

DOPAMINA: NEUROTRANSMISOR FISIOLÓGICO Y AGENTE TERAPÉUTICO

JOSÉ LUIS G. ALLOZA Y GASCÓN-MOLINS *
JOSÉ ANTONIO SALVÁ MIQUEL **

INTRODUCCIÓN. — Posiblemente la investigación fisiológica y farmacológica de nuevos productos endógenos de particular significado y eventual uso en terapéutica nos haya sensibilizado a seguir bibliográficamente el curso de estos acontecimientos e incluso a colaborar en su investigación. No es necesario, pues, resaltar el innumerable arsenal terapéutico que disponemos al conocer mejor las acciones de principios activos que sintetiza nuestro propio organismo. Nos llamará mucho más la atención el conocimiento de las «endorfinas» o de las «prostacilinas», pero sin embargo todavía sigue siendo buen momento de recordar ciertos mediadores adrenérgicos —dopamina—, que tienen un relevante papel terapéutico y con muchos apartados por investigar.

CONSIDERACIONES FISIO-FARMACOLÓGICAS DE LA DOPAMINA. — La dopamina (3-hidroxitiramina o 3,4-dihidroxifeniletilamina) es un precursor de la noradrenalina y adrenalina en el sistema nervioso vegetativo y tejido cromafín.¹

Estudios recientes han demostrado que la dopamina, la tercera catecolamina endógena, ejerce por sí misma efectos importantes en muchos órganos. Algunos de estos efectos han demostrado ser debidos a la estimulación de receptores dopaminérgicos específicos, que son distintos de los alfa y beta adrenérgicos.

HOLTZ y CREDNER² (1942) observaron que los efectos de la dopamina eran cualitativamente distintos de la noradrenalina. Encontraron que la dopamina en el cobayo y en menor cuantía, en el conejo, al contrario que la noradrenalina, producía una bajada de la tensión arterial. Hallazgos que posteriormente fueron confirmados por otros autores.³

* Prof. Encargado de Curso de Farmacología. Universidad de Barcelona.

** Catedrático de Farmacología y Terapéutica. Universidad Autónoma de Barcelona.

MONTAGU⁴ (1957) y WEILL-MALHERBE y BONE⁵ (1957) fueron los primeros en comprobar que la dopamina era un constituyente normal en el cerebro de mamífero. En la mayoría de especies se observa que más del 50 % del contenido de catecolaminas corresponde a la dopamina,⁶ con lo cual se demuestra que la dopamina no tiene un papel exclusivo de precursor cerebral de catecolaminas.

En la actualidad, los conocimientos sobre las funciones centrales y periféricas de la dopamina se han multiplicado extraordinariamente, aunque el papel preciso de la dopamina en los ganglios basales del cerebro no está claramente definido.⁷ La acción de la dopamina puede evidenciarse con sus agonistas (apomorfina, bromocriptina), y puede ser bloqueada por antagonistas, tales como fenotiacinas, butirofenonas (haloperidol), pimozide, metoclopramida, sulpiride, y en menor cuantía por antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos.

La dopamina se ha encontrado en los ganglios de nervios adrenérgicos,^{8, 9} vasos sanguíneos¹⁰, corazón,^{11, 12} pulmón y bronquio,⁸ así como en hígado, mucosa gastrointestinal, tiroides, páncreas, glándulas salivares, riñón, cuerpo carotídeo, bazo y pene.¹³ Concentraciones que están en correspondencia con las acciones periféricas de la dopamina, como agonista específico en la arteria renal, mesentérica y coronaria¹⁴ y también en arterias cerebrales, páncreas exocrino y riñón.¹⁵

Las concentraciones plasmáticas de dopamina en el hombre¹⁶ vienen a ser de 0,33 ng/ml., que resulta bastante elevada en comparación con la excreción urinaria por día (unos 200 µg) y que a su vez es de 10 a 20 veces superior a la eliminación de noradrenalina o adrenalina.

