

turbations caused by oxygen and protective chemicals in π electron orbitals of enzyme constituents, and the supply of energy for molecular repair processes.

Zusammenfassung. Einige Strahlenschutzsubstanzen und chemisch verwandte Verbindungen wurden in ihrer Wirkung bzw. Veränderung der Wellenlänge, die durch phosphoreszierendes Licht von Riboflavin-, Rhodamin-

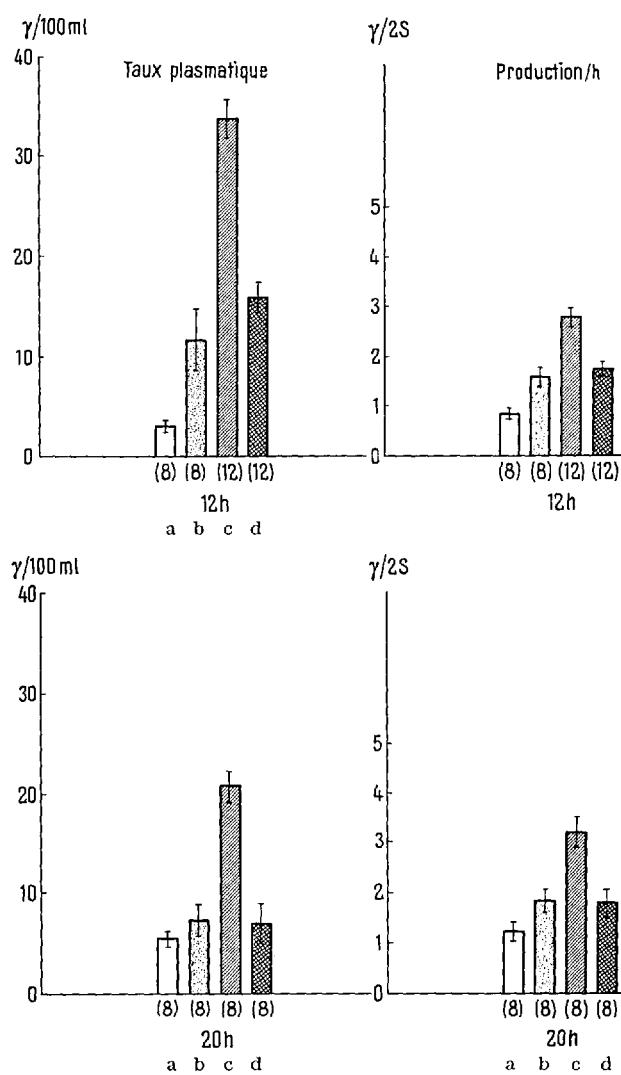
und Akridinlösungen auftrat, untersucht. Es wurde gefunden, dass nur die Strahlenschutzsubstanzen optisch aktiv waren.

H. A. S. VAN DEN BRENK and DANA JAMIESON

Radiobiological Research Unit, Cancer Institute Board, Melbourne (Australia), December 27, 1961.

Effet inhibiteur de la tétrabénazine sur l'influence corticosurrénalienne de la réserpine

Certaines benzoquinolizines telle que la tétrabénazine (Nitoman®), produisent des phénomènes d'origine cen-



Influence de l'administration de réserpine, de tétrabénazine et de tétrabénazine suivie de réserpine sur le taux plasmatique de corticostérol libre et sur la production de corticostérol par les glandes surrénales isolées et incubées *in vitro*. Déterminations 12 et 20 h après la dernière injection. Valeurs moyennes \pm l'erreur moyenne de la moyenne. Entre parenthèses le nombre de rats utilisé dans chaque groupe. a) rats témoins; b) rats ayant reçu une dose de 50 mg/kg de tétrabénazine; c) rats ayant reçu une dose de 5 mg/kg de réserpine; d) rats ayant reçu une dose de 5 mg/kg de réserpine 1 h après l'injection d'une dose de 50 mg/kg de tétrabénazine.

trale comparables à ceux provoqués par la réserpine, mais dont la durée est beaucoup plus brève^{1,2}. Chez le lapin et le rat l'effet prolongé de sédation observé après réserpination est inhibé par l'administration préalable de tétrabénazine^{3,4}. Un mécanisme d'inhibition compétitive pourrait être à la base de ce phénomène. Il semble en effet, que si la réserpine n'est pas «fixée» rapidement sur les «récepteurs», elle est éliminée de l'organisme dans les premières heures qui suivent son administration. Dans ces conditions, l'injection préalable de tétrabénazine en «occupant» les mêmes «récepteurs» empêcherait la fixation de la réserpine qui serait ainsi éliminée par l'organisme avant la fin de l'effet de la tétrabénazine et sans avoir pu agir.

