

cholinergic agent which does not penetrate into the brain, has no effect on the cerebral DA turnover³. As a working hypothesis, it may be assumed that two cholinergic systems are involved which influence the regulation of the cerebral DA turnover in an opposite manner. This might be the reason why the cerebral HVA decreases only to 60% even after high i.p. doses of atropine. The dependence of the effect of atropine on the route of administration is possibly explained by differences in the distribution of the drug in the brain. After intraperitoneal injection the distribution

of atropine might be such that the stimulatory system is preferentially inhibited whereas on intraventricular administration the drug may mainly interfere with the inhibitory projection.

The cerebral localization of the two cholinergic systems is not known. Preliminary experiments indicate that the inhibitory system may influence the dopaminergic cell bodies of the substantia nigra. Thus, supranigral injection of atropine causes a marked increase of the striatal HVA without changing the DA concentration⁶.

Effect of i.p. or intraventricular administration of atropine on the level of the cerebral endogenous 5-hydroxyindolacetic acid in rats

Time (h)	Atropine			
	Intraperitoneal (mg/kg)			Intraventricular (µg)
	5	20	40	200
1/2				112.4 ± 2.3
1		100.7 ± 0.8		118.1 ± 4.2
2	115.4 ± 4.7	101.6 ± 6.5	121.9 ± 4.4	110.9 ± 3.5
4		94.0 ± 0.5		

The values are expressed in % of saline injected controls (0.40 ± 0.01 µg/g) and represent averages with SE of 2-5 duplicate experiments each with 2 pooled brains.

Zusammenfassung. Nach Applikation von Atropin in die Hirnventrikel von Ratten kommt es zu einer starken Erhöhung der Homovanillinsäure (HVA) im Gehirn, während dessen Gehalt an Dopamin nicht vermindert wird. Intraperitoneale Injektion von Atropin bewirkt dagegen eine Abnahme von HVA, ebenfalls ohne Beeinflussung des Dopamins im Gehirn. Es wird vermutet, dass zwei regulatorische cholinergische Mechanismen bestehen, die eine entgegengesetzte Wirkung auf den Dopaminumsatz der basalen Ganglien haben.

G. BARTHOLINI and A. PLETSCHER

Research Department, F. Hoffmann-La Roche & Co. Ltd, CH-4002 Basel (Switzerland), 17 August 1971.

³ 2-hydroxy-2-ethyl-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo [a] quinolizine.

Der Einfluss von adrenergen Rezeptoren-Blockern auf die Wirksamkeit von Strahlenschutzsubstanzen

Zur Deutung der Wirkung von Strahlenschutzsubstanzen wird von uns angenommen¹, dass zum mindesten in einer Anzahl von Fällen eine enge Beziehung der Schutzsubstanz zu dem cAMP-Mechanismus² besteht. Um die Richtigkeit unserer Annahme zu prüfen, wurde von uns die Frage untersucht, ob durch eine Blockade von adrenergen Rezeptoren die Wirksamkeit bestimmter Strahlenschutzsubstanzen beeinflusst wird. Bei den zu diesem Zwecke durchgeführten Versuchen sind wir in der Weise vorgegangen, dass wir Mäuse (25 g K.-Gew.) 15 Min. vor der Injektion der jeweils verwendeten Schutzsubstanz entweder 0.5 mg/Maus Phentolamin (Regitin), 0.25 mg/Maus Propranolol (Dociton) oder 0.5 mg/Maus LB 46 (Visken) i. p. applizierten. Die Schutzsubstanzen, die wir entweder i.p. oder s.c. verabreichten, waren: S,β-Aminoäthylisothiuronium (AET, 6.0 mg/Maus), Cystamin (6.0 mg/Maus), 5-Hydroxytryptamin

