

are potent inhibitors of brain tryptophan hydroxylase²⁰, the rate limiting enzymic step in serotonin biosynthesis. This may be the mechanism producing the decrease in CSF 5HIAA induced by L-Dopa therapy. However, Dopa could also competitively inhibit cerebral decarboxylation of 5-hydroxytryptophan or interfere with the transport of serotonin precursors into the brain.

The metabolic conversion of Dopa to its metabolites proceeds very rapidly after a single dose²¹. The presence of L-Dopa in the plasma 12 h after the last dose suggests that with chronic administration of 4–7.5 g of L-Dopa daily, this amino acid accumulates and is stored in the tissues. An alternate hypothesis is that aromatic L-amino-acid decarboxylase is totally saturated by L-Dopa and is unable to convert all of the available Dopa to dopamine.

Résumé. L'administration de L-Dopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson provoquait, dans le

liquide céphalo-rachidien, une augmentation de la concentration d'acide homovanillique et une baisse de la concentration de l'acide 5-hydroxyindoleacétique, ainsi que de la concentration plasmatique de tyrosine.

M. H. VAN WOERT and M. B. BOWERS JR.

*Departments of Internal Medicine,
Pharmacology and Psychiatry,
Yale University School of Medicine,
New Haven (Connecticut, USA), 25 August 1969.*

²⁰ E. JEQUIER, D. S. ROBINSON, W. LOVENBERG and A. SJOERDSMA, Biochem. Pharmac. 18, 1071 (1969).

²¹ A. PLETSCHER, G. BARTHOLINI and R. TISSOT, Brain Res. 4, 106 (1967).

Untersuchungen über die β -adrenolytische Wirkung sowie den Einfluss auf Refraktärzeit und Kontraktilität von INPEA und MJ1999 am Meerschweinchenvorhof

Nach Untersuchungen von SOMANI und LUM^{1,2} sind weder N - Isopropyl - p - Nitrophenyläthanolamin - HCl (INPEA) noch 4-(2-Isopropylamino-1-hydroxyäthyl)-methansulfonanilid-HCl (MJ 1999) in der Lage, die durch Ouabain verursachten Arrhythmien am Hundeherzen zu regularisieren. An der Katze dagegen liessen sich diese Arrhythmien durch MJ 1999 aufheben und am isolierten Kaninchenvorhof eine Verlängerung der Refraktärzeit erzielen³. MJ 1999 ist nur schwach lokalanästhetisch wirksam³. Nachdem HERMANSSEN⁴ vor kurzem am Meerschweinchenvorhof eine antiarrhythmische sowie eine schwache lokalanästhetische Wirkung nachweisen konnte, haben wir geprüft, ob INPEA wie MJ 1999 die Refraktärzeit verlängert. Zusätzlich sollte mit Hilfe der optischen Isomeren des INPEA, die unterschiedlich β -adrenolytisch wirken⁵, geklärt werden, ob der spezifisch β -adrenolytischen oder der mehr unspezifischen, lokalanästhetischen Wirkung die grössere Bedeutung für die Verlängerung der Refraktärzeit kommt.

Die Versuche wurden an elektrisch gereizten linken Vorhöfen (1 Hz, 6-fache Schwellenspannung) von Meerschweinchen durchgeführt, die in Tyrode bei 30°C suspendiert waren. Untersucht wurden 1) die β -adrenolytische Wirkung von D(-)INPEA, L(+)INPEA im Vergleich zu (+,-)MJ 1999 gegenüber dem Effekt von 0,59 μ M/l Noradrenalin = 100%; 2) der Einfluss dieser Substanzen auf die Refraktärzeit und 3) auf die Kontraktionskraft als Mass für die unspezifische Wirkung. Die Refraktärzeit wurde mit der Methode der gepaarten Stimulierung^{6,7} bestimmt, die Kontraktionskraft mit dem Dehnungsmeßstreifen auf einem Direktschreiber registriert. Die Einwirkungsdauer der Substanzen betrug jeweils 10 min.

Von den beiden optischen Isomeren des INPEA war nur die D(-)Form β -adrenolytisch wirksam, die L(+)Form verursachte bis zur höchsten Konzentration von 1 mM/l keine Hemmung der positiv inotropen Wirkung des Noradrenalins (Tabelle). Die Konzentrationen für eine 35%ige Hemmung der Noradrenalinwirkung betrugen für D(-)INPEA 0,68 und für (+,-)MJ 1999 1,5 μ M/l, D(-)INPEA ist damit 2,2 mal wirksamer als (+,-)MJ 1999.

