

Effect of intraventricular 5-hydroxyindoles on the amplitude of the slow negative wave of the photic evoked potential averaged by Computer of Average Transients (50 photic evoked potentials per record; analysis time 0.5 sec)

Pretreatment (mg/kg/i.p./24 h)	Treatment (mg intraventricular)	Minutes after injection		
		1-10	21-30	51-60
	CSF*	106.8 ± 6.9	97.0 ± 7.9	96.0 ± 8.4
	5HT 0.03	102.0 ± 8.9	65.9 ± 15.0	68.1 ± 14.7
	5HT 0.14	82.3 ± 17.2	68.0 ± 9.6	86.3 ± 9.8
	5HT 0.55	76.7 ± 14.7	81.0 ± 13.3	79.3 ± 4.6
	5HTOL 0.03	78.0 ± 14.7	52.3 ± 12.7	62.0 ± 15.8
	5HTOL 0.14	57.0 ± 8.4	67.8 ± 6.6	82.5 ± 12.0
	5HTOL 0.28	53.5 ± 3.9	56.5 ± 3.9	99.0 ± 14.1
	5HIAA 0.03	75.0 ± 13.6	68.0 ± 12.3	68.8 ± 12.7
	5HIAA 0.14	64.3 ± 8.6	85.5 ± 3.2	99.8 ± 6.9
	5HIAA 0.28	111.5 ± 13.6	125.0 ± 13.1	106.2 ± 10.8
Pargyline 100	5HT 0.03	106.0 ± 10.9	103.9 ± 14.4	105.6 ± 12.2
Pargyline 100	5HTOL 0.03	57.8 ± 17.6	54.5 ± 17.6	61.3 ± 19.2
Pargyline 100	5HIAA 0.03	74.8 ± 14.8	69.0 ± 12.7	69.4 ± 15.2
TETD 250	5HT 0.03	49.2 ± 12.1	66.8 ± 14.3	88.2 ± 21.6
TETD 250	5HIAA 0.03	84.9 ± 11.2	69.9 ± 9.6	78.8 ± 9.1

Slow negative wave amplitude (2 or more records per time interval) expressed as percentage of average control amplitude (10 control records obtained after 1 h habituation to flash stimuli). 4 or more non-anesthetized rabbits at each dose level. \* Artificial cerebrospinal fluid.

induce a small increase in the SNW comparable to that observed with low doses of 5HT, may suggest that this enhancing effect of 5HT results in part from its conversion to 5HIAA. However, TETD inhibits many other enzymes, including dopamine- $\beta$ -hydroxylase<sup>8</sup>.

**Discussion.** The influence of pretreatment with a MAO inhibitor and an aldehyde dehydrogenase inhibitor on the effects of 5HT together with the effectiveness of 5HTOL and 5HIAA upon photic evoked potentials suggest that these deaminated metabolites may play a modulator role in serotonergic synapses within the optic pathway, in support of JOUVET's hypothesis<sup>2</sup> that a deaminated metabolite of 5HT triggers the pontogeniculate-optic cortex monophasic spikes of paradoxical sleep. The deaminated metabolites of 5HT have also been implicated in other CNS effects of 5HT<sup>9-13, 14</sup>.

**Resumen.** El estudio de la curva dosis-respuesta demuestra que el 5-hidroxi-triptofol y el ácido 5-hidroxi-indolacético son tan potentes como la serotonina en modificar las respuestas corticales ópticas en el conejo. Pretratamiento con pargilina o con disulfiram, dos inhibidores distintos del metabolismo de las neuroaminas,

influenció marcadamente los efectos de la serotonina sin cambiar los efectos de sus metabolitos.

H. C. SABELLI and W. J. GIARDINA

*Department of Pharmacology,  
The Chicago Medical School, 2020 West Ogden Avenue,  
Chicago (Illinois 60612, USA), 13 July 1970.*

<sup>8</sup> M. GOLDSTEIN, B. ANAGNOSTE, E. TAUBER and M. R. McKE-REGHAN, *Life Sci.* 3, 763 (1964).

<sup>9</sup> S. H. BARONDES, *J. biol. Chem.* 237, 204 (1962).

<sup>10</sup> V. Z. GORKIN, *Pharmac. Rev.* 18, 115 (1966).

<sup>11</sup> E. B. TRUITT JR. and M. J. WALSH, *Battelle Tech. Rev.*, Aug. (1968), p. 3.

<sup>12</sup> F. FRASCHINI, B. MESS, F. PIVA and L. MARTINI, *Science* 159, 1104 (1968).

<sup>13</sup> S. G. A. ALIVISATOS and F. UNGAR, *Biochemistry* 7, 285 (1968).

