

latency with the most rapid rate of decline and reached in 60 sec an amount of  $5.7 \pm 0.8$  db. The variability of the subsequent *post mortem* response was significantly greater (loss after 5 min:  $10.9 \pm 2.7$  db). The correlation coefficient of the values was positive and slightly significant. Hypoxæmic state before ligation of the aorta had no influence on the behaviour of the potentials. This suggests a remarkable lack of oxygen reserves in the organ of Corti.

### Influence du $p_H$ du liquide céphalo-rachidien sur la respiration

Alors que l'influence de la composition en ions minéraux du liquide céphalo-rachidien sur la respiration a fait l'objet de recherches antérieures<sup>1</sup>, nous n'avons pu trouver dans la littérature aucun renseignement concernant les effets du  $p_H$  de ce liquide sur la respiration. Ces données présentent cependant de l'importance au point de vue de la pathologie, étant donné que plusieurs états pathologiques s'accompagnent de modifications du  $p_H$  du liquide céphalo-rachidien. On observe notamment que dans l'alcalose et dans l'acidose, le  $p_H$  du liquide céphalo-rachidien se modifie dans le même sens que celui du sang. D'autre part, il se produit un abaissement du  $p_H$ , indépendamment du  $p_H$  sanguin, en cas de méningite.

Il nous a par conséquent semblé intéressant d'étudier expérimentalement les effets respiratoires des modifications du  $p_H$  du liquide céphalo-rachidien. Nous avons choisi comme animal d'expérience le chien. Pour modifier le  $p_H$  du liquide céphalorachidien nous avons, sous anesthésie à la morphine-chloralosane, perfusé les ventricules cérébraux, au moyen d'une technique précédemment décrite par nous<sup>2</sup>, avec une solution dont la composition était très voisine de celle du liquide céphalo-rachidien normal<sup>3</sup> et dont le  $p_H$  pouvait être modifié à volonté en y faisant barbotter des quantités variables de  $CO_2$ . En employant alternativement, pour cette perfusion, plusieurs solutions à teneur différente de  $CO_2$ , nous avons examiné l'influence centrale directe de plusieurs concentrations d'ions H ou de  $CO_2$ , nos expériences ne nous permettant pas de faire une discrimination entre ces deux facteurs.

Voici brièvement nos résultats:

La perfusion des ventricules cérébraux avec une solution d'un  $p_H$  de 7,3 à 7,4 ne modifie pas d'une façon notable la respiration. Lorsqu'on passe de cette solution au liquide dont le  $p_H$  était modifié dans le sens acide de façon à atteindre les chiffres de 7,2 à 7,0, il se produisait une augmentation de la fréquence, de l'amplitude et du volume respiratoires. Au contraire, au cours de la perfusion des ventricules cérébraux avec une solution dont le  $p_H$  était modifié dans le sens alcalin (7,6 à 8,0) la respiration était déprimée. Dans ces conditions, le type respiratoire était cependant irrégulier chez des animaux disposant de leurs chémo-récepteurs du système artériel; au contraire, après énervation de ces chémo-récepteurs par section des nerfs vagus et sinocarotidiens, la fréquence, l'amplitude et le volume respiratoires étaient régulièrement et nettement déprimés lors de la perfusion des ventricules cérébraux avec une solution alcaline. La différence de réaction entre les animaux disposant de

leurs chémo-récepteurs et ceux dont les chémo-récepteurs étaient énervés doit très probablement s'expliquer par le fait que l'inhibition respiratoire, déterminée par la présence de la solution alcaline dans les ventricules, déterminait une accumulation de  $CO_2$  dans le sang, qui pouvait provoquer à son tour des poussées de stimulation au cours de la dépression respiratoire; ce phénomène était supprimé par l'éervation des chémo-récepteurs.

Les modifications respiratoires décrites ci-dessus sont réversibles lors du retour à la perfusion au moyen du liquide de perfusion à  $p_H$  normal. Après perfusion avec un liquide à  $p_H$  abaissé par excès de  $CO_2$ , le retour à l'activité respiratoire antérieure lors de la perfusion avec le liquide à  $p_H$  normal n'est toutefois pas complet, cette activité s'établissant à un niveau inférieur à celui observé au cours de la perfusion avec la solution à  $p_H$  bas, mais plus élevé qu'au cours de la perfusion avec le liquide normal qui précédait l'emploi de la solution à  $p_H$  abaissé.

I. LEUSEN<sup>1</sup>

Laboratoire de pathologie et de thérapeutique générales de l'Université de Gand (Belgique), le 15 février 1950.

### Summary

The perfusion of the cerebral ventricles of dogs with a solution with low  $p_H$  (7.2-7.0) produces a stimulation of the respiration, whereas the perfusion with an alkaline solution ( $p_H$  7.6-8.0) determines an inhibition of the respiration. These changes are reversible.