Die Refraktärzeit, die bei den Kontrollversuchen zwischen 75 und 135 msec betrug, wurde durch alle Substanzen konzentrationsabhängig verlängert (Figur). Das β -adrenolytisch wirksame D(-)INPEA verlängerte die Refraktärzeit am stärksten, das nicht β -adrenolytisch wirksame L(+)INPEA war weniger wirksam. Die Konzentrationen, die die Refraktärzeit um 35% (ED₃₅) verlängerten, betrugen für D(-)INPEA beziehungsweise L(+)INPEA 26 beziehungsweise 65 μ M/l (Tabelle). Das in unseren Versuchen β -adrenolytisch am wenigsten

isolierter, elektrisch gereizter Meerschweinchenvorhof: Vergleich der Konzentrationen von D(-)INPEA, L(+)INPEA und (+,-)MJ 1999, die eine gleichstarke β -adrenolytische, negativ inotrope und die Refraktärzeit verlängernde Wirkung verursachen

Substanz	β -adrenolytische Wirkung (μ M/l)	Verlängerung der Refraktärzeit (μ M/l)	Hemmung der Kontraktionsamplitude (μ M/l)
D(-)INPEA <i>n</i> = 5	ED ₅₀ 1,7	ED ₃₅ 0,68	ED ₃₅ 26,0
L(+)INPEA <i>n</i> = 5		>1000,0	65,0
(+,-)MJ 1999 <i>n</i> = 5	3,8	1,5	140,0
			>3000,0

¹ P. SOMANI und B. K. B. LUM, J. Pharmac. exp. Ther. 147, 194 (1965).

² P. SOMANI und B. K. B. LUM, J. Pharmac. exp. Ther. 152, 235 (1966).

³ C. RAPER und J. WADE, Europ. J. Pharmac. 4, 1 (1968).

⁴ K. HERMANSSEN, Br. J. Pharmac. Chemother. 35, 476 (1969).

⁵ J. V. LEVY, Europ. J. Pharmac. 2, 250 (1968).

⁶ W. C. GOVIER, N. C. MOSAL, P. WHITTINGTON und A. H. BROOM, J. Pharmac. exp. Ther. 154, 255 (1966).

⁷ B. G. BENFEY und D. R. VARMA, Br. J. Pharmac. Chemother. 30, 603 (1967).

wirksame (+, -)MJ 1999 verursachte die geringste Verlängerung der Refraktärzeit, die ED₅₀ lag bei 140 $\mu\text{M/l}$.

Die Kontraktionskraft der Vorhofpräparate wurde durch die untersuchten Substanzen verschieden beeinflusst. (+, -)MJ 1999 hatte bis zur höchsten Konzentration von 3 mM/l keinen signifikanten Einfluss auf die Kontraktilität. Die beiden optischen Isomeren des INPEA verursachten eine geringe Zunahme der Kontraktionskraft; in Konzentrationen bis zu 110 $\mu\text{M/l}$ war D(-)INPEA positiv inotrop wirksam, L(+)INPEA in Konzentrationen bis zu 30 $\mu\text{M/l}$. Erhöhung der Konzentrationen jeweils um den Faktor 3,16 bewirkte einen

negativ inotropen Effekt. Die ED₅₀ für die Verminderung der Kontraktionsamplitude betrug für D(-)INPEA 580, für L(+)INPEA 575 $\mu\text{M/l}$ (Tabelle). In β -adrenolytisch wirksamen Konzentrationen verursachte D(-)INPEA keine Hemmung der Kontraktilität, die kardiodepressive ED₅₀ ist 853 mal grösser als die β -adrenolytische ED₅₀.