Las pequeñas concentraciones de dopamina determinadas, por ejemplo, en la medula adrenal,^{12, 17} de 1-2 % o de 1-5 % en el tejido cardiovascular humano,¹⁸ corresponden probablemente al papel de precursor de las otras catecolaminas.

Las *acciones centrales* de la dopamina están sometidas a debate por la multiplicidad de sus efectos. En el hombre, las mayores concentraciones de dopamina cerebral se encuentran en el putamen (8,25 µg/σ) y núcleo caudado (5,74 µg/g),¹⁹ y en general su dominio se extiende a todos los centros extrapiramidales.

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por una acusada disminución de dopamina, y es bien conocido el alivio de esta patología por la administración del precursor L-DOPA, o su agravamiento, con el haloperidol o clorpromacina.

En la investigación de la actividad dopaminérgica central se ha prodigado la utilización de las butirofenonas,²⁰ dentro de los neurolépticos. En términos generales, la familia de los neurolépticos produce un aumento del «turnover» cerebral de dopamina.

El haloperidol no modifica las concentraciones de dopamina en el núcleo estriado de rata.²¹ A este nivel, los neurolépticos actúan inhi-

biendo la estimulación que ejerce la dopamina sobre la adenil ciclasa; ²² sin embargo, no hay correlación entre la potencia antagónica *in vitro* y la respuesta farmacológica de la clínica. Además, estos fármacos parecen interactuar con receptores presinápticos con la posibilidad de aumentar tanto la síntesis como la liberación de dopamina en condiciones normales.²³

En cuanto a los efectos que ejercen sobre el metabolismo de la dopamina, provocan la acumulación de metabolitos ácidos, en particular el ácido homovalínico (principal metabolito de la dopamina) y el 3,4-dihidroxifenilacético.²⁴

La hiperactividad de la dopamina cerebral juega un importante papel en la esquizofrenia.²⁵ Las acciones antipsicóticas y extrapiramidales de los neurolepticos están muy relacionadas con su capacidad de bloquear la transmisión dopaminérgica central. Al parecer, en la esquizofrenia, los receptores dopaminérgicos mesolímbicos se hacen hipersensibles, o falla un mecanismo antagónico sobre dicho sistema.²⁶

Se han identificado neuronas dopaminérgicas en el hipotálamo que están implicadas en la regulación de hormonas hipofisarias, especialmente la prolactina. La administración de L-DOPA y bromocriptina disminuyen los niveles de prolactina a la normalidad, mientras que las fenotiacinas y TRH la aumentan. Se ha sugerido que estas acciones se deben a la presencia de un factor inhibidor de la secreción de prolactina (PIF) por el hipotálamo, sobre el cual actuarían estos fármacos.²⁷ Por otra parte, cabe la posibilidad de que la dopamina por sí misma sea el PIF, pues las neuronas dopaminérgicas terminan en el sistema portal de la hipófisis. En el hombre la infusión de dopamina suprime el test de la TRH, y no se confirma un aumento de TSH ni de prolactina.²⁸

COMMISSIONG y SEDWICK ²⁹ (1975) han postulado la existencia de terminaciones dopaminérgicas a nivel de la médula lumbar en el hombre, encontrando 0,14 µg/g de dopamina (0,38 µg/g de noradrenalina) y suscitando la posibilidad de ser un punto de acción de la levodopa cuando se usa en terapéutica.

Las *acciones periféricas* de la dopamina se deben a efectos específicos sobre la fibra muscular lisa, también por su acción antagónica sobre el sistema colinérgico, así como intermediario en la síntesis de catecolaminas.

