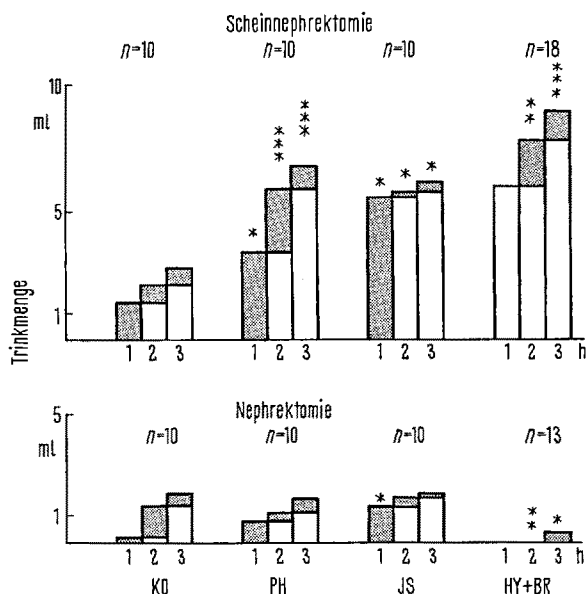


Propranolol hemmen⁶. Wenn eine PRA-Steigerung ursächlich an dem durch blutdrucksenkende Pharmaka ausgelösten Trinken beteiligt ist, sollte dieses Trinken nach Nephrektomie ausbleiben.

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 H₂O, 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 μ g/kg; HY + BR, Hydralazin 10 mg/kg + Bretylium 20 μ 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.³, PESKAR et al.⁵ und MEYER et al.⁶ 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.

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^{1,2}. 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

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.

serotonin (0.1 ml) at different concentrations. Time elapsed between the intradermal injection of serotonin and the one of the dye in the circulation is indicated as TE. Rats were killed by a blow on the head 20 min after the inoculation of the dye solution. The intensity of accumulation of Evan's blue at the site of serotonin injection was detected³ and taken as a measure of ivp.

It was found, in agreement with SPECTOR and WILLOUGHBY⁴, that the vascular effects of serotonin persist

for only 15–20 min. The time course of ivp can be expressed by the formula (1):

$$C_t = C_{t_0} - k(t - t_0);$$

where k is a rate constant and C_t and C_{t_0} represent the dye extracted from the skin at the corresponding values of TE (t and t_0) expressed in min. The rate constant k is independent from the amount of the injected serotonin, and its value can be calculated according to the formula (2):

$$C_1 - C_2/t_2 - t_1 = k \text{ (see Figure 1).}$$

The relationship between the amount of the dye extracted from the skin (C) and the amount of serotonin injected, keeping constant TE (S) is expressed by the formula (3):

$$C = k_1(1 - e^{-S/k_2});$$

where k_1 and k_2 are two constants which represent respectively the highest value of dye extractable from the skin, and the amount of the injected serotonin for which $C = k_1(1 - 1/e)$. See Figure 2.

A significant enhancement ($P < 0.001$) of ivp was obtained by treating rats with a β -adrenergic-blocking agent such as Recetan (butilamino-tetrahydro-naphthyl-ethanol), given i.v. (6 mg/kg body weight) 10 min before injecting serotonin. The results achieved in one of these experiments (serotonin tested = 0.2 μ g) are shown in Figure 3. The time course of ivp, expressed by the formulas (1) and (2), was found not to be affected by the treatment with Recetan, which effects on permeability are not specific to serotonin, since similar results were obtained inducing ivp in rat skin by histamine, or by rat globulin permeability factor.

The foregoing results are totally consistent with the findings of MCKINNEY and LISH⁵ and of NORTHOVER and NORTHOVER⁶, namely the reversal of the anti-inflammatory activity of epinephrine obtained by pre-treating rats with several β -adrenergic-blocking agents.