<sup>14</sup> Acknowledgements. This investigation was supported by USPHS Grant No. MH14110 and by the Council for Tobacco Research. We thank Mr. S. MYLES and Miss P. MARTIN for technical assistance. Pargyline was kindly provided by Abbott Laboratories and disulfiram by Ayerst Laboratories.

## Hemmung des durch blutdrucksenkende Pharmaka bei Ratten ausgelösten Trinkens durch Nephrektomie

Isoproterenol löst bei Ratten ein dosisabhängiges Trinken bei gleichzeitiger Antidiurese aus. Dieses Trinken ist durch den  $\beta$ -Rezeptorenblocker Propranolol hemmbar<sup>1</sup>. Neben anderen  $\beta$ -Sympathicomimetika führen auch Hydrazinophthalazine und die  $\alpha$ -Rezeptorenblocker Phenoxybenzamin und Phentolamin zu verstärktem Trinken. Darüberhinaus liess sich das durch Hydralazine oder Phentolamin ausgelöste Trinken durch Bretylium oder Guanethidin verstärken und durch Propranolol hemmen<sup>2</sup>.

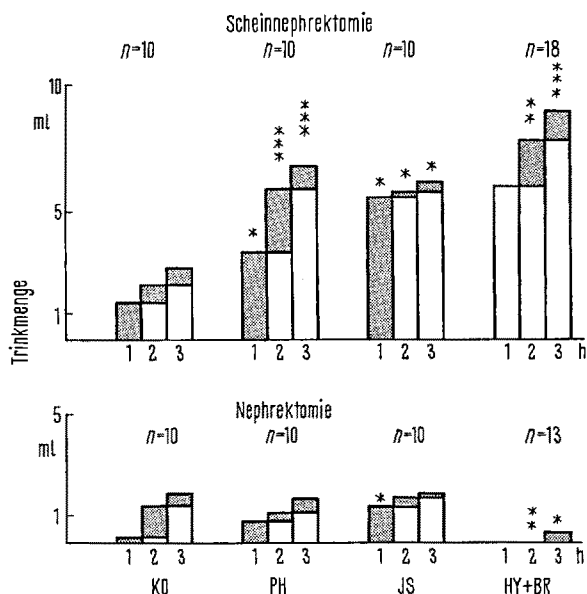
FITZSIMONS et al.<sup>3</sup> und EPSTEIN et al.<sup>4</sup> konnten zeigen, dass Renin bzw. Angiotensin bei Ratten mit ausgeglichener Flüssigkeitsbilanz ebenfalls Trinken induzierten. Es

erschien durchaus vorstellbar, dass die blutdrucksenkenden Pharmaka über eine Plasma-Reninsteigerung zum Trinken führen. Diese Reninsteigerung könnte einerseits durch die ausgelöste Hypotonie bedingt sein, andererseits durch Flüssigkeitsabstrom aus dem Gefäßraum in das Gewebe. Tatsächlich führen Isoproterenol, Phentolamin und Hydralazin in den zum Trinken führenden Dosen zu einer Steigerung der Plasmareninaktivität (PRA)<sup>5</sup>.

Ähnlich wie das Trinken liess sich die durch Hydralazin oder Phentolamin ausgelöste Steigerung der PRA durch Bretylium oder Guanethidin potenzieren und durch

Propranolol hemmen<sup>6</sup>. Wenn eine PRA-Steigerung ursächlich an dem durch blutdrucksenkende Pharmaka ausgelösten Trinken beteiligt ist, sollte dieses Trinken nach Nephrektomie ausbleiben.

**Methode.** Es wurden männliche Wistar-Ratten im Gewicht von 200–300 g verwendet. Den Tieren wurde 15 h vor Versuchsbeginn das Futter entzogen, Wasser stand weiterhin ad libitum zur Verfügung. Die Nephrektomie bzw. Scheinnephrektomie wurde in Äthernarkose durchgeführt. 4–5 h später wurde mit dem Trinkversuch begonnen. Die Tiere wurden einzeln in Diuresekäfige gesetzt, wo sie aus graduerten Büretten trinken konnten. In einigen Versuchen verblieben die Ratten in diesen Käfigen 15 h über den eigentlichen Versuch hinaus, um die Spontantrinkmenge zu kontrollieren. Da die Ergebnisse nicht in allen Gruppen eine Normalverteilung zeigten, erfolgte die statistische Auswertung nach dem Wilcoxon-Test. Die in der Legende der Abbildung angeführten Dosen verstehen sich als Base.



