

perature of the mice was reduced by 3.5°C at a dose of 30 mg/kg i.p. The ED₅₀ of the compound in rota rod test was 70.0 mg/kg. The compound significantly increased the duration of hexobarbitone, pentobarbitone and ethanol hypnosis. Amphetamine-induced hyperactivity (5 mg/kg), as well as group toxicity (40 mg/kg), was also antagonized. The ED₅₀ of centpyraquin in the later test was 18.0 mg/kg i.p.

Blockade of conditioned avoidance (CAR) and unconditioned response (UCR) in rats. The ED₅₀ for blockade of CAR and UCR were 2.5 and 10.0 mg/kg i.p. respectively in rats trained by the method of COOK and WEDLEY².

Behavioural effect in monkeys and cats. Centpyraquin (5–10 mg/kg i.p.) had a marked taming effect on rhesus monkeys and cats. The animals became quiet and less aggressive. There was marked ptosis in monkeys and relaxation of nictitating membrane in cats.

It can be concluded that centpyraquin possesses potent antihypertensive and CNS depressant properties. The site of the hypotensive action appears to be peripheral, possibly at adrenergic neurones, since the compound

blocks the contraction of the nictitating membrane due to pre- as well as post-ganglionic sympathetic nerve stimulation and tyramine pressor response, while adrenaline and noradrenaline pressor responses are potentiated. In addition, it produces ptosis in mice, rats, monkeys etc. The CNS depressant properties resemble those of a major tranquilizer.

Zusammenfassung. Centpyraquin (3-(γ -*p*-fluorobenzyl propyl) 2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1(H)-pyrazino (1,2-a) quinoline hydrochloride) zeigte hypotensive Aktivität bei narkotisierten wie auch bei wachen Katzen. Es senkt auch den Blutdruck bei Ratten mit nephrogenem Hochdruck. Die Hypotension scheint auf einem peripheren Mechanismus zu beruhen.

G. B. SINGH, SWARAN NITYANAND, R. C. SRIMAL, V. A. RAO, P. C. JAIN and B. N. DHAWAN^{3,4}

Central Drug Research Institute,
Chattar Manzil Palace, Lucknow-1 (India), 30 March 1973.

Modifications du métabolisme de la dopamine cérébrale provoquées par l'injection intrapéritonéale d'une forte dose d'histamine chez le rat

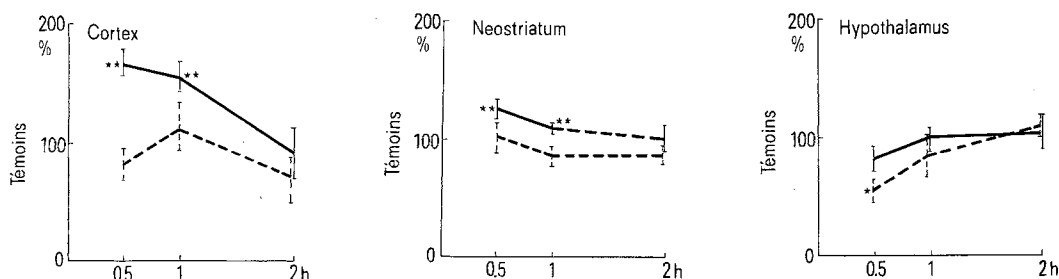
Lorsqu'elle est administrée à forte dose par voie intrapéritonéale chez le rat, l'histamine diffuse dans le système nerveux central¹ et développe des effets caractéristiques: catalepsie et potentialisation des stéréotypies induites soit par l'apomorphine, soit par la dexamphétamine². Ces effets pouvant mettre en jeu des mécanismes dopaminergiques, nous avons recherché si, au cours de leur développement, le métabolisme de la dopamine cérébrale était modifié.

Protocoles expérimentaux. Le chlorhydrate d'histamine est injecté en solution aqueuse, à la dose de 400 mg/kg par voie intrapéritonéale (volume d'injection: 1 ml/100 g de poids corporel) à des rats (Wistar) de 4 semaines pesant 80 ± 10 g, les animaux témoins recevant dans les mêmes conditions, une injection de solution isotonique de NaCl (9 g/1000; p/v).

