

PSYCHOTROPISCHE MEDIKAMENTE, WETTERBEDINGUNGEN UND BLUTDRUCK

PSYCHOTROPIC DRUGS, WEATHER CONDITIONS AND BLOOD PRESSURE

Pavo Filaković, Ljiljana Grgurić-Radanović, Oliver Koić, Eduard Pavlović & Nikola Mandić

Zusammenfassung: Die Autoren haben Blutdruck – und Pulsschwankungen durch Anwendung der Schellong-Methode auf einer Gruppe von 15 psychiatrischen Patienten in 2 verschiedenen Jahreszeiten – im Sommer und im Winter – getestet. Wir behandelten die Patienten jeweils mit der gleichen Dosis der gleichen psychotropischen Medikamente. Sie alle hatten im Sommer niedrigerere Blutdruckwerte und hoehere Pulswerte im Stehen als im Winter. 7 Patienten befanden sich in orthostatischer Hypotension waehrend der Sommertest.

Die Autoren sind zum Schluss gekommen, dass die Unterschiede in Blutdruckwerten waehrend 2 verschiedener Jahrgreszeiten die Folge der unterschiedlichen Wetterbedingungen in diesen 2 Testsituationen waren. Sie empfehlen, dass man im Sommer psychotropische Medikamente mit grosser Vorsicht dosiert.

Schlusselwoerter: Psychotropische Medikamente, Wetterbedingungen, Blutdruck

Summary: The authors tested the changes of blood pressure and pulse by Schellong's method in the group of 15 psychiatric patients in two different seasons – in summer and in winter.

We treated the patients in both cases with the same dose of the same psychotropic drug. They all had lower values of blood pressure and higher pulse values, while standing, in summer than in winter. Seven patients were in the orthostatic hypotension state during the summer testing.

The authors concluded that the differences in blood pressure values in two different seasons were caused by different weather conditions in these two test-situations. they recomend special caution while dosing the psychotropic drugs in summer.

Key words: Psychortropic drugs; Weather coditions; Blood pressure

Sažetak: Autori su testirali promjene krvnog tlaka i pulsa Schellongovom metodom u 15 psihijatrijskih bolesnika u dva različita godišnja doba – ljeti i zimi. Isti bolesnici su prilikom oba testiranja primali iste lijekove u jednakim dozama. Svi oni su ljeti imali niže vrijednosti krvnog tlaka i više vrijednosti pulsa pri stajanju nego zimi, a 7 njih je prilikom ljetnjeg testiranja bilo u ortostatskom hipotenzivnom stanju.

Autori su zaključili da su razlike u krvnom tlaku u dva različita godišnja doba posljedica različitih vremenskih uvjeta u te dvije testne situacije. Oni preporučuju osobiti oprez prilikom doziranja psihofarmaka u ljetnom razdoblju.

Ključne riječi: Psihofarmaci. Vremenski uvjeti. Krvni tlak.

Blutdruck wird durch verschiedene Kontrollemechanismen kontrolliert, die man weiterhin grob in kurzfristige und langfristige Kontrolmechanismen teilen kann (6,18). Die psychotropischen Medikamente verursachen die orthostatische Hypotension, indem sie die Funktion der kurzfristigen Kontrolmechanismen verhindern, die die periphaere Zaehigkeit der Blutadern verringert, und indem sie die kardiovaskulaere Reaktion auf einen Stress, zu dem es beim ploetzlichen Aurstehen kommt, abschwaecht (8,12,5,9,3). Der Grundmechanismus des psychotropischen blutdrucksenkenden Effekts ist eine periphaere Blockade der alphasadrenergischen Rezeptoren, die Vasodilatation und das Ausbleiben von Vasospasmen waehrend des orthostatischen Stresses zur Folge hat (4).

Der depressante Effekt einiger psychotropischer Medikamente auf den Herzmuskel und der unmittelbare Effekt auf die Funktion des zentralen Nervensystems werden in der Literatur erwaeht (7).

