

withdrawal reflexes upon repeated stimulation has been observed in kittens¹⁰ and frogs¹¹. Conditioned auditory triggering of epileptic seizures has been reported in humans¹². Unfortunately the precise role of conditioning is not clear in all of these situations.

The cyclic seizure susceptibility in hamsters upon repeated testing has a striking parallel in the light-induced epilepsy of baboons. KILLAM, KILLAM and NAQUET⁸ reported that although some baboons were highly sensitive and always responded to flashing light, many had a cyclic variability in responsiveness when tested at weekly or bi-weekly intervals. Such variation was thought to be a function either of the duration of the intertest interval or of some general physiologic cycle.

The significance of audiosensitized seizure susceptibility as a generalized physiologic phenomenon is great. Its general parameters – a brief susceptibility period at a critical age, followed by a long condition-test interval measured in weeks – suggest that sensory conditioning may be operative but overlooked in many experimental situations. In clinical situations a conditioning factor may be signifi-

cant in some apparently spontaneous seizures. The study of audiosensitized seizure susceptibility as a model system may provide instructive insight not only into basic neurologic processes, but into their derangements as well¹³.

Zusammenfassung. Nachweis audiosensibilisierter Anfälle beim Hamster *Mesocricetus auratus* nach Konditionierung auf akustischen Reiz.

W. B. ITURRIAN and H. D. JOHNSON

Department of Pharmacology, University of Georgia
Athens (Georgia, 30601, USA), 21 April 1971.

¹⁰ A. A. BUEGER and A. M. DAWSON, *Expl Neurol.* 23, 457 (1969).

¹¹ L. FRANZISKET, *Anim. Behav.* 11, 318 (1963).

¹² H. GASTAUT, H. REGIS, S. DONGIER and A. ROGER, *Rev. Neurol.* 94, 829 (1956).

¹³ Supported in part by grant No. EC 00447-01 from the PHS. We thank Mrs. BARBARA BEAGLE for technical assistance.

Potentialisation de l'isoprénaline par l'association 6-hydroxydopamine et réserpine

L'inhibition de l'accumulation intraneuronale présynaptique des catécholamines (uptake-1) se traduit habituellement par une sensibilisation des effets des catécholamines sujettes à cette accumulation. Par contre, pour ce qui est de l'isoprénaline, dont l'inactivation s'effectue surtout par accumulation extraneuronale¹⁻⁶ et O-méthylation⁷, ses effets β -adrénergiques ne sont pas modifiés par l'inhibition de l'uptake-1. Cependant, dans le présent travail, nous avons observé une potentialisation des effets de l'isoprénaline sur l'oreillette et le duodenum isolés de Rat, prétraités par deux substances généralement considérées comme agissant à un niveau présynaptique, la 6-hydroxydopamine (6-OH-D)⁸⁻¹⁰ et la réserpine¹¹⁻¹⁴.

Méthodes. Les coeurs et duodenums de rats albinos Wistar (200 à 300 g) ont été prélevés aussitôt après que les animaux aient été assommés. Les oreillettes sont montées dans une chambre à organe, contenant 30 ml de solution de MORAN¹⁵ à 31 °C où barbote un courant de carbogène. Les duodenums, dont on utilise des fragments de poids identique quel que soit le prétraitement auquel les animaux sont soumis, sont préparés selon la technique de HORTON¹⁶. On applique des tensions de 1 g aux oreillettes et de 0,5 g aux duodenums. Les contractions et relaxations des préparations sont mesurées dans des conditions isotoniques et amplifiées au moyen d'un microdynamomètre Ugo Basile et enregistrées. Les effets de 3 à 5 concentrations d'isoprénaline puis de noradrénaline (temps d'exposition: 2 min pour les oreillettes et 30 sec pour les duodenums) sont étudiés sur chaque préparation. Les valeurs moyennes des contractions ou des relaxations observées, mesurées en mm, sont calculées et comparées entre elles par le test *t* de Student.