<sup>1</sup> Ce travail a été exécuté en partie grâce à un subside du «Fonds National de la Recherche Scientifique» accordé au Professeur J. J. BOUCKAERT.

### Sur la désensibilisation histaminique chez le cobaye et chez le rat

On sait que l'administration quotidienne de doses croissantes d'Histamine peut accroître la résistance des animaux de laboratoire aux effets de cette amine; toutefois, les résultats sont variables selon l'espèce animale et les tests considérés et, en ce qui concerne le cobaye, ils sont assez contradictoires<sup>1</sup>. C'est pourquoi nous avons étudié ces phénomènes de façon comparative chez le cobaye et chez le rat en recherchant les modifications éventuelles de la toxicité de l'Histamine et de ses actions sur la régulation thermique, sur la sécrétion gastrique et sur les musculatures intestinale et utérine.

Deux lots de cobayes furent traités quotidiennement et pendant un mois: 1<sup>o</sup> le premier, avec des doses croissantes de 0,1 à 0,4 mg d'Histamine S-C<sup>2</sup>; 2<sup>o</sup> le second, avec des aérosols de plus en plus prolongés et de plus en plus concentrés; dans ce dernier cas chaque animal subissait deux expositions par jour et celles-ci duraient jusqu'au moment de la chute préagonique.

<sup>1</sup> F. KOKAS, L. SARKADY et I. WENT, Magy. Orv. Arch. 39, 408 (1938). - G. CLARK et E. M. MACKAY, Amer. J. Physiol. 126, 465 (1939). - S. KARADY, J. Immunol. 41, 1 (1941). - J. A. WELLS, J. S. GRAY et C. A. DRAGSTEDT, J. Allerg. 13, 77 (1941). - B. ISSEKUTZ et P. GERNERISCH, Arch. exp. Path. Pharm. 202, 201 (1943). - R. L. MAYER et J. SUMMIT, 17, 53 (1946). - N. JANCZO, Nature 160, 227 (1947). - M. FABINYI et J. SZEBEHELYI, Arch. int. Pharmacodyn. 75, 402 (1948). - K. BUCHER, Arch. int. Pharmacodyn. 79, 336 (1949).

<sup>2</sup> Toutes les doses d'Histamine (biochlorhydrate) et des autres substances sont exprimées pour 100 g de poids corporel.

<sup>1</sup> J. M. VERSTRAETEN, Arch. int. Pharmacodyn. 77, 52 (1948).

<sup>2</sup> I. LEUSEN, Arch. int. Pharmacodyn. 75, 422 (1948).

<sup>3</sup> I. LEUSEN, Exper. 4, 154 (1948).

Deux lots de rats furent injectés chaque jour: a) le premier, avec 5 à 40 mg S-C pendant un mois; b) le second, avec 30 à 100 mg S-C pendant 10 jours.

Chez les cobayes, la toxicité aigüe de l'Histamine, par voies pulmonaire et sous-cutanée, fut nettement abaissée par le traitement. Au départ, ces animaux supportaient seulement une exposition de 3 minutes, au maximum, à un aérosol obtenu à partir d'une solution de 2%. Après un mois, ils résistaient 10 minutes à des aérosols à 5 et à 10%. — De même, l'injection sous-cutanée de 1,2 mg — qui engendrait, chez les témoins, une dyspnée mortelle dans la première demie-heure — causa seulement une dyspnée sévère mais non mortelle chez les traités; toutefois 50% de ceux-ci succombèrent après 48 heures, de cause indéterminée. 2 mg de Néo-antergan protégeaient tous les animaux injectés avec 1,2 mg d'Histamine.

Chez les rats, la toxicité de l'Histamine ne fut pas modifiée: pour la souche utilisée, la dose létale intraperitoneale fut de 150 mg, aussi bien chez les rats traités que chez les témoins. Par contre, 2 mg de Néoantergan assuraient une protection complète.

En confirmation des observations de JANCZO<sup>1</sup> et de FABINYI et SZEBEHELYI<sup>1</sup> l'hypothermie histaminique (provoquée par 0,1 mg chez le cobaye et par 5 mg chez le rat) diminue, puis est abolie chez les animaux «désensibilisés»; elle réapparaît 2 à 4 jours après cessation du traitement. Elle peut également être prévenue par le Néoantergan, le Phenergan, la Pyribenzamine et l'Antistine (0,01 mg chez le cobaye, 0,5 à 1 mg chez le rat). — Ces antihistaminiques de synthèse engendrent eux-mêmes, à doses plus élevées, une chute de température de 1 à 2°C qui apparaît aussi bien chez les traités que chez les témoins.