Die Variabilitaet des Blutdrucks und anderer Indikatoren des Funktionszustandes des kardiovaskulaeren Systems steht teilweise im gegenseitigen Zusammenhang zur Variabilitaet der Wetterbedingungen (17). Die unerwuenschte Konstellation (Hitze, hohes Luftfeuchtigkeitsniveau), hohe Dosis der psychotropischen Medikamente und die Anfaelligkeit des Organismus koennen den Zusammenbruch der Thermoregulation oder sogar die Entwicklung maligner neuroleptischer Syndrome verursachen (20). Die Kaelte uebt auch einen spezifischen Einfluss auf den Blutdruck aus (10,1,15). Unter normalen Bedingungen wird die Stabilitaet der inneren Koerpertempertur vom hypothalamischen thermostatischen Zentrum reguliert und sein wichtigster thermoregulativer Mechanismus wird durch symptomischen Stimulation der Blutadern kontrolliert (warm: Inhibition der symptomischen Stimulation = Vasodilatation; kalt: Desinhibition der empfindenden Stimulation = Vasokonstriktion) (6). Da die psychotropischen Medikamente die Aenderung des Blutdrucks durch die Hemmung der Alpha-adrenergischen Rezeptoren der Blutadern (Vasodilatation) verursachen, erwarten wir, dass die Hitze und hohe Dosis der psychotropischen Medikamente einen negativen Einfluss auf die orthostatische Regulation des Blutdrucks ausueben wird. Das Ziel unserer Forschung war, die Hypothese, das psychiatrische Patienten psychotropische Medikamente schwerer im Sommer als im Winter ertragen, wenn die orthostatische Hypotonie in Betracht gezogen wird, zu testen.

PATIENTEN UND BEHANDLUNG

Die Grundidee war, den Blutdruck und die Pulswerte aller psychiatrischen Patienten an einem warmen Sommertag in der psychiatrischen Klinik zu messen und diesen Prozess im Winter an den gleichen Patienten zu wiederholen. Die Forschung wurde an 15 Patienten (11 Maenner und 4 Frauen) durchgefuehrt, das Durchschnittsalter war 47 (das Alter variierte von 21 bis 75 Jahren). Der Diagnose nach testeten wir 6 depressive Patienten, 6 Schizophreniker und 2 Patienten mit organischem Gehirnsyndrom und einen Alkoholiker. 6 Patienten wurden mit Amitriptylin als erstes psychotropisches Medikament behandelt (200 mg/pro Tag), 5 Patienten wurden mit Fluphenazin (5 mg/pro Tag) behandelt, 2 Patienten wurden mit Levomepromazin (150 mg/pro Tag) behandelt und ein Patient wurde mit Sulpirid (100 mg/pro Tag) behandelt. Als zweites psychotropisches Medikament wurde 2 Patienten Levomepromazin (150 mg/pro Tag) gegeben, 4 Patienten wurde Maprotilin (75 mg/pro Tag) gegeben, 11 Patienten wurden mit Benzodiazepih Beruhigungsmitteln in einer mittleren, therapeutischen Dosis behandelt. Die Patienten, die unter konstitutionellen, orthostatischen Hypotension oder kardiovaskulaeren Krankheiten leiden wurden aus der Forschung ausgeschlossen. Jeder Patient wurde ueber die Forschung informiert und jeder gab seine

