.J., Smeets, G., Brouwer,
G. & Van Rossum, J.M.: *Central and periphe-
ral alpha adrenergic activity of imidazoline
derivatives. Life Sci.* 15, 887-892, 1974.
- 32) Toda, N., Matsuda, Y. & Shimamoto, K.:
*Cardiovascular effects of sympathomimetic
amines injected into the cerebral ventricles of
rabbits. Int. J. Neuropharmacol.* 8, 451-461,
1969.
- 33) Van Spanning, H.W. & Van Zwieten, P.A.:
*The interference of tricyclic antidepressants
with the central hypotensive effect of cloni-
dine. Europ. J. Pharmacol.* 24, 402-404,
1973.
- 34) 柳在滿 : 家兔腦內的 norepinephrine receptor 에
관한 研究. 全南醫大雜誌, 12, 199-208, 1975.
- 35) Zaimis, E.: *On the pharmacology of catapres
(St-155). In Catapres in Hypertension, ed.
by Conolly, M.E. pp. 9-22, Butterworths.
London, 1969.*