

33.b

# Effort physique et effets pharmacologiques Agressions et modifications endocriniennes

par

P. DEREVENCO, V. DEREVENCO et Z. URAY

*Institut des recherches médicales de l'Académie et section de médecine nucléaire, Cluj, Roumanie.*

Dans des travaux antérieurs nous nous sommes préoccupés de méthodes susceptibles de provoquer chez le chien et le rat une agression neuro-humorale complexe en associant l'effort physique à l'administration de substances pharmacologiques neurotropes et aussi des procédés capables d'évaluer les réponses endocriniennes à ces agressions (DEREVENCO P. et V. et coll., 1966 ; DEREVENCO P. et V. et URAY, 1966 ; DEREVENCO V. et P., 1962). A cet effet nous avons déterminé chez le chien, l'activité *corticotrope-like* du plasma, d'après SAYERS et, chez le rat, l'incorporation du radio-phosphore dans les tissus endocriniens et la déplétion de l'acide ascorbique surrénalien.

Ainsi, chez le chien, l'activation hypophyso-surrénalienne caractérisée dans la phase de récupération après l'effort par une courbe diphasique de l'activité *corticotrope-like* est partiellement bloquée, surtout sous l'effet de sympatholytiques; elle est influencée aussi par des substances parasympholytiques et ganglioplégiques (DEREVENCO P. et V., 1963). Outre les informations concernant le contrôle endocrinien et neuro-végétatif de l'organisme soumis aux agressions, problème actuel d'importance théorique et pratique, ces expériences ont souligné les relations existant entre l'action pharmacologique et le niveau d'activité de l'organisme : le plus souvent l'effet pharmacologique est

atténué après un effort préalable. Ces dernières années ces relations ont été étudiées dans plusieurs laboratoires (BARRY et BUCKLEY, 1966 ; FENDLER, ENDRÖCZI et LISSÁK, 1965 ; KECK, 1965 ; REMENS-NYDER, MITCHELL et SARNOFF, 1962).

Les mécanismes métaboliques fondamentaux des agressions physiologiques et pharmacologiques sont sûrement très complexes, comme le démontrent les travaux de LABORIT (1962, 1965 ; LABORIT et BRUE, 1962) et les études de pharmacodynamie.

En étudiant les modifications des composés du phosphore des érythrocytes chez le rat soumis à des agressions d'intensité variable, nous avons démontré la présence d'altérations du métabolisme énergétique érythrocytaire après une agression sévère (SZANTAI et DEVERENCO, 1965). Une autre étude démontre la complexité de l'action de la bradykinine sur la mobilisation de la corticotropine (GROSU, DEREVENCO et DEREVENCO, 1965).

Dans le présent travail nous avons analysé plus en détail, chez le rat, les modifications endocrino-métaboliques provoquées par l'effort physique, les agents pharmacologiques et humoraux et par l'action combinée de ces deux catégories de facteurs. D'autres aspects de ces études, concernant l'irrigation régionale (DEREVENCO P. et V. et coll., 1967) ou les effets de l'entraînement sont détaillés ailleurs.

## Techniques.

Pour les expériences nous avons utilisé 280 rats d'un poids de 140-200 g auxquels on injectait une des substances suivantes :

- atropine : 10 mg/kg im ; lots III et IV ;
- hexaméthonium : 10 mg/kg im; lots V et VI;
- dihydroergotoxine : 0,5 mg/kg sc ; lots VII et VIII ;
- adrénaline :  $2 \times 200 \mu\text{g}$  sc ; lots IX et X ;
- noradrénaline :  $2 \times 200 \mu\text{g}$  sc ; lots XI et XII ;

Les témoins formaient les lots I et II. Les animaux des lots, II, IV, VI, VIII, X et XII, surchargés d'un poids qui constituait 5-6 % du poids corporel, étaient soumis à l'effort par la nage pendant 60-75 min. La température de l'eau était de  $30 \pm 1^\circ\text{C}$ .

La nage commençait après l'administration des substances, à des intervalles de temps qui correspondaient à l'action maximale de ces agents.

Nous avons étudié les paramètres suivants :

1. La déplétion de l'acide ascorbique surrénalien, comme test pour l'activité corticotrope hypophysaire, d'après SAYERS, SAYERS et WOODBURY (1948).

2. L'incorporation du phosphore - 32 dans la surrénale, l'hypophyse, la thyroïde, le rein et le foie; cette incorporation globale est considérée comme un indicateur du niveau métabolique général de l'organe respectif (NICHOLLS et ROSSITER, 1956 ; REISS et HALKERSTON, 1950). Les résultats

s'exprimaient par le rapport entre l'incorporation du  $^{32}\text{P}$  dans l'organe et le plasma.

