

From the table it is seen that DOPA in doses of 10 to 40 mg causes a considerable increase in the catechol content of the cat's spleen and heart.

With L-tyrosine, β -phenylalanine and catechol intravenously, relatively high figures were also obtained in some instances. Low figures were noted with HOT and DOPS and also in one experiment with DOPA where repeated carotid occlusions had been made.

Comment

The results reported in the present paper give some support to the findings of ARMAN¹ that DOPA was the only amino acid among several tested which caused an increase in the adrenaline amount of the rat's suprarenals, previously depleted by insulin. The increase in his experiments was not higher than about 30 per cent however, and the total amount never reached the normal figure.

In our experiments the noradrenaline amount in the organs was approximately doubled. The nature of the catechol amine in the organ was checked by paper chromatography which showed spots with the typical position of noradrenaline. It is of interest that dihydroxyphenylserine or dihydroxytyramine did not have this effect under the present experimental conditions. When the former substance was given to rabbits, an increased output of noradrenaline was found in the urine (SCHMITERLÖW²).

The results may be explained by the assumption either that DOPA is a precursor of noradrenaline and increases its formation, or of an inhibitory effect of DOPA on the break-down of noradrenaline in the organ. The low figures found after infusion or injection of DOPS or HOT may be explained on the basis of inhibition, such as has been noted for HOT, noradrenaline and related substances on the DOPA-decarboxylase activity in organs by BLASCHKO³ and by POLONOVSKI, SCHAPIRA, and GONNARD⁴.

Samples of dihydroxyphenylserine were kindly placed at our disposal by Dr. H. BLASCHKO, Oxford, and by Hoffmann-La Roche, S.A., Basel.

U. S. VON EULER and P. UDDÉN

Physiological Institute, University of Stockholm,
August 20, 1951.

Zusammenfassung

Intravenöse oder intramuskuläre Einführung von DOPA in die Katze verdoppelt nahezu den Gehalt an Noradrenalin der Milz, des Herzens und der Leber.

Mit Dihydroxyphenylserin und Hydroxytyramin wurde dieser Effekt nicht erzielt.

¹ C. G. VAN ARMAN, Amer. J. Physiol. 164, 476 (1951).

² C. G. SCHMITERLÖW, Brit. J. Pharmacol. 6, 127 (1951).

³ H. BLASCHKO, J. Physiol. 101, 337 (1942).

⁴ M. POLONOVSKI, J. SCHAPIRA, and P. GONNARD, Bull. Soc. chim. Biol., Paris 28, 736 (1946).

Action de la surrénalectomie sur les phénomènes thermoanalgésiques provoqués par la cortisone, l'adrénocorticotrophine, le formol, l'adrénaline, la morphine et le pyramidon

Dans une communication antérieure de ce Laboratoire¹, il a été montré que l'acétate de cortisone provoque, chez la souris, une thermoanalgésie significative; les doses

¹ J. JACOB et J. SZERB, Arch. Int. Pharmacodyn. 87, 251 (1951).

efficaces (2,5-12,5 mg/kg, s.c. ou i.p.) étaient égales ou inférieures aux quantités de corticostéroïdes qui sont libérées sous l'effet de l'A.C.T.H. (INGLE, LI et EVANS²) ou d'un stress intense (INGLE et NEZAMIS³). Des injections répétées d'adrénocorticotrophine eurent un effet similaire et il fut en outre observé que la réactivité à la douleur diminuait après l'application de divers agents qui, entre autres propriétés, ont celle de stimuler le système hypophyso-surrénalien: refroidissement, injections d'acide, de formol, d'adrénaline⁴. On était donc tenté d'envisager une intervention des corticosurrénale dans la genèse de certaines analgésies; il convenait toutefois de contrôler cette possibilité en recherchant l'action de la surrénalectomie sur les effets de différents agents doués de pareilles propriétés.