Los efectos cardiovasculares de la dopamina observados en la clínica están en función de las dosis administradas; dosis bajas ejercen efectos beta-adrenérgicos y los puramente dopaminérgicos, dilatando los vasos mesentéricos y renales, y por el contrario, a las dosis elevadas, se produce una estimulación generalizada que esta medida por los receptores alfa adrenérgicos. El efecto vasodilatador de arterias renales, mesentéricas y cerebrales, se atenúa con las fenotiacinas y el haloperidol,³⁰ que según WILLEMS y BOGAERT ³¹ puede deberse a una acción inhibitoria

sobre el ganglio simpático al alterar los efectos vasoconstrictores del mismo.³² Además, la dopamina inhibe la vasoconstricción mediada por el transmisor en la estimulación nerviosa, a través de los receptores presinápticos dopaminérgicos,³³ con una acción *feed-back* negativo sobre la liberación del transmisor (fig. 1).

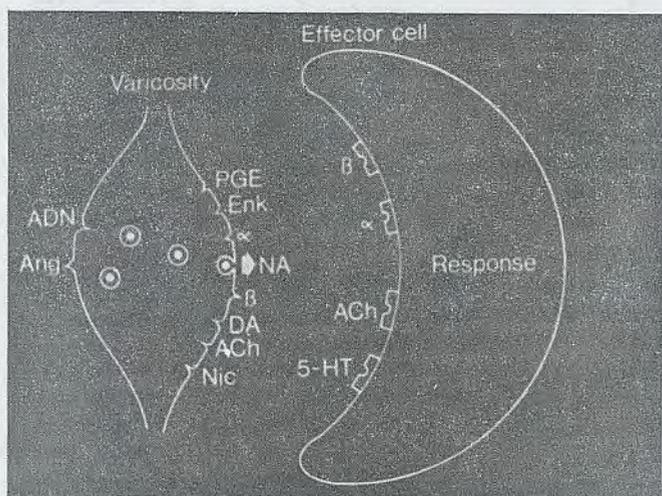


FIG. 1.— Representación esquemática de los receptores pre- y postsinápticos en una terminación noradrenérgica y célula efectora del sistema nervioso periférico. No todos estos receptores están distribuidos por igual en todas las células musculares lisas. DA, receptores dopaminérgicos presinápticos, inhibidores de la liberación de noradrenalina. (Tomado de LANGER,⁵⁶ 1977.)

La evidencia de receptores dopaminérgicos específicos ha sido confirmada en el esfago de zarigüeya, donde la dopamina, en contraposición a la isoprenalina, produce relajación del esfínter esofágico, que se inhibe con el haloperidol, pero no con la fentolamina o el propranolol.^{34, 35} Análogamente la especificidad de estos receptores se ha comprobado en aorta aislada de rata.³⁶ TODA y GOLDBERG³⁷ (1975) consideran que las respuestas dilatadoras de la arteria coronaria del perro se deben a receptores específicos, mientras que en el cobayo son para AL-JEBOORY³⁸ (1977) resultado de la inhibición de la fosfodiesterasa. Nosotros^{39, 40} hemos podido comprobar, tanto en el conducto deferente humano como en el de rata, órganos con predominio alfa-adrenérgico, la especificidad del receptor dopaminérgico. En la figura 2 puede observarse el desplazamiento paralelo a la derecha respecto a la curva control