Quatre groupes de 6 animaux chacun ont été étudiés: Groupe 1 (témoin): rats isolés en cages individuelles à 20 °C, 14 jours avant l'expérience. Groupe 2 (réserpine): rats isolés comme ci-dessus et recevant 10 mg/kg de réserpine, i.p., 19 h avant l'expérience. Groupe 3 (6-OH-D): rats isolés comme ci-dessus et recevant 14 jours avant l'expérience 2 × 50 mg/kg de 6-OH-D, i.v. et 7 jours avant l'expérience 2 × 100 mg/kg de 6-OH-D, i.v.⁸. Groupe 4 (6-OH-D + réserpine): rats traités comme ceux du groupe 3 et recevant en outre 19 h avant l'expérience 10 mg/kg de réserpine, i.p.

Résultats. Ces résultats sont illustrés par les Tableaux I et II. La 6-OH-D seule ou la réserpine seule ne modifient pas significativement les effets de l'isoprénaline mais potentialisent ceux de la noradrénaline sur les deux préparations.

Par contre, le prétraitement associant 6-OH-D et réserpine potentialise considérablement les effets de l'isoprénaline, les valeurs observées dans le Groupe 4 étant significativement supérieures à celles de tous les autres groupes. Il potentialise aussi les effets de la noradrénaline, significativement plus que la réserpine seule, mais pas significativement plus que la 6-OH-D.

Discussion. L'inhibition de l'uptake-1, que réalisent la 6-OH-D^{8,9} et la réserpine^{12,13} potentialise classiquement les effets de la noradrénaline^{10,17}. Nous avons retrouvé ce phénomène dans nos expériences, mais observé aussi que l'association 6-OH-D et réserpine ne potentialisait pas les effets de la noradrénaline davantage que la 6-OH-D seule, bien que des réponses maximales n'aient pas été atteintes.

¹ B. A. CALLINGHAM et A. S. V. BURGEN, *Molec. Pharmac.* 2, 37 (1966).

² R. W. FOSTER, *Br. J. Pharmac.* 35, 418 (1969).

³ S. L. LIGHTMAN et L. L. IVERSEN, *Br. J. Pharmac.* 37, 638 (1969).

⁴ W. J. DAVIDSON et I. R. INNES, *Br. J. Pharmac.* 39, 175 (1970).

⁵ P. R. DRASKOCZY et U. TRENDELENBURG, *J. Pharmac. exp. Ther.* 174, 290 (1970).

⁶ A. J. KAUMANN, *J. Pharmac. exp. Ther.* 173, 383 (1970).

⁷ G. HERTTING, *Biochem. Pharmac.* 13, 1119 (1964).

⁸ H. THOENEN et J. P. TRANZER, *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmac. exp. Path.* 261, 271 (1968).

⁹ J. P. TRANZER et H. THOENEN, *Experientia* 24, 155 (1968).

¹⁰ G. HAEUSLER, W. HAEFELY et H. THOENEN, *J. Pharmac. exp. Ther.* 170, 50 (1969).

¹¹ G. HERTTING, J. AXELROD et L. G. WHITBY, *J. Pharmac. exp. Ther.* 134, 146 (1961).

¹² N. KIRSHNER, *J. biol. Chem.* 237, 2311 (1962).

¹³ A. CARLSSON, N. A. HILLARP et B. WALDECK, *Acta physiol. scand.* 59, suppl. 215, 1 (1963).

¹⁴ L. L. IVERSEN, *Adv. Drug Res.* 2, 1 (1965).

¹⁵ N. C. MORAN, *Circulation Res.* 21, 727 (1967).

¹⁶ E. W. HORTON, *Br. J. Pharmac.* 14, 125 (1959).

¹⁷ J. H. BURN et M. J. RAND, *J. Physiol., Lond.* 144, 314 (1958).