Werte von H<sub>2</sub>O, Phentolamin, Isoproterenol und der Kombination Hydralazin/Bretylium auf das Trinken nephrektomierter (unterer Teil) und scheinnephrektomierter Ratten (oberer Teil). Auf der Ordinate sind die Trinkmengen in ml/Tier angegeben. Auf der Abszisse ist die Zeit in Stunden nach der i.m. Verabreichung der Substanzen angeführt. Die schraffierten Flächen geben die während der angegebenen Stunde getrunkene Flüssigkeitsmenge an. Die Gesamthöhen der Säulen entsprechen der Summe der bis zum angegebenen Zeitpunkt getrunkenen Menge.  $\times \times \times$ ,  $\alpha = 0,005$ ;  $\times \times$ ,  $\alpha = 0,01$ ;  $\times$ ,  $\alpha = 0,05$ . KO, Kontrolle (sie erhielten aqua dest.); PH, Phentolamin 10 mg/kg; IS, Isoproterenol 250  $\mu$ g/kg; HY + BR, Hydralazin 10 mg/kg + Bretylium 20  $\mu$ g/kg. Die entsprechenden Dosen wurden in einem Volumen von 0,1 ml/100 g Tier i.m. verabreicht.

**Ergebnisse und Diskussion.** Die Abbildung zeigt die Wirkung von Lösungsmittel, Phentolamin, Isoproterenol und der Kombination Hydralazin/Bretylium auf die Flüssigkeitsaufnahme von nephrektomierten bzw. scheinnephrektomierten Ratten. Wie man im oberen Teil der Abbildung sieht, führten bei den scheinnephrektomierten Tieren die verabreichten Pharmaka zu einer gegenüber den Kontrollen signifikanten Steigerung der Trinkmenge. Während Phentolamin und Isoproterenol die Flüssigkeitsaufnahme schon in der ersten Stunde nach der Verabreichung signifikant steigerten, war nach der Kombination Hydralazin/Bretylium erst die Trinkmenge in der zweiten Stunde signifikant erhöht. Der untere Teil der Abbildung zeigt, dass demgegenüber diese Substanzen mit Ausnahme des Einstundenwertes von Isoproterenol bei nephrektomierten Ratten zu keiner Steigerung der Trinkmenge führten. Dabei war die Trinkleistung der scheinnephrektomierten und nephrektomierten Kontrollen voneinander nicht signifikant verschieden. Auch über einen Beobachtungszeitraum von 15 h war die Spontantrinkmenge der nephrektomierten und scheinnephrektomierten Tiere nicht signifikant unterschiedlich.

Da die spontane Flüssigkeitsaufnahme durch Nephrektomie nicht beeinflusst wurde, andererseits das durch blutdrucksenkende Pharmaka induzierte Trinken nach Nephrektomie ausblieb, liegt der Schluss nahe, dass diese Substanzen über einen «renalen Durstfaktor» wirken. Die Befunde von FITZSIMONS et al.<sup>3</sup>, PESKAR et al.<sup>5</sup> und MEYER et al.<sup>6</sup> lassen vermuten, dass dieser Faktor mit Renin identisch ist.

**Summary.** The drinking response of rats seen after the hypotensive drugs phentolamine, isoproterenol and hydralazine/bretylium can be abolished by nephrectomy. It is postulated, that the dipsogenic activity of these drugs is mediated by renin.

D. K. MEYER, B. PESKAR  
und G. HERTTING

Pharmakologisches Institut der Universität Wien,  
Währingerstrasse 13a, A-1090 Wien (Österreich),  
10. August 1970.

- 1 D. LEHR, J. MELLOW und M. KRUKOWSKI, J. Pharmac. exp. Ther. 158, 150 (1967).
- 2 B. PESKAR, S. LEODOLTER und G. HERTTING, Arch. exp. Path. Pharmac. 265, 335 (1970).
- 3 J. T. FITZSIMONS und B. J. SIMONS, J. Physiol., Lond. 203, 45 (1969).
- 4 A. N. EPSTEIN, J. T. FITZSIMONS, J. B. SIMONS, J. Physiol., Lond. 200, 98P (1969).
- 5 B. PESKAR, D. K. MEYER, U. TAUCHMANN und G. HERTTING, Europ. J. Pharmac. 9, 394 (1970).
- 6 D. K. MEYER, B. PESKAR, U. TAUCHMANN und G. HERTTING, Naunyn-Schmiedeberg Arch. exp. Path. Pharmac., im Druck.

## Kinetics of Increased Vascular Permeability Induced in Rat Skin by Serotonin

One of the most widely used techniques for studying increased vascular permeability is the one based on the extraction of protein-bound dye leaked into the skin. Such a technique allows, in fact, a quantitative measure of the vascular damage which occurs in inflammatory reactions<sup>1,2</sup>. The dye-leakage method has been employed,

in the present work, in order to study the kinetics of increased vascular permeability (ivp) induced in rat skin by serotonin injection.

The time course of ivp was investigated by delaying the i.v. injection of Evan's blue (10 mg in 1 ml saline) until various times after the intradermal inoculation of