Les animaux sont sacrifiés par décapitation, 30, 60 et 120 min après l'injection (20 rats pour chaque temps). Les cerveaux sont immédiatement prélevés, disséqués selon la méthode de GLOWINSKI et IVERSEN³. Toutes les

fractions obtenues, cervelet, neostriatum, cortex, hippocampe, hypothalamus, thalamus et tronc cérébral, sont groupés par deux. Dans chaque tissu, on dose la dopamine par la méthode de HINESLEY et al.⁴ et l'acide homovanillique par la méthode de ANDEN et al.⁵.

Résultats. Après injection d'histamine, on n'observe de variations significatives qu'au niveau de trois structures cérébrales, le cortex, le neostriatum et l'hypothalamus. Les résultats obtenus sont indiqués sur la figure. 30 min et 1 h après injection d'histamine, les concentrations de dopamine augmentent dans le cortex et le neostriatum alors que, parallèlement, les concentrations



Variations, en fonction du temps, des concentrations de dopamine et d'acide homovanillique dans le cortex, le neostriatum et l'hypothalamus de rat, après injection intrapéritonéale de chlorhydrate d'histamine (400 mg/kg). Les résultats sont indiqués en % (± 2 Sm) des témoins. Les variations de la dopamine sont figurées en traits pleins, celles de l'acide homovanillique en pointillé. Les variations significatives par rapport aux témoins sont indiquées respectivement par xx ($p < 0,001$) et par x ($p < 0,01$). Les concentrations observées chez les animaux témoins sont de ($M \pm Sm$ en ng/g de tissu frais):

	Cortex	Neostriatum	Hypothalamus
Dopamine	219,1 $\pm$ 9,6	5079,6 $\pm$ 87,0	376,0 $\pm$ 23,0
Acide homovanillique	7,5 $\pm$ 0,5	746,6 $\pm$ 26,9	55,4 $\pm$ 1,9

¹ J. R. BOISSIER, J. P. TILLEMENT, M. GUERNET, A. NORTH-DIEHL et J. WINICKI, J. Pharmac., Paris 3, 355 (1972).

² J. R. BOISSIER, Actual. pharmac. 24, 51 (1971).

³ J. GLOWINSKI et L. L. IVERSEN, J. Neurochem. 13, 655 (1966).

⁴ R. K. HINESLEY, J. A. NORTON et M. H. APRISON, J. Psychiat. Res. 6, 143 (1968).

⁵ N. E. ANDÉN, B. E. ROOS et B. WERDINIUS, Life Sci. 3, 149 (1964).

d'acide homovanillique ne sont pas modifiées. Dans l'hypothalamus, au contraire, seule la concentration d'acide homovanillique est significativement diminuée après 30 min.

Discussion. Au niveau du cortex, les variations des concentrations de dopamine sont parallèles à celles de l'histamine¹: maximales à la 30^e min, elles sont normales à la 2^e h. Dans le cortex et le neostriatum, l'augmentation des concentrations de dopamine sans modification de celles de l'acide homovanillique est en faveur d'une augmentation de la synthèse de cette amine. On ne peut cependant pas éliminer d'autres hypothèses, en particulier un apport sanguin de dopamine ou une inhibition de l'excrétion d'acide homovanillique qui seraient provoqués par les importantes modifications de volume sanguin et de perméabilité vasculaire observées aux mêmes temps dans les mêmes tissus¹. De même dans l'hypothalamus, si les résultats observés sont en faveur d'une inhibition de la dégradation de la dopamine, les variations de concentration observées peuvent être dues aux seuls effets vasculaires de l'histamine.

L'augmentation du taux de dopamine dans le neostriatum n'est pas parallèle au développement des effets

comportementaux mais plus précoce et plus courte². Cette discordance semblerait donc indiquer qu'il n'y a pas de relations entre les modifications biochimiques observées et les effets comportementaux décrits. Ces derniers pourraient être liés également aux importantes modifications de la vascularisation striée provoquée par l'histamine¹, les variations de dopamine et d'acide homovanillique observées reflétant alors un phénomène différent.

