

Acknowledgements. We wish to thank Dr. A. KLEINZELLER for criticism and helpful advice. The technical assistance of Mrs. ROSA EHLMANN is also gratefully acknowledged.

R. VRBA and JAROSLAVA FOLBERGER

Institute of Industrial Hygiene and Occupational Diseases, Prague, July 30, 1957.

Zusammenfassung

Der Einfluss einer erhöhten Kalium-Ionenkonzentration auf den *in vitro*-Metabolismus von Schweine-Retina und Gehirnrindenschnitten des Meerschweinchens wird verglichen. Die höhere Kalium-Ionenkonzentration im Medium bewirkt im ersten Falle eine Verminderung, im zweiten dagegen eine Steigerung von Sauerstoffaufnahme und anaerober Milchsäurebildung. Bei beiden Geweben wird durch die vermehrte Kalium-Ionenkonzentration die Bildung von Ammoniak gehemmt.

Corticotrophin-Releasing Action of Adrenaline, Serotonin and Pitressin

There is much evidence that the secretion of ACTH is controlled by a hypothalamic neuro-humor. The nature of this corticotrophin-releasing factor (CRF) remains obscure. Several substances have been suggested as possible transmitters. Among these are adrenaline¹, serotonin², and vasopressin³ or a vasopressin-contaminant⁴.

As the CRF must be able to stimulate the pituitary gland directly, the effect of these substances was investigated in animals in which hypothalamic functions were inhibited.

Albino rats were injected with 30 µg adrenaline intraperitoneally, 25 µg serotonin picrate⁵, 0.2 I.U. Pitressin (Parke, Davis) or 0.2 ml saline intravenously per 100 g body-weight respectively. The release of ACTH was measured by the adrenal ascorbic acid depletion; the rats were sacrificed by decapitation 1½ h after the administration of the compounds, and the ascorbic acid content of both adrenals was determined according to SAYERS *et al.*⁶.

The first experiment was carried out with normal male rats weighing 150–180 g. As may be seen from the Table, the adrenal ascorbic acid content of rats treated with any of the compounds differs statistically significant from that of the saline-treated rats.

In the second experiment, with male rats weighing 150–180 g, a corticoid was used as a hypothalamic

Treatment	Adrenal ascorbic acid content		
	None	Prednisolone	Lesioned
Pitressin . .	274 (± 6.5)*†	438 (± 10.2)†	316 (± 16.6)†
Adrenaline .	294 (± 8.9)†	514 (± 16.2)	380 (± 18.0)
Serotonin . .	295 (± 10.8)*†	511 (± 10.6)	401 (± 17.4)
Saline . . .	349 (± 10.0)	525 (± 7.2)	396 (± 15.0)

The data are given in mg ascorbic acid / 100 g adrenal tissue, with the standard error of the mean between brackets.

† statistically significant decrease as compared with saline-treated controls.

* in these cases 13 rats are used; in all other cases 14.

blocking agent. 5 mg Prednisolone⁷ per 100 g body-weight was injected subcutaneously 24 h prior to the administration of the compounds under investigation. The Table demonstrates that the effect of both adrenaline and serotonin on the adrenal ascorbic acid content is inhibited under these conditions, whereas Pitressin still induces a statistically significant ascorbic acid decrease.

The last experiment was performed in hypothalamic-lesioned rats. In this case female rats weighing 190–210 g were used. Electrolytic lesions were made by means of a modified stereotactic instrument after GREER *et al.*⁸. A detailed description of the lesion technique is given elsewhere⁹. Lesions were placed in the posterior part of the eminentia mediana, interrupting the hypothalamo-hypophysial connections.

As is demonstrated in the Table, serotonin and adrenaline again failed to show ACTH-releasing activity in this experiment. On the other hand Pitressin is able to activate the hypophysis-adrenal axis.

The results reported here do not support the view that either adrenaline or serotonin would exert a specific action in the mechanism of the ACTH secretion from the adenohypophysis. The demonstration of the pituitary activation by Pitressin in Prednisolone-treated and hypothalamic-lesioned rats is in accordance with the findings of several authors¹⁰. Whether this effect is due to the true vasopressin or to another polypeptide contaminating Pitressin is not decided by these experiments.

P. G. SMELIK and D. DE WIED

Department of Pharmacology, Rijksuniversiteit Groningen (Holland), August 19, 1957.