3. L'irrigation des organes mentionnés et aussi du myocarde et du muscle gastrocnémien, d'après la technique de SAPIRSTEIN (1958) avec le rubidium-86 ; pour calculer la répartition du  $^{86}\text{Rb}$  et l'irrigation régionale, nous avons appliqué un procédé simplifié, sans détermination du débit cardiaque, ce qui permet d'utiliser la technique sur des rats non-narcotisés (DEREVENCO P. et V. et coll. (1967).

4. Dans une partie des expériences fut déterminée la lactacidémie, d'après STRÖM (1949), et les tests classiques pour l'activité thyroïdienne : l'incorporation de l'iode-131 dans le tissu thyroïdien et l'indice de conversion de l'iode minéral en iode protéique.

## Résultats.

L'effort physique par la nage provoque l'activation du système hypophysaire-corticosurrénalien, qui se traduit par une déplétion marquée ( $p < 0.01$ ) de l'acide ascorbique surrénalien et par une incorporation accrue du radiophosphore dans l'hypophyse et la surrénale.

L'activité de la thyroïde baisse comme le démontre l'incorporation moins intense du radiophosphore et la baisse de l'incorporation du radioiode.

L'effort se traduit aussi par une baisse marquée de l'irrigation dans la thyroïde, le foie et le rein.

Ces constatations sont synthétisées dans le tableau I.

TABLEAU II

Lactacidémie (mg/p. cent). Chiffres moyens et leur déviation standard

Groupe	Au repos	Après effort	Probabilité
Rats témoins .....	$12.9 \pm 0.7$	$24.9 \pm 2.2$	$p_1 < 0.01$
Atropine .....	$11.4 \pm 1.5$	$19.7 \pm 3.8$	
Hexaméthonium .....	$14.2 \pm 1.0$	$17.6 \pm 2.2$	$p_2 < 0.02$
Dihydroergotoxine .....	$12.3 \pm 3.6$	$17.6 \pm 2.2$	$p_2 < 0.02$

La probabilité  $p_1$  est calculée pour la différence entre les résultats en effort et au repos chez les témoins;  $p_2$  entre les résultats en effort des témoins et ceux des animaux traités par les drogues.

On observe de même (tableau II) une lactacidémie accrue ( $p < 0.01$ ) et des modifications de l'irrigation surtout au niveau de la thyroïde (baisse) et du muscle strié (hausse).

*Les substances pharmacologiques. Leur action au repos et après l'effort.*

L'atropine détermine au repos une activation hypophyso-corticosurrénalienne évidente : déplétion

TABLEAU I  
VALEURS MOYENNES (X) DES RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