D'autre part, la réserpination stimule longuement l'activité corticosurrénalienne⁵. Il nous a paru intéressant, dans ces conditions, de déterminer si le pouvoir inhibiteur de la tétrabénazine envers l'effet sédatif de la réserpine se reflète également au niveau de son action corticosurrénalienne.

Nos expériences ont été effectuées sur 72 rats mâles adultes provenant de l'élevage du laboratoire. Plusieurs jours avant l'expérience les animaux étaient acclimatés à la salle d'expérience et isolés par groupes de quatre. La tétrabénazine et la réserpine étaient injectées par voie intrapéritonéale aux doses respectives de 50 et de 5 mg/kg. La tétrabénazine était administrée 1 h avant la réserpine et les rats étaient sacrifiés 12 ou 20 h après l'injection de réserpine. Le taux plasmatique de corticostérol libre et la production de corticostérol par les surrénales *in vitro* étaient déterminés selon la technique décrite précédemment⁶.

Les résultats de cette expérience, qui sont groupés dans la Figure, montrent la longue stimulation de l'activité corticosurrénalienne par la réserpination. 12 h après l'injection de réserpine, le taux plasmatique de corticostérol passe d'une moyenne de $2,6 \pm 0,16$ à $35,2 \pm 3,0 \gamma\%$, tandis que la production horaire pour les deux surrénales est accrue d'une moyenne de $0,84 \pm 0,16$ à $2,85 \pm 0,21 \gamma$. Cet effet est très significativement ($P < 0,001$) diminué par l'administration préalable de tétrabénazine, le taux plasmatique et la production surrénalienne n'atteignant dans ces conditions, que respectivement $16,3 \pm 1,5 \gamma\%$ et $1,83 \pm 0,10 \gamma$ en moyenne. Que l'inhibition de l'effet n'est apparemment pas totale doit probablement être at-

¹ A. PLETSCHER, H. BESENDORF et H. P. BÄCHTOLD, Arch. exp. Path. Pharmac., 232, 499 (1958).

² I. LEUSEN, E. LACROIX et G. DEMEESTER, Arch. int. Pharmacodyn., 119, 225 (1959).

³ G. P. QUINN, P. A. SHORE et B. B. BRODIE, J. Pharmacol. exp. Therap., 127, 103 (1959).

⁴ I. LEUSEN, Psychiat. Neurol. (Basel) 140, 154 (1960).

⁵ W. ECHAUTE, E. LACROIX et R. COESSENS, Arch. int. Physiol. Bioch., 70, 117 (1962).

⁶ W. ECHAUTE, G. DEMEESTER, E. LACROIX et I. LEUSEN, Arch. int. Pharmacodyn., 136, 161 (1962).

tribué au fait qu'après le laps de temps étudié, l'effet propre de la tétrabénazine n'a pas encore entièrement disparu. En effet, les valeurs moyennes du taux plasmatique ($11,5 \pm 1,8 \gamma\%$) et de la production surrénalienne ($1,65 \pm 0,15 \gamma$) après administration de tétrabénazine ne diffèrent pas significativement des valeurs obtenues après le traitement combiné tétrabénazine-réserpine.

Les observations effectuées 20 h après l'injection de réserpine sont encore plus nettes et dans ces conditions l'effet inhibiteur de la tétrabénazine est total. Sous l'influence de la réserpine les taux moyens de corticostérone plasmatique libre et de la production surrénalienne horaire atteignent encore respectivement $21,0 \pm 1,6 \gamma\%$ et $3,3 \pm 0,31 \gamma$, contre $5,1 \pm 0,8 \gamma\%$ et $1,22 \pm 0,23 \gamma$ chez les rats témoins. L'administration de tétrabénazine 1 h avant la réserpine inhibe entièrement ces effets prolongés de la réserpine. Les valeurs moyennes obtenues dans ces conditions pour le taux plasmatique ($7,2 \pm 1,9 \gamma\%$) et pour la production surrénalienne horaire ($1,85 \pm 0,27 \gamma$) ne diffèrent pas significativement de celles observées chez les témoins. Que la tétrabénazine ne possède plus d'effet propre après ce laps de temps est prouvé par l'absence de différence notable pour les deux paramètres étudiés entre les rats traités uniquement à la tétrabénazine (valeurs moyennes respectives de $7,3 \pm 1,4 \gamma\%$ et $1,8 \pm 0,23 \gamma$) et les animaux témoins.