Zusammenfassung

Der Einfluss von Serotonin, Adrenalin und Pitressin auf den Mechanismus der ACTH-Ausschüttung durch den Hypophysenvorderlappen wurde unter verschiedenen experimentellen Bedingungen untersucht.

Bei normalen Ratten zeigten alle geprüften Pharmaka auf die Adenohypophyse eine stimulierende Wirkung, welche nach der Abnahme des suprarenalen Ascorbinsäuregehaltes beurteilt wurde.

⁷ Supplied by Merck, Sharp & Dohme Research Laboratories, Haarlem, Holland, through the courtesy of Mr. J. BARENS.

⁸ M. A. GREER, C. MENCKEN, and R. K. T. BOLEN, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 89, 480 (1955).

⁹ P. R. BOUMAN, J. H. GAARENSTROOM, P. G. SMELIK, and D. DE WIED, *Acta physiol. pharm. Néerl.* 6, 368 (1957).

¹⁰ S. M. McCANN and J. R. BRONECK, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 87, 318 (1954). – J. C. PORTER and H. W. RUMSFIELD, *Endocrinology* 58, 359 (1956). – R. GUILLEMIN and B. ROSENBERG, *Endocrinology* 57, 599 (1955).

¹ J. E. MARKEE, J. W. EVERETT, and C. H. SAWYER, *Rec. Progr. Horm. Res.* 7, 139 (1952). – C. N. H. LONG, *Ciba Coll. Endocrinol.* 4, 139 (1952).

² A. BERTELLI, G. CANTONI, and L. MARTINI, *Atti Soc. lombarda Sci. med. biol.* 9, 10 (1954). – H. MOESSATCHE and N. A. PEREIRA, *Naturwissenschaften* 43, 517 (1956).

³ A. FRAJA and L. MARTINI, *Arch. int. Pharmacodyn.* 93, 167 (1953). – I. A. MIRSKY, M. STEIN, and G. PAULISCH, *Endocrinology* 55, 28 (1954). – S. M. McCANN, *Endocrinology* 60, 665 (1957).

⁴ M. SAFFRAN, A. V. SCHALLY, and B. G. BENFEY, *Endocrinology* 57, 439 (1955). – R. GUILLEMIN, W. R. HEARN, W. R. CHEEK, and D. E. HOUSHOLDER, *Fed. Proc.* 15, 84 (1956).

⁵ Kindly supplied by Dr. H. D. MOED, Philips-Roxane Ltd., Weesp, Holland.

⁶ M. A. SAYERS, G. SAYERS, and L. A. WOODBURY, *Endocrinology* 42, 379 (1948).

Bei Tieren mit Prednisolon-Vorbehandlung oder mit einer Elektrokoagulation im hypophysennahen Bezirk des Hypothalamus konnte nur mit Pitressin eine ACTH-Sekretion ausgelöst werden.

Die Verfasser schliessen daraus, dass im Gegensatz zu Pitressin weder Serotonin noch Adrenalin einen sogenannten „Neuro-transmitter“ darstellen.

De l'action radio-protectrice exercée sur la muqueuse rectale par la cystéamine administrée par voie générale et par la cystamine administrée par voie intra-rectale

I. Introduction

R. M. GRAHAM¹ a montré qu'il existe chez la femme une relation étroite entre la radio-sensibilité de la muqueuse vaginale normale et celle d'un cancer cervico-utérin. Les travaux de MALONEY², LIMBURG *et al.*³, BESSERER et SMOLKA⁴ et RUMMEL⁵ vinrent jeter un doute sur l'exactitude de cette constatation. Néanmoins, les recherches ultérieures des GRAHAM (R. M. GRAHAM⁶, J. B. GRAHAM⁷, R. M. et J. B. GRAHAM⁸), ainsi que celles de CUYLER⁹, de SHIER¹⁰ et surtout de NIELSEN¹¹,

de KOHN¹² et de KJELLGREN¹³ confirmèrent les premiers travaux de R. M. GRAHAM. Cet auteur a en outre constaté que la testostérone augmente la radio-sensibilité de la muqueuse vaginale des femmes porteuses d'un cancer du col.

De notre côté (DARCIS¹⁴) nous avons étudié expérimentalement l'action des différents systèmes endocriniens sur la radio-sensibilité de la muqueuse vaginale de la rate et nous avons entre autres confirmé l'action radio-sensibilisatrice de la testostérone.