(Serotonin, 1.0 mg/Maus), Trianisyl-2-Chloräthyl (TACE, 1.0 mg/Maus) oder das Lipopolysaccharid (LPS) von *E. coli* (10 µg/Maus). Gelöst wurden die Substanzen entweder in Aqua dest. (AET, Cystamin, Serotonin, LPS) oder in Olivenöl (TACE). Die Bestrahlung der Tiere mit Röntgenstrahlen (150 kV, 20 mA, HWS: 0.87 mm Cu, 85 R/min) erfolgte je nach der Art der verabreichten Schutzsubstanz zu verschiedenen Zeitpunkten nach deren Injektion (Serotonin: 5 Min., Cystamin 15 Min., LPS: 24 h und TACE: 10 Tage). Die applizierte Strahlendosis betrug bei der Prüfung des Einflusses verschiedener Rezeptoren-Hemmer auf die Wirksamkeit des LPS 750 R.

Bei einem 2. Versuch, bei dem die Wirkung des β-adrenergen Rezeptoren-Blockers LB 46 (Visken) in Zusammenhang mit den verschiedenen verwendeten Schutzsubstanzen untersucht wurde, bestrahlten wir die Versuchstiere mit Strahlendosen im Bereich zwischen 810 und

Tabelle I. Die Wirkung verschiedener Rezeptoren-Hemmer bei Verabreichung von LPS von *E. coli* als Schutzsubstanz an weibliche Mäuse

Substanz	Rezeptoren-Hemmer	Strahlendosis R	Überlebende Tiere ohne Rez.-Block. (%)	Überlebende Tiere mit Rez.-Block. (%)	F
LPS	—	750	89.0	—	
	Phentolamin (Regitin)			57.2	
	Propranolol (Dociton)			58.0	
	LB 46 (Visken)			64.0	<0.01

Überlebensrate von unbehandelten, mit 750 R bestrahlten Tieren nach 30 Tagen: 21.0%.

Tabelle II. Die Wirkung des β -adrenergen Rezeptoren-Hemmers LB 46 (Visken) bei Verabreichung verschiedener Strahlenschutzsubstanzen vor Röntgenbestrahlung von männlichen Mäusen

Substanz	Rezeptoren-Hemmer	Strahlendosis R	Überlebende Tiere ohne Rez.-Block (%)	Überlebende Tiere mit Rez.-Block. (%)	P
AET	LB 46 (Visken)	1120	50,0	8,0	<0,001
Cystamin		1120	66,0	37,0	<0,01
Serotonin		1050	56,0	42,0	>0,5
TACE		810	54,0	2,0	<0,001
LPS*		810	59,6	44,0	<0,01

* Weibliche Tiere

1120 R, d.h. jeweils mit einer Strahlendosis, die bei den mit der entsprechenden Schutzsubstanz behandelten Tieren 30 Tage p.rad eine Überlebensrate zwischen 50 und 70% ergab. Die einzelnen Versuchsgruppen bestanden stets aus 50 Tieren. Ausserdem wurden 300 unbehandelte Mäuse mit 750 R zur Festlegung des Kontrollwertes für unbehandelte Mäuse (1. Versuch) bestrahlt. Ihre Überlebensrate betrug 30 Tage p.rad 21,0%.

Die Resultate unserer Versuche sind in den Tabellen I und II dargestellt. Wie aus den in den Tabellen wiedergegebenen Resultaten geschlossen werden kann, wird bei einer zusätzlichen Verabreichung von β -adrenergen Rezeptoren-Hemmstoffen die Überlebensrate von bestrahlten geschützten Mäusen signifikant herabgesetzt ($P < 0,01-0,001$). Eine Ausnahme hiervon bildet lediglich das Resultat bei den mit Serotonin vorbehandelten Versuchstieren. Dieser Befund dürfte jedoch damit zu erklären sein, dass Serotonin nicht mit β -adrenergen, sondern mit serotonin-spezifischen Rezeptoren eine Komplexbindung eingeht. Die Wirksamkeit des Regitins (Phentolamin) als einem α -adrenergen Rezeptoren-Hemmer deutet darauf hin, dass das Phentolamin in unserem Falle in der Lage ist, auch die β -adrenergen Rezeptoren hemmend zu beeinflussen, d.h. dass es sich bei dem Regitin nicht um einen α -adrenergen Blocker hoher Spezifität in dem Sinne handelt,

wie dies für das Visken (LB 46) als β -adrenergen Rezeptoren-Hemmer gilt.