La sécrétion gastrique histaminique est peu influencée. Chez les cobayes traités par aérosols, elle ne l'est pas du tout. — Chez les cobayes traités par voie sous-cutanée, on observe une réduction de l'acidité totale et libre du suc gastrique et de son volume. — Chez les rats «désensibilisés», ni le volume ni l'acidité totale ne sont modifiés; l'acidité libre est diminuée de façon inconstante. — Les ulcères gastriques expérimentaux (méthode de SHAY et coll.<sup>2</sup>) se développent aussi bien chez les animaux traités que chez les témoins.

La motilité intestinale et utérine n'est pas modifiée: des anses intestinales et des cornes utérines prélevées sur des animaux traités se comportent, *in vitro*, comme ces mêmes organes obtenus à partir de témoins.

Au cours de ces expériences, nous avons incidemment observé que les rats accusaient de moins en moins violemment la douleur provoquée par les injections quotidiennes d'Histamine. Leur sensibilité thermalgésique mesurée par les méthodes de DAVIES et coll.<sup>3</sup> et de SIVADJIAN<sup>4</sup>, décroît de jour en jour et cette analgesie — qui peut atteindre un degré assez considérable — rétrograde après cessation du traitement.

Le tableau ci-après résume une expérience de ce type, entreprise sur un troisième groupe de rats.

En somme, l'administration prolongée d'Histamine protège le cobaye aussi bien que le rat contre certaines actions pharmacologiques de cette amine (bronchospasme chez le cobaye, hypothermie chez le rat et le

cobaye); son effet sur la sécrétion gastrique histaminique est douteux; la toxicité chez le rat et les actions sur les motilités utérine et intestinale ne sont pas modifiées.

Action analgésique de l'administration quotidienne d'Histamine chez le rat

Jours	Traitement Histamine I. P. mg/100 g	Test de DAVIES et coll.		Test de SIVADJIAN	
		Temps de réact. (en s) Moyenne des mesures	Indice * critique	Volt. limin. (en un. arb.) Moyenne des mesures	Indice * critique
1	↔ 50	5,7		2	
2	↔ 100	7,3	1,28	2,45	1,55
3	↔ 100	8,9	2,68	2,55	1,92
4	↔ 100	10	4,30	3,10	2,08
5	↔ 100	11,3	5,41	3,35	3,28
6	↔ 100	12,5	6,55	4,5	6,38
7	↔ 100	13,4	7,95	4,5	6,38
8	0	9,4	4,18	4	6,10
9	0	7,4	2,12	3,7	5,45
10	0	5,6	<1	2,9	2,62

\* L'indice critique a été calculé selon la formule:

$$\sqrt{t} = \frac{mx - my}{\sqrt{\frac{\sum d^2x + \sum d^2y}{N(N-1)}}}$$

où  $m$  moyenne des mesures

$d$  écart individuel à partir de la moyenne

$N$  nombre d'animaux (9 dans cette expérience)

Les indices  $x$  et  $y$  se rapportent, respectivement, aux valeurs du jour correspondant et à celles du 1er jour, considérées comme valeurs témoins. Les résultats sont significatifs si  $t > 2,92$ .

Compte tenu des doses massives qui ont été administrées, la «désensibilisation histaminique» nous est apparue, dans l'ensemble, moins efficace et plus limitée que la protection conférée par les antihistaminiques de synthèse. Si cette désensibilisation est réellement spécifique, l'apparition d'une analgesie chez le rat traité plaiderait en faveur d'une intervention d'Histamine endogène dans les phénomènes de la douleur, hypothèse déjà avancée par ROSENTHAL et MINARD<sup>1</sup>.

J. AMBRUS, C. AMBRUS et J. JACOB

Laboratoire de pharmacodynamie, Service de chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur de Paris et Ella Sachs Plotz Foundation de New-York, Paris, le 8 mars 1950.

### Summary

In spite of contradicting data in the literature, chronic administration of graded doses of Histamine protects guinea-pigs as well as rats against some effects of this substance (bronchospasm in the guinea-pig, temperature reducing effect in both species); acute toxicity in the rat, gastric secretion and uterine and intestinal motilities in both species, are scarcely affected.—During Histamine desensibilization, analgesia develops in rats.

Owing to the massive chronic dosage used, Histamine desensibilisation appears less effective and more limited than protection afforded by synthetic antihistamines.

<sup>1</sup> S. R. ROSENTHAL et D. MINARD, *J. exper. Med.* 70 (1939).

<sup>2</sup> H. SHAY et coll., *Gastroenterology* 5, 43 (1945).

<sup>3</sup> O. L. DAVIES, J. RAVENTOS et A. L. WALPOLE, *Brit. J. Pharmacol.* 1, 255 (1946).

<sup>4</sup> J. SIVADJIAN, *Arch. int. Pharmacodyn.* 52, 142 (1936).