Tableau I. Valeurs moyennes (en mm \pm écart type à la moyenne) des effets de l'isoprénaline à différentes concentrations sur l'oreillette et le duodenum isolés de Rat dans les 4 groupes

| Groupes | Nombre d'expériences | Oreillette isolée de Rat Isoprénaline | 4.7 $\times 10^{-10} M$ | 1.2 $\times 10^{-9} M$ | 2.35 $\times 10^{-9} M$ | 4.7 $\times 10^{-9} M$ | 7.7 $\times 10^{-9} M$ | 1.9 $\times 10^{-8} M$ | 3.85 $\times 10^{-7} M$ |
|-----------------------|----------------------|--|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| 1. Témoins | 6 | 1.8 ± 0.6 | 3.3 ± 0.9 | 9.5 ± 2.0 | 15.2 ± 2.6 | 22.2 ± 2.9 | 10.5 ± 2.5 | 15.5 ± 2.8 | 21.5 ± 2.9 |
| 2. Réserpine | 6 | 4.0 ± 1.2 | 7.2 ± 1.4 | 14.0 ± 1.6 | 18.8 ± 2.4 | 21.2 ± 3.5 | 9.2 ± 1.3 | 16.6 ± 3.6 | 22.6 ± 4.0 |
| 3. 6-OH-D | 6 | 3.5 ± 0.6 | 5.0 ± 0.9 | 9.7 ± 1.3 | 14.8 ± 2.9 | 17.0 ± 2.8 | 9.4 ± 0.8 | 17.5 ± 2.0 | 20.9 ± 2.0 |
| 4. 6-OH-D + réserpine | 6 | 6.1 ± 1.0 | 10.6 ± 2.0 | 21.5 ± 3.0 | 27.8 ± 3.2 | 32.3 ± 2.9 | 17.6 ± 2.0 | 26.9 ± 1.8 | 33.1 ± 2.5 |

^a Valeurs différentes des valeurs correspondantes du groupe 1 ($p < 0.05$). ^b Valeurs différentes des valeurs correspondantes du groupe 2 ($p < 0.05$). ^c Valeurs différentes des valeurs correspondantes du groupe 3 ($p < 0.05$). ^d Valeurs différentes des valeurs correspondantes du groupe 4 ($p < 0.05$).

Tableau II. Valeurs moyennes (en mm \pm écart type à la moyenne) des effets de la noradrénaline à différentes concentrations sur l'oreillette et le duodenum isolés de Rat dans les 4 groupes

| Groupes | Nombre d'expériences | Oreillette isolée de Rat Noradrénaline | 5.9 $\times 10^{-9} M$ | 1.5 $\times 10^{-8} M$ | 2.95 $\times 10^{-8} M$ | 5.9 $\times 10^{-8} M$ | 2.95 $\times 10^{-7} M$ | 1.2 $\times 10^{-6} M$ | 2.95 $\times 10^{-6} M$ | 5.9 $\times 10^{-6} M$ |
|-----------------------|----------------------|---|------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
| 1. Témoins | 6 | 0.5 ± 0.3 | 2.8 ± 0.6 | 7.3 ± 1.0 | 13.2 ± 1.9 | 19.8 ± 3.0 | 0.5 ± 0.4 | 4.0 ± 0.4 | 8.0 ± 1.5 | 20.5 ± 3.6 |
| 2. Réserpine | 6 | 3.3 ± 0.8 | 5.9 ± 1.1 | 12.3 ± 1.6 | 13.7 ± 2.5 | 21.5 ± 3.0 | 6.4 ± 1.5 | 8.8 ± 1.5 | 10.6 ± 1.7 | 19.5 ± 2.5 |
| 3. 6-OH-D | 6 | 11.8 ± 3.0 | 14.5 ± 4.1 | 19.8 ± 3.9 | 14.3 ± 3.8 | 21.7 ± 4.7 | 13.0 ± 1.4 | 17.5 ± 1.8 | 24.0 ± 3.1 | 32.0 ± 2.8 |
| 4. 6-OH-D + réserpine | 6 | 11.7 ± 3.2 | 16.1 ± 3.4 | 25.7 ± 3.8 | 31.7 ± 6.4 | — | 11.6 ± 1.6 | 18.1 ± 1.6 | 25.9 ± 1.1 | 37.3 ± 3.3 |

^a Valeurs différentes des valeurs correspondantes du Groupe 1 ($p < 0.05$). ^b Valeurs différentes des valeurs correspondantes du Groupe 2 ($p < 0.05$). ^c Valeurs différentes des valeurs correspondantes du Groupe 3 ($p < 0.05$). ^d Valeurs différentes des valeurs correspondantes du Groupe 4 ($p < 0.05$).