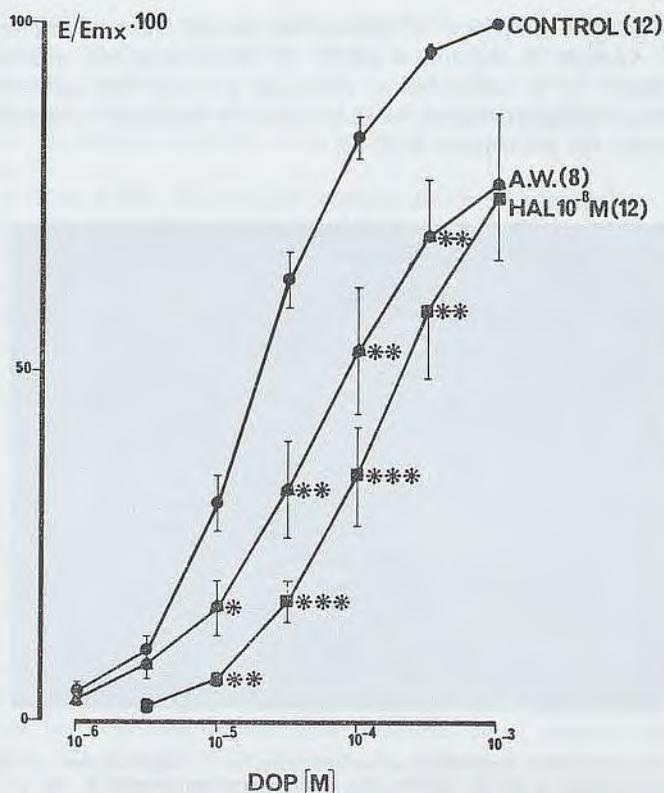


FIG. 2. — Curvas dosis-efecto acumulativas de la dopamina (DOP) en conducto deferente aislado de rata e interacción con el haloperidol (HAL: 10^{-8} M). Curva control, en presencia de HAL y después del lavado (A. W.). Valores \pm SE. Entre paréntesis el número de experiencias. Test t-Student ($p < 0,05$ *; $p < 0,005$ **; $p < 0,001$ ***).

de dopamina en presencia de haloperidol, hecho característico de un antagonismo competitivo y que revela la presencia de los receptores dopaminérgicos ($pA_2 = 9,2 \pm 0,12$).

Se ha demostrado que muchas neuronas del sistema vegetativo autónomo son dopaminérgicas.⁴¹ Existe un tipo de interneurona que participa en la transmisión gangliónica y cuyo contenido principal es dopamina. Es la denominada célula «SIF» (pequeñas, fluorescencia intensa), cuyo significado funcional no está totalmente esclarecido. Al parecer los impulsos pregangliónicos de las terminaciones colinérgicas pueden provocar la liberación de la dopamina de estas interneuronas, las cuales inhiben la transmisión ganglionar al producir hiperpolarización de la membrana postsináptica.^{42, 43} En la figura 3 se representa la interneurona

de la célula SIF en el contexto de las terminaciones de la fibra colinérgica y célula ganglionar adrenérgica según las apreciaciones de HANBAUER y COSTA⁴⁴ (1975), BULBRING⁴⁵ (1976) y STARKE y cols.⁴⁶ (1977).

El *stress* provoca una marcada liberación de catecolaminas, y efectivamente se ha demostrado que la estimulación nerviosa conduce a un aumento de la síntesis de dopamina, que posteriormente da lugar a una liberación de la misma en la corriente sanguínea.⁴⁷ A nivel experimental la estimulación nerviosa del conducto deferente de cobayo produce la liberación de dopamina y noradrenalina, y se ha propuesto que con la estimulación directa del nervio hipogástrico pueden potenciarse vías metabólicas subsiguientes a la tirosina-hidroxilasa.⁴⁸ La traducción de estos hechos en clínica son importantes, pues la dopamina desarrolla funciones homeostáticas compensatorias,^{49, 50} que pueden explicarse por la acción depresora en la liberación del neurotransmisor, cuando ésta se administra en infusión en el hombre.⁵¹

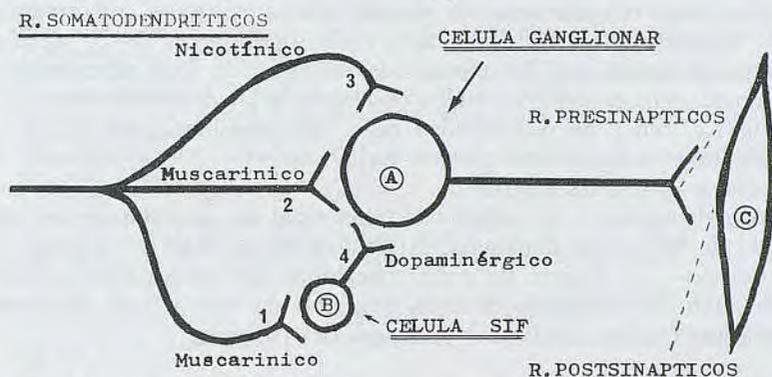


Fig. 3. — Representación esquemática de la organización sináptica de un ganglio simpático. 1, 2 y 3 potencial excitatorio postsináptico, 4 potencial inhibitorio postsináptico.