Einwilligung, an der Forschung teilzunehmen. Das Messen des Blutdrucks und der Pulswerte wurde durch die Schellong-Methode, die in Details in unserer fruheren Forschungsarbeit beschrieben wurde, durchgefuehrt (2). Die erste Messung wurde im Sommer, im Juli, vom 10 Uhr vormittags bis 12 Uhr mittags durchgefuehrt. Die Temperatur im Patientenzimmer war 30 C und die relative Feuchtigkeit 74%. Die Eigenschaften des Mesoklimas waren die folgenden: Hochdruck mit einem ruhigen, sonnigen und dauerhaften Wetter, T=29 C, relative Luftfeuchtigkeit 49% und atmosphaerischer Druck 1007 hPa. die zweite Messung wurde im Winter, im Februar, von 10 Uhr vormittags bis 12 Uhr mittags auf die gleiche Weise wie im ersten Fall druchgefuehrt. Eine Woche vor dem Messen begannen die Patienten die gleishen Medikamente, die gleich dosiert waren wie vorher, einzunehmen. Inhen wurde die letzte Dosis um 8 Uhr vormittags gegeben. Das Zimmer wo die Messungen stattgefunden haben, wurde so gut es technisch moeglich war abgekuehlt und die Luftfeuchtigkeit wurde mit einem Befeuchter erhoeht. Dadurch haben wir ein Mikroklima mit einer Temperatur von 14 C und mit einer relativen Luftfeuchtigkeit von 55 Prozent geschaffen. Die Eigenschaften des Mesoklimas an diesem Tag waren: Hochdruck mit Windstille, neblig, stabiles Wetter, T=0 C, relative Luftfeuchtigkeit 92% und atmosphaerischer Druck 1026 hPa. Vor jedem Messen lagen die Patienten 30 Minuten ruhig. In beiden Situationen haben sich die Eigenschaften des Mesoklimas weder in der Woche vor dem Messen noch in der Woche nach dem Messen bedeutend geaendert. Die Kriterien fuer den Zustand der orthostatischen Hypotonie waren folgende:

- 1) orthostatische Abnahme des systolischen Drucks um 2,5 kPa und mehr,
- 2) orthostatische Abnahme des diastolischen Drucks fuer 1,5 kPa und mehr,
- 3) orthostatische Zunahme des Pulses um 32 Schlaege pro Minute und mehr,
- 4) Schwindel, Betaeubung, Laerm im Kopf oder Ohnmacht beim Versuch aufzustehen.

Wir nahmen an, dass es zum Zustand der Hypotonie kam, wenn 3 oder 4 der oben genannten Kriterien realisiert wurden.

RESULTATE

Sommer:

Unter 15 Patienten, die getestet wurden, haben sich 8 von ihnen ueber Ohnmacht oder andere Symptome der Hypotension beschwert. Den Kriterien nah sind 7 Patienten in den Zustand der orthostatischen Hypotension geraten, waehrend nur 5 von ihnen die Symptome der Hypotension hatten, jedoch nicht die genuegende Anzahl von Kriterien fuer die orthostatische Hypotension erfuehlten.

Winter:

Das wiederholte Messen an den gleichen Patienten mit der gleichen Dosis psychotropischer Medikamente unter Winterbedingugen ergab, dass kein Patient unter der orthostatischen Hypotension litt. Niemand beschwerte sich auBer die Symptome der Hypotension. Der durchschnittliche Blutdruck und die durchschnittlichen Pulswerte, zu denen man durch Anwendung der Schellong-Methode bei den gleichen Patienten in verschiedenen Situationen kam, sind im Abb. 1 gezeigt. Die Resultate der statistischen Analyse, die auf einer kleinen, unabhaengigen Probe mit einer Differentialrechnung durchgefuehrt wurde, ist in der Tabelle 1 gezeigt.