Il ressort clairement de ces différents travaux qu'il est dès à présent permis d'envisager, en clinique humaine, de modifier dans un sens positif ou négatif, la radio-sensibilité des tissus destinés à subir une irradiation intensive.

Dans le présent travail, nous avons tenté de déterminer le degré de la radio-protection exercée au niveau de la muqueuse rectale, irradiée par le Radium, d'une part par la cystéamine introduite dans la cavité péritonéale, d'autre part par la cystamine administrée dans la lumière du rectum.

II. Techniques et méthodes

Nous avons utilisé des rats blancs femelles de l'élevage sélectionné du C.A.C. de Liège. Le rectum des animaux (maintenus sous anesthésie générale pendant toute la durée de l'expérience) est soumis à l'action d'une tube de 50 mg de Radium, filtré par 1 mm de Platine, et laissé en place pendant 4 h.

La cystéamine a été injectée dans la cavité péritonéale, immédiatement avant le début de l'irradiation et à la

¹ R. M. GRAHAM, Surg. Gynec. Obstet. 84, 153 (1947); 84, 166 (1947).

² G. C. MALONEY, Amer. J. Obstet. Gynec. 60, 533 (1950).

³ H. LIMBURG, J. H. NAPP et V. WILBRAND, Geburtsh. u. Frauenheilk. 12, 723 (1952).

⁴ G. BESSERER et H. SMOLKA, Strahlentherapie 60, 533 (1952).

⁵ A. RUMMEL, Zbl. Gynäk. 75, 1541 (1953).

⁶ R. M. GRAHAM, Surg. Gynec. Obstet. 93, 767 (1951).

⁷ J. B. GRAHAM, Surg. Gynec. Obstet. 37, 331 (1953).

⁸ R. M. GRAHAM et J. B. GRAHAM, Cancer 8, 59 (1955).

⁹ W. K. CUYLER, *Proceedings of the Symposium on Exfoliative Cytology*, Oct. 23-24, 1951 (New York-American Cancer Society Inc. 1953), p. 130, Disc. p. 136.

¹⁰ C. B. SHIER, Amer. J. Obstet. Gynec. 67, 286 (1954).

¹¹ A. M. NIELSEN, Acta radiol. 37, 479 (1952).

¹² G. KOHN, Acta radiol. 41, 446 (1954).

¹³ O. KJELLGREN, *Second Annual Meeting of the Inter-Society Cytology Council* (Boston 1954), p. 77.

¹⁴ L. DARCIS, P. HOTTERBEE et C. ONKELINX, Exper. 12, 286 (1956). – L. DARCIS, C. ONKELINX et P. HOTTERBEE, Ann. Endocr., Paris 17, 302 (1956). – L. DARCIS, Ann. Endocr., Paris 17, 462 (1956); *Influence des glandes endocrines sur la sensibilité de la muqueuse vaginale de la rate aux radiations* (Ed. Derouaux, Liège 1956); Ann. Endocr., Paris (sous presse). – L. DARCIS et P. HOTTERBEE (en préparation).



Fig. 1: Frottis rectal normal

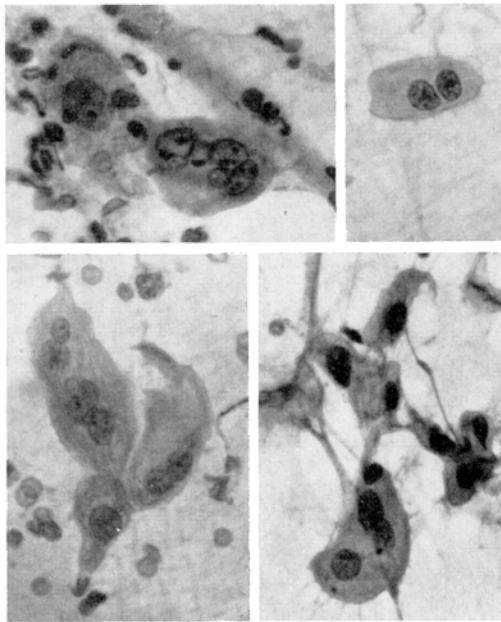


Fig. 2-5: Frottis rectal après irradiation locale