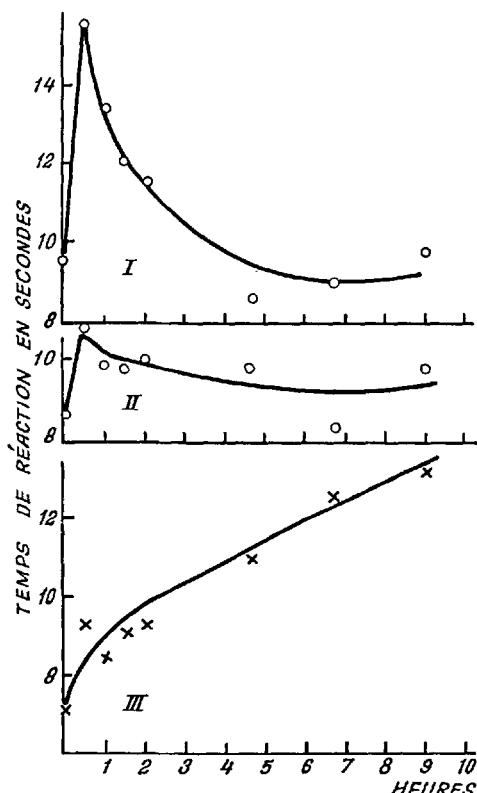


Fig. 1. - Action d'une opération factice et de la surrénalectomie sur l'effet thermoanalgésique de l'adrénaline chez la souris.

I - témoins 1,5 mg/kg d'adrénaline i.p.: 10 animaux.

II - souris opérées 1,5 mg/kg d'adrénaline i.p.: 11 animaux.

III - souris surrénalectomisées 1,5 mg/kg d'adrénaline i.p.: 10 animaux.

La méthode de mesure des effets thermoanalgésiques est une variante de celle de WOOLFE et MACDONALD⁴, différent de cette dernière par la réaction prise comme test (réflexe de lèchement) et un appareillage adapté à ce réflexe. Les souris étaient, avant toute intervention, triées et entraînées. La surrénalectomie (totale) fut réalisée par voie dorsale sous narcose à l'éther, 24 h avant l'expérience. - Chaque expérience a été réalisée sur au moins dix animaux.

¹ D. J. INGLE, C. H. LI et H. M. EVANS, Endocrinology 39, 32 (1946).

² D. J. INGLE et J. E. NEZAMIS, Amer. J. Physiol. 156, 365 (1949).

³ L'action analgésique de l'adrénaline avait déjà été décrite par plusieurs auteurs: A. C. IVY, F. R. GOETZL, S. C. HARRIS et D. V. BURRIL, Quart. Bull. Northwestern Univers. Med. School 18, 298 (1944). - A. LEIMDORFER, J. Pharmacol. 98, 62 (1950). - H. L. ZAUER, J. Pharmacol. 101, 40 (1951).

⁴ G. WOOLFE et A. D. McDONALD, J. Pharmacol. 80, 300 (1944).

Nous avons tout d'abord vérifié que, dans ces conditions, l'effet de l'acétate de cortisone existait encore chez les animaux surrénalectomisés; effectivement, à la dose de 12,5 mg/kg i.p., une action de haute signification statique ($P < 0,01$) se développa progressivement comme chez les souris normales. — Ainsi qu'on pouvait s'y attendre, l'action analgésique de l'A.C.T.H. fut abolie. — Par contre, l'injection sous-cutanée de 0,2 cm³ d'une solution à 1,5% de formol fut suivie d'une diminution diphasique de la réactivité à la douleur de même allure, mais plus intense que celle qui avait été observée chez la souris normale. Incidemment, il a été noté qu'un jeûne préalable de 24 h augmentait également les réactions au formol.

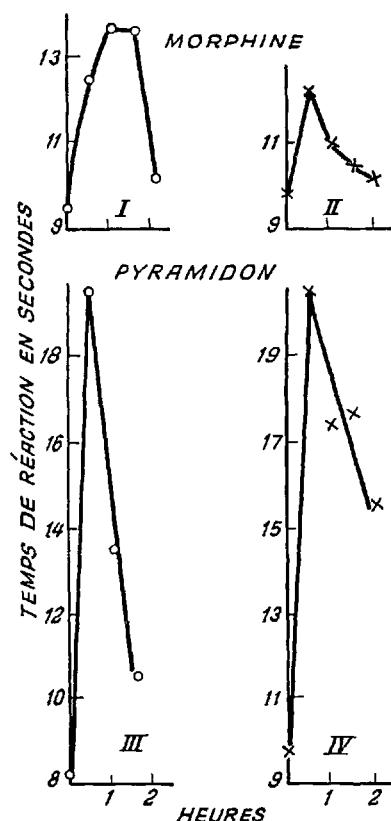


Fig. 2.—Action de la surrénalectomie sur les analgésies par la morphine et le pyramidon.