DISKUSSION

Die Untersuchung hat unsere Hypothese, dass die gleichen Patienten die gleich dosierten psychotropischen Medikamente schwerer im Sommer als im Winter ertragen, glatt bewiesen. Das steht im Einklang mit der Beobachtung von Rosati, dass es eine Anzahl der bedeutend verbreiteten kronischen Zustände von Hypotension an der psychiatrischen Abteilung gibt. Sie können sich plötzlich bei irgendeinem psychischen oder physischen Stress in eine offensichtliche Hypotension von einer unerwarteten Intensität verwandeln (19). In unserer Untersuchung war dieser Stress das Resultat einer thermalen Belastung. Der pathophysiologische Mechanismus der orthostatischen Hypotension ist folgender: Die Fähigkeit der Blutadern, die durch psychotropische Medikamente geschwächt wird (alpha-adrenergische Blockade), wird zusätzlich durch die Hitze wegen der hyperthalamischen, regulativen Inhibition der empatischen Stimulation geschwächt, und in diesem Fall sind die erweiterten Blutadern nicht fähig, auf den physiologischen Stress, zu dem es beim Aufstehen kommt, adequat zu reagieren (6,18,8,4). Die psychotropischen Medikamente haben die Boden für einen latenten Zustand der Hypotension vorbereitet und der thermale Stress startete den Mechanismus der Thermoregulation, der dann eine Vasodilatation verursacht. Der physiologische Stress, zu dem es beim Versuch aufzustehen kommt, hat nur die Schwäche des kurzfristigen Kontrollmechanismus für Blutdruck ans Tageslicht gebracht. Verstärktes Schwitzen und der Flüssigkeits- und Mineralverlust können zur Entwicklung der Hypotension führen. Aus diesen Gründen ist eine Behandlung der orthostatischen Hypotension, zu der es wegen der psychotropischen Medikamente und der Kompensation der Flüssigkeit und Minerale kommt, sinnvoll (11). Da die gleichen Patienten die gleichen psychotropischen Medikamente in der Testsituation im Sommer und im Winter eingenommen haben, kann die «Epidemie» der Hypotension einem thermalen Stress zugeschrieben werden. In dieser Untersuchung haben wir die möglichen saisonbedingten Variationen der Blutdrucks als Teil einer jährlichen biologischen Rhythmik nicht in Betracht gezogen. Auf der einen Seite sind diese Schwankungen vielleicht das Resultat einer saisonbedingten Oszillation einiger Hormone (14) und auf der anderen Seite stehen diese Hormone in Verbindung mit den Jahreszeitenveränderungen (16) und der Kreis wird geschlossen. Diese spekulativen Zweifel sollten die Ernsthaftigkeit der zukünftigen Publikation dieser Untersuchung nicht vermindern: an muffigen Sommertagen sollte man psychotropische Medikamente, die den Blutdruck stärker oder schwächer verringern, vorsichtig dosieren.

	\bar{X}	S	\bar{X} dif	t	$p \leq$
- der durchschnittliche systolische Blutdruck (im Liegen)	17.73	3.24	+ 2.30	3.87	0.01
- der durchschnittliche diastolische Blutdruck (im Liegen)	11.43	1.86	+ 1.33	3.13	-
- der durchschnittliche Puls (im Liegen)	81,47	14.03	- 7.47	1.76	0.01
- der durchschnittliche systolische Blutdruck (im Stehen)	15.63	3.10	+ 2.72	2.98	0.01
- der durchschnittliche diastolische Blutdruck (im Stehen)	10.63	1.93	+ 2.13	3.14	0.01
- der durchschnittliche höchste Puls (im Stehen)	106.80	17.23	- 18.53	4.42	0.01

Tab. 1. Der durchschnittliche Blutdruck und die durchschnittliche Pulsrate im Sommer und im Winter an der gleichen Gruppe von psychiatrischen Patienten, die mit der gleichen Dosis von psychotropischen Medikamenten behandelt wurden, gemessen.

SCHLUSS

Erhoekte Aussentemperatur und Luftfeuchtinkeitsniveou ueben einen schaedlichen Einfluss auf die Stabilitaet des Blutdrucks bei psychiatrischen Patienten, die mit psychotropischen Medikamenten behandelt werden aus. Negative Wetterbedingungen (Hitze, hohes Luftfeuchtigkeitsniveou) koennen die latente Hypotension, die die psychotropischen Medikamente verursacht haben, in eine offensichtliche orhostatische Hypotension verwandeln. Deswegen solte man psychotropische Medikamente, die den Blutdruck im Sommer senken, besonders vorsichtig dosieren.