En la aurícula aislada de conejo, la dopamina ejerce un efecto inotrópico positivo.⁵² En el hombre esta acción es equivalente a la de la isoprenalina, pero las taquiarritmias son menos frecuentes que las inducidas por la noradrenalina o adrenalina.³⁰

La dopamina es la única catecolamina que en el hombre produce un aumento del volumen minuto cardíaco, del flujo renal y filtrado glomerular, acompañándose de una natriuresis marcada.⁴⁹ La acción diurética de la dopamina tiene un relevante papel en los chocados,⁵³ como manifestación del efecto favorable sobre el riesgo renal. Para THORNE¹⁵ (1975), la natriuresis se evidencia con el hecho de que la excreción de dopamina es proporcional a la excreción de sodio.

DOPAMINA EN TERAPÉUTICA. — Los aspectos previamente citados son muy positivos para el tratamiento de ciertos estados patológicos, fundamentalmente en el campo cardiocirculatorio y, particularmente, en los estados de shock de las diversas etiologías,^{30, 53, 54} por ejemplo los derivados de infarto de miocardio, traumático y séptico, así como en la cirugía cardíaca, fracaso renal o en la cardiopatía congestiva.⁵⁵

Como es bien conocido, en los estados de shock lo más importante es evitar llegar a la fase de estado irreversible y esto comporta actuar sobre la etiología desencadenante, corrigiendo simultáneamente las constantes del individuo, pero siempre manteniendo la perfusión de los órganos vitales. Precisamente en este último apartado es donde las indicaciones de la dopamina tienen mayor interés, porque además de una acción sistémica, produce una vasodilatación selectiva de la circulación renal, mesentérica y coronaria.

En estos casos habrá de tenerse en cuenta que los efectos ejercidos por la dopamina variarán de acuerdo a su concentración hemática. Por ello conviene recordar que los efectos alfa-adrenérgicos (vasoconstricción, hipertensión) se evidenciarán a dosis superiores a los 20 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minuto}$, mientras que los efectos de estimulación beta-adrenérgica y dopaminérgicos específicos, suelen observarse a las dosis inferiores (2,5-10 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min.}$). Se recomiendan dosis comprendidas entre 2,5 y 10 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min.}$, aunque éstas pueden variar entre 1 y 20 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min.}$, de acuerdo a la respuesta buscada.

Atendiéndonos a la presentación comercial de ampollas de un contenido de 50 mg. de dopamina, exponemos en la tabla 1 —a título de orientación— el número de gotas a perfundir intravenosamente, según la dilución del contenido de estas ampollas en frascos con soluciones fisiológicas (salina, glucosada) y el peso del paciente.

INFUSION DOPAMINA CIH I. V.				
DOSIS DESEADA		DOSIS DESEADA		
2,5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min.}$		10 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min.}$		
Vol. de perfusión:	100 ml.	250 ml.	100 ml.	250 ml.
Peso/Kg.	Núm. gotas/min.	Núm. gotas/min.	Núm. gotas/min.	Núm. gotas/min.
40	4	10	16	40
50	5	12	20	50
60	6	15	24	60
70	7	17	28	70
80	8	20	32	80

TABLA 1. — Estos datos se refieren a la utilización de soluciones de perfusión, obtenidas diluyendo el contenido de una ampolla de 50 mg. de dopamina CIH en el volumen indicado.