Aus unseren Ergebnissen folgern wir^{3,4} weiterhin, dass die von uns verwendeten Schutzsubstanzen zu der Gruppe derjenigen chemischen Stoffe gehören, die das membran-gebundene Adenyl-cyclase-System stimulieren, die Konzentration des cAMP in den Effektor-Zellen steigern und dadurch die Strahlenresistenz eines Organismus erhöhen.

Summary. The effect of β -adrenergic receptor-inhibitors was examined in relation to the effectiveness of radio-protective agents. The results, when mice were irradiated, show that the receptor-inhibitors significantly reduced the effect of the applied protectors.

H. und M. LANGENDORFF

Heiligenberg-Institut,
D-7799 Heiligenberg (Deutschland), 1. Juni 1971.

¹ H. LANGENDORFF, *Strahlentherapie* 140, 428 (1970).

² E. W. SUTHERLAND, *Jama* 214, H. 12, 81 (1970).

³ H. LANGENDORFF, *Naturwissenschaften* 57, 455 (1970).

⁴ H. und M. LANGENDORFF, *Intern. J. Radiat. Biol.* 19, 493 (1971).

Some Pharmacological Properties of Oxytocin-Dimers ($\alpha + \beta$)

The final step in the synthesis of oxytocin^{1,2} is the cyclization of the linear disulphhydryl intermediate, oxytocein, by oxidation. This reaction, however, also results to a certain extent in the formation of a compound, oxytocin-dimer, which consists of two straight chain oxytocein molecules linked together by two disulphide bridges.

The structures of the two possible oxytocin-dimers, the parallel isomer and the antiparallel isomer, are depicted in the Figure. Indeed the oxytocin-dimer generated in oxytocin synthesis, although it behaves as a single compound in partition chromatography on Sephadex G25, is a mixture of these two isomers as shown by YAMASHIRO, HOPE and DU VIGNEAU³. The parallel dimer was recently synthesized by AANNING and YAMASHIRO⁴ and shown to be identical with the α -dimer of YAMASHIRO, HOPE and DU VIGNEAU.

Since synthetic oxytocin containing oxytocin-dimers ($\alpha + \beta$) is clinically used, it seems of general interest to assess the main biological activities of the mixture of these error peptides (dimers $\alpha + \beta$).

The oxytocin-dimers ($\alpha + \beta$) were isolated from crude synthetic oxytocin by countercurrent distribution in the

following system: sec. butanol-water-acetic acid (1000:1200:1). After 200 transfers a separation into 2 peaks with K values of 0.25 and 0.39 had been accomplished as detected by the Folin-Lowry color reaction⁵. The material of the major peak ($K = 0.39$) proved to be pure oxytocin whereas the slower moving material of the second sharp symmetric peak ($K = 0.25$) represents, to all probability, the oxytocin-dimers. An acid hydrolysate of the material had an amino acid composition identical with that of an hydrolysate of oxytocin. But the material exhibited very low biological activity.

¹ R. A. BOISSONNAS, St. GUTTMANN, P.-A. JAQUENOD and J.-P. WALLER, *Helv. chim. Acta* 38, 1491 (1955).

² V. DU VIGNEAU, Ch. RESSLER, J. M. SWAN, C. W. ROBERTS, P. C. KATSOYANNIS and S. GORDON, *J. Am. chem. Soc.* 25, 4879 (1953).

³ D. YAMASHIRO, D. B. HOPE and V. DU VIGNEAU, *J. Am. chem. Soc.* 90, 3857 (1968).

⁴ H. L. AANNING and D. YAMASHIRO, *J. Am. chem. Soc.* 92, 5214 (1970).

⁵ O. H. LOWRY, N. J. ROSEBROUGH, A. L. FARR and R. J. RANDALL, *J. biol. Chem.* 193, 265 (1951).