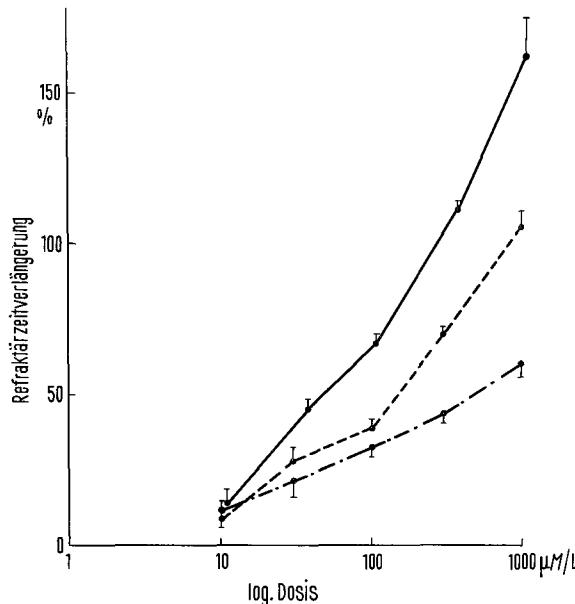
Nach unseren Ergebnissen wird die Refraktärzeit isolierter Meerschweinchenvorhöfe durch die beiden optischen Isomeren des INPEA⁸ wie auch durch MJ 1999 verlängert. Die Beobachtung, dass das β -adrenolytisch wirksame D(-)INPEA die Refraktärzeit in weit grösserem Umfang verlängert als L(+)INPEA, lässt den Schluss zu, dass mindestens zwei Mechanismen wirksam werden: 1) ein spezifischer, β -adrenolytischer gegenüber dem endogenen Noradrenalin und 2) ein unspezifischer, lokalanaesthetischer, der möglicherweise in einer Behinderung des transmembranalen Ionenaustausches besteht und somit Ursache für die Hemmung der Kontraktionskraft sein könnte. Das Ausmass der Refraktärzeitverlängerung durch die untersuchten β -Adrenolytika wird, wie die vorliegenden Versuche zeigen, durch die spezifisch β -adrenolytische sowie durch die unspezifische Wirkung in etwa gleichem Umfang bestimmt.

Summary. In isolated guinea-pig atria, the β -adrenolytic isomer D(-)INPEA provoked a stronger prolongation of the refractory period (rp) than did the inactive L(+) isomer. The β -adrenolytic drug MJ 1999 prolonged likewise the rp, although it caused no unspecific effect, i.e. an inhibition of contractile force. These observations lead to the conclusion that not only the unspecific local anaesthetic but also the specific β -adrenolytic effect is of importance for the prolongation of rp.

J. WAGNER und H. J. SCHÜMANN

Pharmakologisches Institut,
Klinikum Essen der Ruhr-Universität,
D-43 Essen (Deutschland), 2. September 1969.

⁸ Wir danken Herrn Dr. W. MURMANN, Selvi und C., Mailand, für die grosszügige Überlassung der Versuchsmengen von INPEA.



Verlängerung der Refraktärzeit des isolierten Meerschweinchenvorhofes durch D(-)INPEA (—), L(+)INPEA (---) und (+,-)MJ 1999 (- · - · -). Ordinate: Verlängerung der Refraktärzeit in % gegenüber Kontrollen ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, $n = 5$). Abszisse: Konzentration in $\mu\text{M/l}$.

The Effect of Dimethyl Sulfoxide on X-Ray Conditioned Saccharin Aversion

The ability of a wide range of biochemically active compounds to offer protection to the living organism against X-radiation death has prompted a great deal of study in this area with the past few years. Although reduction in mortality is an important criterion of the effectiveness of chemoprotection, it is equally important to determine if a chemical disrupts the behavioral effects of radiation. It is a well-established finding that a post-exposure aversion to saccharin-flavored water can be conditioned in rodents by a single pairing of the solution with a whole-body X-ray dose¹.

Recently, dimethyl sulfoxide (DMSO) has been reported to interfere with postirradiation aversion to sodium saccharin in mice². However, since group effects (10 mice/cage) were measured at weekly intervals in the above study it was impossible to determine if all the animals drank saccharin or just a few.

In the present study the drug effects were noted on individually housed animals at daily intervals, thereby permitting observation of within-group relationships as well as those among groups.

Since it was shown that DMSO has a radioprotective effect on rats³, and since most of the previous data and techniques on saccharin aversion had been demonstrated with rats, this species was used in the present study.

¹ D. J. KIMELDORF and E. L. HUNT *Ionizing Radiator: Neural Function and Behavior*. (Academic Press, New York 1965).

² H. LEVAN and W. S. MOOS, Experientia 23, 276 (1967).

³ B. HIGHMAN, J. R. HANSELL and D. C. WHITE, Radiat. Res. 30, 563 (1967).