RESUMEN. — «Dopamina: neurotransmisor fisiológico y agente terapéutico». Se revisan los aspectos fisiológicos y farmacológicos más relevantes de la dopamina en la actualidad, con aportaciones personales de los autores, y se destacan las principales acciones de este neurotransmisor para su utilización clínica.

SUMMARY. — *Dopamine: Physiological neurotransmitter and therapeutic agent.* We reviewed the actual physiological and pharmacological aspects of dopamine and report personal information, with remark in the principal actions of this neurotransmitter for its clinical applications.

BIBLIOGRAFIA

1. BLASCHKO, H.: Development of current concepts of catecholamine formation. *Pharmacol. Rev.*, 11, 307-316, 1959.
2. HOLTZ, P., CREDNER, K.: «Die enzymatische Entstehung von Oxytyramin in Organismus und die physiologische Bedeutung der Dopadecarboxylase. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 20, 356-388, 1942.
3. BURN, J. H., RAND, M. J.: The action of sympathomimetic amines in animals treated with reserpine. *J. Physiol. (Lond.)*, 144, 314-336, 1958.
4. MONTAGU, K. A.: Catechol compounds in rat tissues and in brains of different animals. *Nature*, 180, 244-245, 1957.
5. WEILL-MALHERBE, H., BONE, A. D.: Intracellular distribution of catecholamines in the brain. *Nature*, 180, 1.050-1.051, 1957.
6. CARLSSON, A., LINDQVIST, M., MARNUSSON, T., WALDECK, B.: On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science*, 127, 471, 1958.
7. HORNYKIEWICZ, O.: Dopamine in the basal ganglia. *Brit. Med. Bull.*, 29, 172-178, 1973.
8. VON EULER, U. S., LISHAJKO, F.: Dopamine in mammalian lung and spleen. *Acta Physiol. Pharmac. Néerl.*, 6, 295-303, 1957.
9. LAVERTY, R., SHARMAN, D. F.: The estimation of small quantities of 3,4-dihydroxyphenylethylamine in tissues. *Brit. J. Pharmacol.*, 24, 538-548, 1965.
10. VON EULER, U. S., LISHAJKO, F.: Catecholamines in vascular wall. *Acta Physiol. Scand.*, 42, 333-341, 1958.
11. BERTLER, A., FALCK, B., HILLARP, N.-A., ROSENGREN, E., TORP, A.: Dopamine and chromaffin cells. *Acta Physiol. Scand.*, 47, 251-258, 1959.
12. GOODALL, McC.: Studies of adrenaline and noradrenaline in mammalian hearts and suprarenals. *Acta Physiol. Scand.*, 24, Suppl. 85, 1951.
13. HOLZBAUER, M., SHARMAN, D. F.: The distribution of catecholamines in vertebrates. *En Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. XXXIII: Catecholamines. Edit. Blaschko, H., y Muscholl, E. Springer-Verlag. Berlín, 1972.
14. GOLDBERG, L. I.: Cardiovascular and renal actions of dopamine: Potential clinical applications. *Pharmacol. Rev.*, 24, 1-29, 1972.
15. THORPE, M. O.: Dopamine is an important neurotransmitter in the autonomic nervous system. *Lancet*, 1, 662-664, 1975.
16. CHRISPENSER, N. J., NEUBAUER, B., BRANDSPORG, D., MATHIAS, C. J., FRANKEL, H. L.: Dopamine and the peripheral autonomic nervous system. *Lancet*, 1, 1.084-1.085, 1975.
17. SNIDER, S. R., CARLSSON, A.: The adrenal dopamine as an indicator of adrenomedullary hormone synthesis. *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.*, 275, 347-357, 1972.
18. SNIDER, S.: Assay of dopamine in human cardiovascular tissue. *J. Neural Trans.*, 35, 87-90, 1974.
19. SANO, I., GAMO, T., KAKIMOTO, Y., TANIGUCHI, K., TAKESADA, M., NISHINUMA, K.: Distribution of catechol compounds in human brain. *Biochem. Biophys. Acta* 32, 586-587, 1959.
20. LEHMANN, H. E., BAN, T. A.: The butyrophenones in Psychiatry. First North American Symposium. L'Annonciation, Quebec, 1964.