L'inhibition de l'accumulation présynaptique des catécholamines par la 6-OH-D ou la réserpine n'a pas modifié les effets de l'isoprénaline, ce qui confirme indirectement que cette amine n'est pas sujette à l'uptake-1^{7,18}. Des résultats identiques ont déjà été observés avec la cocaïne, qui, bien qu'elle inhibe l'uptake-1, ne potentialise pas les effets β -adrénergiques de l'isoprénaline¹⁹⁻²⁵. De plus, comme la 6-OH-D²⁶ et la réserpine^{4,5} ne modifient pas l'accumulation extraneuronale (uptake-2) de l'isoprénaline¹, les effets de cette dernière ne sont modifiés ni par la 6-OH-D ni par la réserpine. Aussi, la potentialisation observée après un prétraitement associant ces deux substances est-elle inattendue.

Une possibilité d'explication réside peut-être dans le fait que, chez l'animal chimiquement sympsectomisé par la 6-OH-D, la réserpine pourrait exercer un effet post-synaptique qu'elle ne possède pas normalement. Bien qu'aux concentrations d'isoprénaline utilisées nous soyons loin du V max de l'uptake-2, il pourrait s'agir d'une inhibition de cet uptake-2 de l'isoprénaline, identique à celle que réalise la phénoxybenzamine^{2,5,14,27}. FOSTER² a récemment démontré une corrélation entre potentialisation et degré d'inhibition de l'uptake-2 de l'isoprénaline sur la trachée isolée de Cobaye. De plus, il a été suggéré^{5,28} que l'accumulation extraneuronale et l'O-méthylation, principal processus catabolique de l'isoprénaline⁷, pourraient s'opérer au niveau des mêmes sites. Ainsi, l'inhibition de l'accumulation extraneuronale pourrait alors réduire le catabolisme de l'isoprénaline et donc potentialiser ses effets.

Le fait que l'isoprénaline, sujette à l'uptake-2, est potentialisée seulement par l'association 6-OH-D et réserpine, tandis que la noradrénaline, principalement sujette à l'uptake-1, n'est pas davantage potentialisée par l'association que par la 6-OH-D seule, est en faveur de l'hypothèse d'un effet sensibilisant post-synaptique de la réserpine, apparaissant quand toutes les structures sympathiques présynaptiques sont détruites.

Summary. In rats pretreated with 6-hydroxydopamine and reserpine, isolated atrial and duodenal preparations develop a supersensitivity to isoprenaline effects. It is suggested that, in 6-hydroxydopamine chemically sympsectomized animals, reserpine might exert a sensitizing post-synaptic effect.

J. F. GIUDICELLI

Département de Pharmacologie,
Faculté de Médecine de Paris-Sud
15, rue de l'École de Médecine, F-75 Paris 6^e (France),
5 avril 1971.

¹⁸ L. L. IVERSEN, J. Pharm. Pharmac. 16, 435 (1964).

¹⁹ A. P. ROSZKOWSKI et G. B. KOELLE, J. Pharmac. exp. Ther. 128, 227 (1960).

²⁰ A. STAFFORD, Br. J. Pharmac. 21, 361 (1963).

²¹ C. B. SMITH, J. Pharmac. exp. Ther. 142, 163 (1963).

²² I. G. HARDMAN, S. E. MAYER et B. CLARK, J. Pharmac. exp. Ther. 150, 341 (1965).

²³ U. TRENDELENBURG, Pharmac. Rev. 18, 629 (1966).

²⁴ B. BHAGAT, G. BOVELL et I. M. ROBINSON, J. Pharmac. exp. Ther. 155, 472 (1967).

²⁵ R. W. FOSTER, Br. J. Pharmac. 31, 466 (1967).

²⁶ E. D. HENDLEY, K. M. TAYLOR et S. H. SNYDER, Eur. J. Pharmac. 12, 167 (1970).

²⁷ A. J. EISENFELD, L. LANDSBERG et J. AXELROD, J. Pharmac. exp. Ther. 158, 378 (1967).

²⁸ J. A. LEVIN et R. F. FURCHGOTT, J. Pharmac. exp. Ther. 172, 320 (1970).