- I - souris normales
chlorhydrate de morphine, 6 mg/kg i.p.: 12 animaux.
- II - souris surrénalectomisées
chlorhydrate de morphine, 6 mg/kg i.p.: 12 animaux.
- III - souris normales
pyramidon: 100 mg/kg i.p.: 11 animaux.
- IV - souris surrénalectomisées
pyramidon: 100 mg/kg i.p.: 11 animaux.

Le cas de l'adrénaline est assez complexe; chez la souris normale, l'effet de 1,5 mg/kg i.p. de cette substance est précoce et transitoire, atteignant son maximum en une demi-heure à une heure, et disparaissant en deux à quatre heures (Fig.1, courbe I); il est très reproductible d'un groupe d'animaux à un autre, mais si, chez les mêmes souris, on répète l'injection d'adrénaline, un à trois jours après la première administration, il n'y a plus de thermoanalgesie significative (accoutumance?).

Une intervention factice reproduisant, à l'exception de l'ablation des surrénales, les temps opératoires de la surrénalectomie, a également pour effet d'abolir, pen-

dant au moins cinq jours, l'action analgésique de l'adrénaline chez des souris n'ayant pas reçu préalablement cette substance (Fig.1, courbe II); il est possible que cette disparition soit imputable à la libération d'adrénaline provoquée par le traumatisme et (ou) la narcose à l'éther.

La surrénalectomie, réalisée un, cinq ou sept jours avant l'expérience, transforme l'effet normal, précoce et transitoire, en une diminution de la réactivité plus ou moins rapide suivant les cas, présentant essentiellement un caractère progressif et durable (Fig.1, courbe III): Il s'agit vraisemblablement d'une manifestation toxique démasquée par la surrénalectomie, car en moyenne 4 animaux sur 10 succombent au cours des 24 h qui suivent l'injection, alors que les animaux normaux, ou simplement opérés, supportent parfaitement les mêmes doses.

Enfin si, conformément à des observations antérieures réalisées chez le rat par FRIEND et HARRIS¹, l'analgésie morphinique (6 mg/kg i.p.) est nettement déprimée chez la souris surrénalectomisée, il n'en est pas de même pour l'analgésie par le pyramidon (100 mg/kg i.p.) qui reste tout aussi manifeste (fig. 2).

En résumé, la surrénalectomie:

- a) ne modifie pas l'analgésie par l'acétate de cortisone et abolit l'effet analgésique de l'A.C.T.H.;
- b) ne déprime pas la diminution de la réactivité à la douleur qui succède à l'injection sous-cutanée au formol; ce phénomène n'est donc pas d'origine surrénalienne;
- c) transforme la réaction précoce transitoire à l'adrénaline en une diminution, assez progressive et durable, vraisemblablement toxique, de la réactivité de l'animal;
- d) déprime l'analgésie morphinique mais non pas celle causée par le pyramidon; une genèse surrénalienne partielle des effets analgésiques est donc possible dans le cas de la morphine, exclue dans celui du pyramidon.

J. SZERB et J. JACOB

Laboratoire de pharmacodynamie, Service de chimie thérapeutique, Institut Pasteur, Paris, le 27 septembre 1951.

Summary

Continuing previous experiments on the thermoanalgesic properties of cortisone and A.C.T.H. and the occurrence of diminished reactivity following injection of formalin, it was thought necessary to investigate the action of adrenalectomy on these phenomena and on epinephrine, morphine and antipyrine analgesia. Adrenalectomy was performed 24 hours before the experiment. It did not affect the action of cortisone acetate, but abolished that of adrenocorticotrophine. The diminution of reactivity to pain which followed subcutaneous injection of formalin, was not reduced but increased by adrenalectomy. It was observed that the rapid and transitory effect of epinephrine in normal mice was reduced or abolished by previous (1–3 days) administration of this substance, and also in animals which were sham-operated 1–5 days previously. After adrenalectomy the transitory action of epinephrine was replaced by a progressive, long lasting diminution of reactivity to pain, probably of toxic origin.

Morphine analgesia, but not antipyrine analgesia, was reduced after adrenalectomy. Thus the participation of suprarenal glands in A.C.T.H. analgesia is very probable; in the case of formalin and antipyrine it is excluded, while in that of morphine it remains possible. In the case of adrenaline, the problem seems to be very intricate.

¹ J. J. FRIEND et J. C. HARRIS, *J. Pharmacol.* 93, 161 (1948).