21. SHORE, P. A.: Actions of amfonelic acid and other non-amphetamine stimulants on the dopamine neuron. *J. Pharm. Pharmac.*, 28, 855-856, 1976.
22. LADURON, P.: Limiting factors in the antagonism of neuroleptics on dopaminesensitive adenylate cyclase. *J. Pharm. Pharmac.*, 28, 250-251, 1976.
23. WALTERS, J. R., ROTH, R. H.: Dopaminergic neurons: An in vivo system for measuring drug interactions with presynaptic receptors. *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.*, 296, 5-14, 1976.
24. ROOS, B.-J.: The effect of reserpine, chlorpromazine and haloperidol on the monoamines central nervous system. *Acta Psychiat. Scand.*, 180, 421-422, 1964.
25. HARTMANN, E., KELLER-TESCHKE, M.: Biology of schizophrenia: mental effects of dopamina-hydroxylase inhibition in normal men. *Lancet*, 1, 37-38, 1977.
26. CROW, T. J., JOHNSTONE, E. C., DEAKIN, J. F. W., LONGDEN, A.: Dopamine and schizophrenia. *Lancet*, 2, 563-566, 1976.
27. BUCKMAN, M. T., PEAKE, G. T.: Prolactin in clinical practice. *JAMA*, 236, 871-874, 1976.
28. BESES, G. S., BURROW, G. N., SPAULDING, S. W., DONABEDIAN, R. K.: Dopamine infusion acutely inhibits the TSH and prolactin responses to TRH. *J. Clin. Endocr.*, 41, 985-988, 1975.
29. COMMISSIONG, J. W., SEDGWICK, E. M.: Dopamine and noradrenaline in human spinal cord. *Lancet*, 1, 347, 1975.
30. REID, P. R., THOMPSON, W. L.: The clinical use of dopamine in the treatment of shock. *Johns. Hopkins Med. J.*, 137, 276-279, 1975.
31. WILLEMS, J. L., BOGAERT, M. G.: Dopamine induced neurogenic vasodilatation in isolated perfused muscle preparation of the dog. *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.*, 286, 413-428 1975.
32. BOGAERT, M. G., DE SCHAEPRYVER, A. F., WILLEMS, J. L.: Dopamine-induced neurogenic vasodilatation in the intact hindleg of the dog. *Brit. J. Pharmacol.*, 59, 283-292, 1977.
33. LOKHANDWALA, M. F., BCKLEY, J. P.: Presynaptic dopamine receptors as mediators of dopamine-induced inhibition of neurogenic vasoconstriction. *Europ. J. Pharmacol.*, 45, 305-309, 1977.
34. RATTAN, S., GOYAL, R. K.: Effect of dopamine on the esophageal smooth muscle in vivo. *Gastroenterology*, 70, 377-381, 1976.
35. DE CARLE, D. J., CHRISTENSEN, J.: A dopamine receptor in esophageal smooth muscle of the opossum. *Gastroenterology*, 70, 216-219, 1976.
36. MURA AML, W., SHIBATA, S.: Evidence for dopamine sensitive receptor in the young rat aorta. *Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol.*, 13, 349-352, 1976.
37. TODA, N., GOLDBERG, L. I.: Effects of dopamine on isolated canine coronary arteries. *Cardiovascular Res.*, 9, 384-389, 1975.
38. AL-JEBOORY, A., MARSHALL, R. J.: The effects of dopamine and dobutamine on isolated coronary vascular smooth muscle of the pig. *Proceedings B. P. S.*, pp. 514, 1977.
39. ALLOZA GASCÓN-MOLINS, J. L. G., JODAR OGAYAR, D., SALVÁ MIQUEL, J. A.: Respuesta del conducto deferente humano (CDH) a la dopamina e interacción con el haloperidol in vitro. *Actas del XVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas*, pp. 168. Bellaterra (Barcelona), 1977.
40. ALLOZA GASCÓN-MOLINS, J. L. G., PÉREZ-ARNAU, F., SALVÁ MIQUEL, J. A.: Interacción dopamina-haloperidol, noradrenalina-haloperidol en el conducto deferente (CD) aislado de rata. *Actas del XVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas*, pp. 167, Bellaterra (Barcelona), 1977.
41. BJORKLUND, A., CEGRELL, L., FALEX, B.: Dopamine-containing cells in sympathetic ganglia. *Acta Physiol. Scand.*, 78, 334-338, 1970.
42. LIBET, B., OWMAN, C.: Concomitant changes in formaldehyde induced fluorescence of dopamine interneurons and in slow inhibitory postsynaptic potentials of the rabbit superior cervical ganglion, induced by stimulation of the preganglionic nerve or by a muscarinic agent. *J. Physiol. (Lond.)*, 237, 635-662, 1974.
43. KRUEGER, B. K., FORN, J., GREENGARD, P.: Dopamine-sensitive adenylate cyclase and protein phosphorylation in the rat caudate nucleus. *En Pre- and Postynaptic Receptors*. Ed. Marcel Dekker, 1975.
44. HANBAUER, I., COSTA, E.: Trans-synaptic induction of tyrosine hydroxylase in superior cervical ganglia: Participation of pkostsynaptic and steroid receptors. *En Chemical Tools in Catecholamine Research*, II. Edit. Tlmgren, O., Carlsson, A., y Engel, J. North-Holland Publishing Company, 1975.