- Abb. 1. – diastolischer Blutdruck
- systolischer Blutdruck
 - diastolischer Blutdruck
 - systolischer Blutdruck
 - Puls
 - Sommer (T=30 C)
 - Winter (T = 14 C)

Der durchschnittliche Blutdruck und die durchschnittliche Pulsrate in Sommer und im Winter an der gleichen Gruppe von psychiatrischen Patienten, die mit der gleichen Dosis von psychotropischen Medikamenten behandelt wurden, gemessen.

*
* *

Blood pressure is controlled by several control mechanisms which could be roughly divided into short-term and long-term control mechanisms (6,18). The psychotropic drugs cause the orthostatic hypotension by obstructing the function of the short-term control mechanisms and by weakening the peripheral tenacity of the blood vessels, as well as by incapacitation of the cardiovascular response to stress such as sudden standing up (8,12,5,9,3). The principal mechanism of psychotropic hypotension effect is the peripheral blockade of the alpha-adrenergic receptors with resulting vasodilatation and the lack of vasospasm during the orthostatic stress (4).

The depressant effect of some psychotropic drugs on myocardium and direct effect on the function of the central nervous system are mentioned in references (7).

Variability of blood pressure and other indicators of the functional state of the cardiovascular system are partly due to variability of the weather conditions (17). The unfavourable constellation (heat, high moisture level), high doses of the psychotropic drugs and the predisposition of the organism, may cause the failure of the thermoregulation or even the development of malignant neuroleptic syndrome (20). Coldness has its specific effect on blood pressure, too (10,1,15). Under the normal circumstances the stability of the internal body temperature is regulated by hypothalamic thermostatic center, and its most important thermoregulative mechanism is the control of sympathetic stimulation of the blood vessels (warm: inhibition of sympathetic stimulation = vasodilatation; cold: disinhibition of sympathetic stimulation = vasoconstriction) (6). Since the psychotropic drugs change the blood pressure by the blockade of the alpha-adrenergic receptors of the blood vessels (vasodilatation) we expected the heat and high doses of the psychotropic drugs to have negative influence on orthostatic regulation of the blood pressure. The aim of our research was the testing of the hypothesis that the psychiatric patients endure the psychotropic drugs more heavily in summer than in winter, in concerning to the orthostatic hypotension.

PATIENTS AND PROCEDURE

The basic idea was to measure blood pressure and pulse values for all psychiatric inpatients in a hot summer day at Psychiatric Clinic and to repeat these measurements for the same patients in the winter. The research was done on 15 patients (11 male and 4 female), the average age was 47 (range: 21 to 75 years). According to diagnosis we tested: 6 depressive patients, 6 schizophrenics, 2 patients with organic brain syndrome and 1 alcoholicer. Six patients were treated with amitriptyline as the first psychotropic drug (200 mg/a day), 5 patients were treated with fluphenazine (5 mg/a day), 2 patients were treated with levomepromazine (150 mg/a day) and 1 patient was treated with sulphiride (100 mg/a day). As a second psychotropic drug 2 patients were given levomepromazine (150 mg/a day), 4 patients were given meprotiline (75 mg/a day), 11 were treated with benzodiazepine tranquillizers in a medium therapeutic dose. The patients with constitutional orthostatic hypotension or severe cardiovascular disease were excluded from the research. Each patient was informed about the research and he gave his consent for participation. The measurements of blood pressure and pulse values were done by Schellong's method which is described in detail in our previous research (2). The first measurement was done in summer, in July, from 10 a.m. to 12 a.m. The temperature in patients' room was 30 C and relative moisture was 74% (per cent). The characteristics of mesoclimate were as follow: anticyclone with calm, sunny, stable weather, T = 29 C relative air moisture 49% and atmospheric pressure 1007 hPa. The second measurement was done