Summary. A dose of 400 mg/kg of histamine chloride, injected i.p., induces in the rat an increase of synthesis of dopamine in the neostriatum and in the cortex with an inhibition of its degradation in the hypothalamus. However, the kinetics of these effects are not correlated with behavioral changes.

J. R. BOISSIER et J. P. TILLEMENT

Unité de Recherches de Neuropsychopharmacologie de l'INSERM, 2, rue d'Alsia, F-75014 Paris (France), 28 juin 1973.

Some New Data Concerning Effect of Actinomycin D on Early Chick Embryos

A number of workers have studied the effect of actinomycin D, an inhibitor of DNA-dependent RNA synthesis^{1,2}, on early chick embryos³⁻⁷. The previous workers generally agree 1. that actinomycin D strongly inhibits the outgrowth of explanted chick blastoderms, brain development, and somite formation and 2. that the pattern of abnormalities produced by actinomycin D is developmental stage dependent. However, all these studies were carried out using chick embryos at the definitive streak stage (stage 4, HAMBURGER and HAMILTON⁸) or older. In addition, there is controversy about the effect of actinomycin D on heart development in early chick embryos. This study was undertaken to investigate thoroughly the effect of actinomycin D on early chick embryos.

Materials and methods. Fertile white Leghorn eggs were incubated at 37.5°C for varying periods of time to obtain embryos at stages 3-7⁸. The embryos were cultured in vitro using SPRATT's⁹ technique. Actinomycin D was obtained from Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo. A Ringer-agar plus yolk-albumen extract medium¹⁰ was

used to culture all explanted embryos. This will be referred to as the basic medium. After the incubation period, all embryos were fixed in Bouin's fluid and preserved in 70% ethanol. For microscopic studies selected embryos were embedded in paraffin, sectioned at 6 µm, and stained with hematoxylin-eosin. The results

- ¹ F. H. GOLDBERG, M. RABINOWITZ and E. REICH, *Proc. natn. Acad. Sci. USA* 48, 2094 (1962).
- ² J. HURWITZ, J. J. FURTH, M. MALAMY and M. ALEXANDER, *Proc. natn. Acad. Sci. USA* 48, 1222 (1962).
- ³ V. HEILPORN-POHL, *J. Embryol. exp. Morph.* 12, 439 (1964).
- ⁴ R. L. COLLINI and S. RANZI, *Atti Acad. naz. Lincei R. Sed. solen.* 8, 47 (1967).
- ⁵ H. LEE and W. POPRYCZ, *Growth* 34, 437 (1970).
- ⁶ F. S. BILLET, P. BOWMAN and D. PUGH, *J. Embryol. exp. Morph.* 25, 385 (1971).
- ⁷ S. M. KATDARE and L. MULHERKAR, *Experientia* 28, 690 (1972).
- ⁸ V. HAMBURGER and H. L. HAMILTON, *J. Morph.* 88, 49 (1951).
- ⁹ N. T. SPRATT JR., *Science* 106, 452 (1947).
- ¹⁰ N. T. SPRATT JR. and H. HAAS, *J. exp. Zool.* 144, 139 (1960).

Table 1. Effect of actinomycin D (0.01-0.02 µg/ml) on heart development in stages 3-4 chick embryos (HAMBURGER and HAMILTON⁸)

Average length of streak (mm)	H and H ⁸ stage	Group	No. of embryos	No. of survivors	Degree of heart development (% of survivors)		
					Not formed	Retarded (non-pulsatile)	Normal (pulsatile)
0.76	3	Control	28	27	0.0	14.8	85.2
		Treated	66	49	79.6 ^a	16.3	4.1 ^a
1.32	3+	Control	24	22	0.0	13.6	86.4
		Treated	104	85	48.2 ^a	41.2 ^a	10.6 ^a
1.86	4	Control	22	22	0.0	9.1	90.9
		Treated	78	68	7.4	8.8	83.8

^aFor significance of difference between control and treated groups, $P < 0.01$.