45. BULBRING, E.: Catecholamines then and now. *J. Pharm. Pharmacol.*, 28, 348-355, 1976.
46. STARKE, K., TAUBE, H. D., BOROWSKI, E.: Pre- and postsynaptic receptors in catecholaminergic transmission. *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.*, 297, S43-S44, 1977.
47. SNIDER, S. R., MILLER, C., PRASAD, A. L. N., JACKSON, V., FAHN, S.: Is dopamine a neurohormone of the adrenal medulla? *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.*, 297, 17-22, 1977.
48. AUSTIN, L., LIVETT, B. G., CHUBB, I. W.: Increased synthesis and release of noradrenaline and dopamine during nerve stimulation. *Life Sci.*, 6, 97-104, 1967.
49. ROSENBLUM, R., TAI, A. R., LAWSON, D.: Dopamine in man: cardiorenal hemodynamics in normotensive patients with heart disease. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 183, 256-263, 1972.
50. SNIDER, S. R.: Release of peripheral dopamine during stress. *Lancet*, 2, 868, 1975.
51. STJARNE, L., BRUNDIN, J.: Affinity of noradrenaline and dopamine for neural α -receptors mediating negative feedback control of noradrenaline secretion in human vasoconstrictor nerves. *Acta Physiol. Scand.*, 95, 89-94, 1975.
52. OZAW, H., AIHARA, H., SASAJIMA, M., TANAKA, I.: Effect of dopamine on isolated left atria of rat. (Abstr.) *Folia Pharmacol. Jap.*, 70, 399-408, 1974.
53. WUJANZ, G.: Dopamin beim kardiogenen Schock. *Med. Klin.*, 71, 1.534-1.538, 1976.
54. LEJEUNE, J. A.: Utilisation de la dopamine au cours du choc cardiogénique post opératoire chez l'enfant. Résultats préliminaires. *Ann. Anesth. Franc.*, 16, 679-682, 1975.
55. Dopamine for treatment of shock. *The Medical Letter*, 17, 13-14, 1975.
56. LANGER, S. Z.: Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmitter release. *Brit. J. Pharmacol.*, 60, 481-497, 1977.