in winter, in February from 10 a.m. to 12 a.m. in the same manner as the first one. A week before the measurement the patients started to take the same drugs of the same dose as they had been taking before. They were given the last dose at 8 o'clock in the morning. The room where the measurement was to take place, was freezed and moistruized by moistuizer as much as it was technically possible. By doing so, we created microclimate with temperature of 14 C and relative air moisture of 55 per cent. The characteristics of mesoclimate ath that time were: anticyclone with calm, foggy, stable weather, T = 0 C, relative air moisture 92 per cent and atmosperic pressure 1026 hPa. Before each measurement the patients were laying calmly 30 minutes. In both situations the characteristics of mesoclimate did not change significantly either a week before or a week after the measurement. The criteria for orthostatic hypotension state were as follow:

- 1) orthostatic decrease of systolic pressure for 2,5 kPa and more,
- 2) orthostatic decrease of diastolic pressure for 1,5 kPa and more,
- 3) orthostatic increase of pulse for 32 beats per minute and more,
- 4) dizziness, vertigo, noise in the head or faint while trying to stand up.

We assumed that was int the hypotension state if he had fulfilled 3 out of 4 criteria mentioned above.

RESULTS

Summer

Among 15 patients that were tested, 8 of them complaining of faint or other symptoms of hypotension. According to the criteria 7 patients were in the orthostatic hypotension state while only 5 had the symptoms of hypotension but did not fulfill the orthostatic hypotension criteria.

Winter

Repeated testing on the same patients and with the same psychotropic drug and the same dose, in winter conditions, did not reveal any patient with the orthostatis hypotension. No one complained of the symptoms of hypotension. Average blood pressure and pulse values reached by Schellong's method on the same patients in two different test situation are showed at Figure 1. The results of statistical analyses done on the small dependent sample by the differential method are showed in Table 1.

DISCUSSION

The research has clearly confirmed our hypothesis that the same patients endure the same psychotropic drugs of the same dose more heavily in summer than in winter. This is in accordance with Rosati's observation that there are significantly spread chronic hypotensive states at the psychiatric department. They can be at any psychic or physical stress suddenly be turned into

	\bar{X}	S	\bar{X} dif	t	$p \leq$
The average systolic blood pressure (lying)	17.73	3.24	+ 2.30	3.87	0.01
The average diastolic blood pressure (lying)	11.43	1.86	+ 1.33	3.13	-
The average pulse (lying)	81,47	14.03	- 7.47	1.76	0.01
The average systolic blood pressure (standing)	15.63	3.10	+ 2.72	2.98	0.01
The average diastolic blood pressure (standing)	10.63	1.93	+ 2.13	3.14	0.01
The average highest pulse (standing)	106.80	17.23	- 18.53	4.42	0.01

Tab. 1. The average blood pressure and pulse values measured during the summer and winter in the same group of psychiatric patients treated with the same dose of psychotropic drugs.

manifest hypotension of unexpected intensity (19). In our research that stress was thermal burden. The pathophysiological mechanism of the orthostatic hypotension is the following: the blood vessel tone weakened by psychotropic drugs (alpha-adrenergic blockade) is additionally weakened in heat because of the hypothalamic regulative inhibition of the sympathetic stimulation and in this case dilated blood vessels are not able to respond adequately to physiological stress while standing up (6,18,8,4). The psychotropic drugs prepared the ground for latent hypotensive state and thermal stress started the mechanism of thermoregulation causing further vasodilatation. The physiological stress, that occurs while trying to stand up, only revealed the weakness of the short-term control mechanism for blood pressure. Intensified perspiration and loss of liquid and minerals can lead to the development of hypotension. Because of these reasons the treatment of the orthostatic hypotension caused by the psychotropic drugs and compensation of liquid and minerals has sense (11). Since we had the same patients who were taking the same psychotropic drugs during the test situation in summer and in winter, the «epidemic» of the hypotensive states in summer can be assigned to thermal stress. In this research we didn't take into consideration possible seasonal variations of blood pressure as a part of its year-round biologic rhythmicity. On the one hand these changes can be the result of the seasonal oscillations of some hormones (14) and on the other hand, the hormones are in relation with the seasonal weather changes (16) and the circle is closed. These speculative doubts should not reduce the seriousness of the morning coming out of this research: in stuffy summer days a special caution should be paid while dosing the psychotropic drugs which decrease the blood pressure more or less.