On peut conclure de ces observations que la tétrabénazine administrée chez le rat 1 h avant la réserpine, tout en possédant une action propre, mais de plus courte durée, inhibe fortement et même totalement l'effet stimulant prolongé de la réserpine sur la fonction corticosurrénalienne. Cet effet est à rapprocher du pouvoir inhibiteur du prétraitement par la tétrabénazine envers l'action sédatrice centrale de la réserpine.

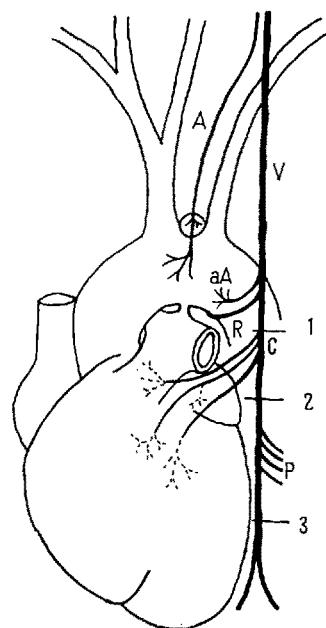
Summary. Reserpine provokes an intense and long-lasting (more than 20 h) stimulation of the adrenocortical activity of the rat. Tetrabenazin (50 mg/kg) also produces an adrenocortical stimulation which is, however, of a much shorter duration. The injection of tetrabenazin 1 h before the injection of reserpine (5 mg/kg) prevents the prolonged stimulating effect of reserpine on the adrenal cortex. This effect can be compared with the blocking effect of tetrabenazin, a short-acting central depressant with monoamine-liberator properties, against the prolonged central sedative influence of reserpine.

W. ECHAUTE, E. LACROIX et I. LEUSEN

Laboratoires de Physiologie Normale et Pathologique de l'Université de Gand (Belgique), le 8 janvier 1962.

Cardiopulmonary Origin of Vagal Afferent Fibers Exerting a Tonic Reflex Influence on the Circulation¹

In a previous report² we have presented evidence suggesting that the pressor release phenomenon induced by cervical vagal interruption may not result from section of



Schematic drawing of the intrathoracic branching of the left vagus nerve in the cat. A: aortic nerve; aa: accessory aortic fibers; C: cardiac twigs; P: pulmonary twigs; R: inferior laryngeal or recurrent nerve; V: vagal trunk. 1, 2, 3 indicate the levels of different intrathoracic sections of the vagus nerve. For further explanations see text.

intermingled afferent fibers originating from the aortic arch. More crucial evidence to this effect, and direct data on the actual origin of these afferents have been sought in a series of experiments where the left vagus nerve has been cut at different levels along its intrathoracic course, below or above its various branchings towards heart and lungs.

Methods. Animal preparations, cholinergic blockade, blood pressure and respiration recordings were as previously reported². Under artificial ventilation the left hemithorax was opened in the fourth intercostal space, and the vagus nerve dissected free of the surrounding tissue. A suitable instrument was hooked to the nerve at the selected level, its handle protruding from the external surface of the thorax, which was thereafter sutured. After reduction of the pneumothorax, spontaneous ventilation was resumed, so that thoracic dynamics was normal when by pushing on the handle's shaft a sharp blade was moved to cut the nerve without any undue stretching or pressure. In a few animals two such instruments were placed at different vagal levels, and operated in succession from the outside of the closed thorax. Intrathoracic section of the left vagus was always performed after severing the right vago-aortic-sympathetic trunk and the left aortic nerve. In several experiments also carotid sinus influences were removed by bilateral ablation of the carotid sinuses.

Results. The main intrathoracic branchings of the left vagus nerve in the cat have been schematically represented in the Figure. While most of the afferent fibers from the aortic arch and body run, on the left, along the aortic nerve (A), some accessory fibers have been described by NONIDEZ³ to reach directly the left vagus nerve just above

¹ This research has been sponsored in part by Wright Air Development Division of the Office of Aerospace Research, United States Air Force, through its European Office, with Contract No. AF 61 (052)-253, and by Consiglio Nazionale delle Ricerche.

² M. GUAZZI, A. LIBRETTI, and A. ZANCHETTI, *Exper.* 18, 185 (1962).

³ J. F. NONIDEZ, *Amer. J. Anat.* 57, 259 (1935).