Present data account for the statement that endogenous catecholamines act, in tissue injury, by decreasing ivp and suggest, furthermore, that their effects are displayed through β -adrenergic receptors.

Résumé. Les auteurs ont étudié la cinétique du passage des complexes protéin-colorant à travers les capillaires cutanés dont la perméabilité a été augmentée par l'injection préalable de serotonin dans la peau. Les résultats obtenus ont permis d'établir les lois qui régissent cette cinétique et le rôle des récepteurs adrénergique β dans le phénomén inflammatoire.

G. TOLONE and L. BONASERA

*Istituto di Patologia Generale dell'Università,
Corso Tukory, I-211 Palermo (Italy), 29 June 1970.*

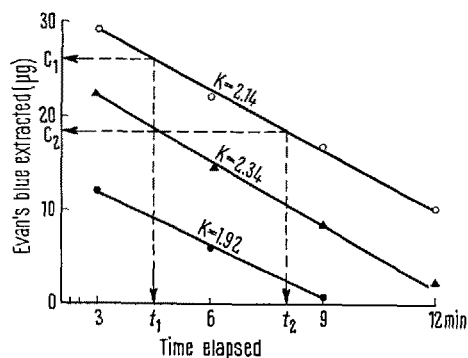


Fig. 1. Increased vascular permeability induced in rat skin by serotonin. Relationship between the amount of Evan's blue extracted from the skin and the time elapsed (TE) between the intradermal inoculation of serotonin at various concentrations (○—○, 1.5 μ g; ▲—▲, 0.3 μ g; ●—●, 0.2 μ g) and the i.v. injection of the dye. Each curve represents the mean of 20 determinations.

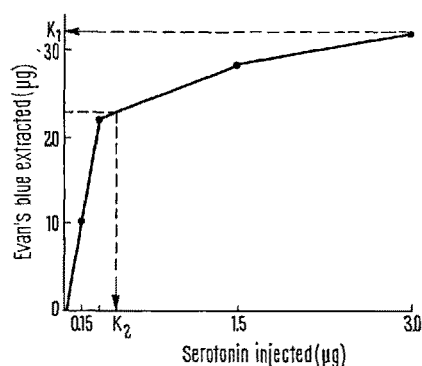


Fig. 2. Increased vascular permeability induced in rat skin by serotonin. Relationship between the amount of Evan's blue extracted from the skin and the amount of the injected serotonin. TE = 3 min. Each curve represents the mean of 20 determinations.

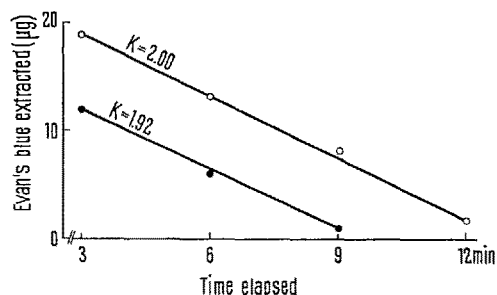


Fig. 3. The effects of Recetan on the increased vascular permeability induced in rat skin by injecting 0.2 μ g serotonin. ○—○, rats treated with Recetan; ●—●, untreated rats. Each curve represents the mean of 20 determinations.

¹ M. FRIMMER and F. W. MÜLLER, *Medna exp.* 6, 327 (1962).

² J. D. JUDAH and D. A. WILLOUGHBY, *J. Path. Bact.* 83, 567 (1962).

³ G. TOLONE, F. FERINA and S. SCHIANO, *Boll. Ist. sieroter. milan.* 47, 176 (1968).

⁴ W. G. SPECTOR and D. A. WILLOUGHBY, in: *The Pharmacology of Inflammation* (English University Press, London 1968).

⁵ G. R. MCKINNEY and P. M. LISH, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 121, 494 (1966).

⁶ A. M. NORTHOVER and B. J. NORTHOVER, *J. Path. Bact.* 98, 265 (1969).