CONCLUSION

Increased exterior temperature and air moisture level have adverse influence on blood pressure stability of the psychiatric patients treated by the psychotropic drugs. Adverse weather conditions (heat, high air moisture level) can the latent hypotension state caused by the psychotropic drugs turn into manifest orthostatic hypotension. Therefore a special caution should be paid while dosing the psychotropic drugs which decrease blood pressure in summer.

LITERATUR – REFERENCES

1. Brigs JF & Certing H: Vasomotor response of normal and hypertensive individuals to thermal stimulus (cold). *Minn Med* 16:481-6, 1981.
2. Filaković P: Utjecaj psihofarmaka na krvni tlak. *Med Vjesn* 19(4):131-4, 1981.
3. Glassman H: Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants. *Ann Rev Med* 35:503-11, 1984.
4. Glassman AH & Bigger JT: Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants: a review. *Arch Gen Psychiatry* 38(7):815-20, 1981.
5. Glassman AH, Perdell R & Voodring S: Cardiovascular effects of standard tricyclic antidepressants. *Clin Chem* 34:856-8, 1988.
6. Guyton A: *Temelji fiziologije čovjeka*. 8. yug ed. Zagreb: JUMENA, 1980.
7. Langou RA, Dyke CV, Tahan SR & Cohen LS: Cardiovascular manifestations of tricyclic antidepressant overdose. *Am J Heart* 1980; 100(4): 458-64.
8. Laurence DR & Bennet PN: *Klinička farmakologija*. 2 yug ed. Zagreb: JUMENA, 1982.
9. Jefferson JW: Hypotension from drugs: incidence, peril, prevention. *Dis Nerv Syst*, 35:66-71, 1974.
10. Krantz DS & Manuck SB: Acute psychophysiological reactivity and risk of cardiovascular disease. A review and methodologic critique. *Psychol Bull*, 96:435-64, 1984.
11. Kranzler HR & Cardoni A: Sodium chloride treatment of antidepressant-induced orthostatic hypotension. *J Clin Psychol* 49:366-8; 1988.
12. Mader SL: Orthostatic hypotension. *Med Clin North Am*, 73(6):1337-49, 1989.
13. Mann SC & Boger WP: Psychotropic drugs, summer, heat and humidity, and hyperpyrexia: a danger related. *Am J Psychiatry*, 135:1097-100, 1978.
14. Matešić K: *Biološki ritmovi i ponašanje čovjeka*. Zagreb, 1983.
15. Menkes MS, Mathews KA, Krantz DS & et al: Cardiovascular reactivity to the cold pressor test as a predictor of hypertension. *Hypertension*, 14:524-30, 1989.
16. Mills DE & Robertshaw D: Response of plasma prolactin to changes in ambient temperature and humidity in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 52:279-83, 1981.
17. Pleško N, Rezaković Dž, Goldner V & et al.: Korelacija vremenskih nizova meteoroloških parametara s incidencijom infarkta miokarda. *Lijec Vjesn*, 105(4):133-6, 1983.
18. Robins AS & Rubenstein LZ: Postural hypotension in the elderly. *J Am Geriatr Soc*, 32(10):769-74, 1984.
19. Rosati D: Hypotensive side effects of phenothiazine and their management. *Dis Nerv Syst*, 25:366-9, 1964.
20. Shalev A, Hermes H & Manitz H: The role external heat load in triggering the neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*, 145:110-1, 1988.