LOTS		HYPOPHYSE		SURRÉNALE			THYROÏDE		REIN	FOIE	MUSCLE	MYO-CARDE
		<sup>32</sup> P Coeff. H/Pl	<sup>86</sup> Rb p. cent/ 100 mg	Acide ascor- bique mg/ SR/Pl p. cent	<sup>32</sup> P Coeff. SR/Pl	<sup>86</sup> Rb p. cent/ 100 mg	<sup>32</sup> P Coeff. T/Pl	<sup>86</sup> Rb p. cent/ 100 mg	<sup>86</sup> Rb p. cent/ g tissu	<sup>86</sup> Rb p. cent/ g tissu	<sup>86</sup> Rb p. cent/ g tissu	<sup>86</sup> Rb p. cent/ g tissu
I Repos	X ES ±	2.8 1.2	0.20 0.01	354 12	6.6 1.9	0.20 0.02	7.5 2.0	0.36 0.04	4.5 0.5	0.47 0.04	2.9 0.1	0.34 0.03
II Effort	X ES ± P <sub>1</sub>	4.1 1.0	0.17 0.08	216 13 < 0.01	11.2 4.0	0.20 0.02	4.8 1.2	0.22 0.03 < 0.05	2.9 0.3 < 0.02	0.35 0.02 < 0.02	2.4 0.2	0.41 0.01
III Atropine	X ES ± P <sub>1</sub>	3.8 1.3		254 25 < 0.01	12.9 3.0 < 0.02	0.27 0.06	7.2 1.2	0.31 0.03	1.8 0.2 < 0.01		2.3 0.1 < 0.05	0.36 0.02
IV Atropine + effort	X ES ± P <sub>2</sub> P <sub>3</sub>	4.2 1.8		227 10	8.4 4.8	0.26 0.04	3.6 0.8 < 0.01	0.26 0.01	1.75 0.1 < 0.02		2.35 0.15	0.54 0.08 < 0.02
V Hexamethonium	X ES ± P <sub>1</sub>	4.3 0.8	0.18 0.01	300 18 < 0.05	7.5 3.0	0.18 0.01	8.4 1.2	0.19 0.01 < 0.01	3.7 0.3	0.46 0.02	3.1 0.2	0.41 0.02
VI Hexamethonium + effort	X ES ± P <sub>2</sub> P <sub>3</sub>	3.1 0.6	0.16 0.02	252 8 < 0.05	5.8 1.0 < 0.05	0.23 0.02	4.9 1.3 < 0.01	0.19 0.02	3.2 0.3	0.55 0.06 < 0.02	3.3 0.2 < 0.05	0.50 0.01 < 0.05
VII Dihydroergotoxine	X ES ± P <sub>1</sub>	5.5 2.7 < 0.05	0.12 0.02 < 0.01	265 20 < 0.01	9.7 1.7 < 0.05	0.17 0.01	6.5 1.8 < 0.05	0.26 0.02	2.5 0.2 < 0.05	0.34 0.02 < 0.01	2.7 0.2	0.27 0.01 < 0.05
VIII Dihydroergotoxine + effort	X ES ± P <sub>2</sub> P <sub>3</sub>	4.4 0.7	0.20 0.01 < 0.01	205 12 < 0.05	5.3 1.3 < 0.02	0.15 0.01	5.1 1.0 < 0.01	0.24 0.01	1.5 0.1 < 0.05 < 0.05	0.34 0.02	2.2 0.1	0.28 0.01 < 0.01
IX Adrenaline	X ES ± P <sub>1</sub>		0.37 0.01 < 0.01	278 12 < 0.01	9.0 0.6 < 0.01	0.24 0.02		0.27 0.01 < 0.02	6.0 0.5 < 0.05	0.71 0.09 < 0.01	3.2 0.2	0.39 0.02
X Adrenaline + effort	X ES ± P <sub>2</sub> P <sub>3</sub>		0.07 0.01 < 0.01	224 11 < 0.05		0.10 0.01 < 0.01		0.14 0.02 < 0.01	2.71 0.33 < 0.01	0.43 0.04 < 0.05	1.66 0.05 < 0.02 < 0.01	0.26 0.03 < 0.05 < 0.02
XI Noradrénaline	X ES ± P <sub>1</sub>	13.4 1.0 < 0.01	0.18 0.01	200 24 < 0.05	15.0 0.2	0.24 0.07	10.0 0.7	0.29 0.03	5.51 1.40	0.69 0.05 < 0.05	3.34 0.50	0.38 0.04
XII Noradrénaline + effort	X ES ± P <sub>2</sub> P <sub>3</sub>	7.8 1.9	0.14 0.04	235 17 < 0.01	6.8 1.2	0.27 0.03	7.8 1.4 < 0.05	0.46 0.06 < 0.01	5.86 0.56 < 0.01	0.85 0.04 < 0.01	5.14 0.36 < 0.01	0.54 0.07

*Abréviations et observations :* Coeff. H/Pl = rapports entre l'incorporation du radiophosphore (<sup>32</sup>P) dans l'hypophyse et le plasma. Le même dans la surrénale (SR) et la thyroïde (T). ES = erreur standard. La probabilité (P) est indiquée seulement pour les différences significatives du point de vue statistique. P<sub>1</sub> est le résultat de la comparaison des lots II, III, V, VII, IX, XI avec le lot I. P<sub>2</sub> correspond à la comparaison des lots IV, VI, VIII, X, XII avec le lot II.

massive de l'acide ascorbique surrénalien ( $p < 0.01$ ), incorporation accrue du  $^{32}\text{P}$  dans l'hypophyse et la surrénale ( $p < 0.02$ ).

Parmi les modifications de l'irrigation soulignons la vasoconstriction myocardique ( $p < 0.05$ ), rénale ( $p < 0.01$ ) et thyroïdienne. Si l'atropine est associée à l'effort physique, la déplétion de l'acide ascorbique devient encore plus massive. De même augmentent les effets vasculaires (vasoconstriction myocardique et rénale, très nette vasodilatation musculaire). La lactacidémie est plus grande qu'au repos et moindre que pendant la nage seule. (Cette dernière différence n'est pas significative du point de vue statistique).

L'hexaméthonium provoque au repos une déplétion marquée de l'acide ascorbique surrénalien ( $p < 0.05$ ) et une augmentation de l'incorporation du radiophosphore dans l'hypophyse. On constate une baisse remarquable de l'irrigation de la thyroïde ( $p < 0.01$ ) et du rein.

Associé à l'effort l'hexaméthonium augmente l'irrigation du foie et du muscle. L'activation hypophysio-surrénalienne est diminuée cependant que les modifications de l'incorporation du phosphore restent insignifiantes. La lactacidémie est plus basse que celle constatée après l'effort seul.

La dihydroergotoxine possède au repos des effets activateurs : déplétion significative de l'acide ascorbique surrénalien ( $p < 0.01$ ), augmentation de l'incorporation du radiophosphore dans l'hypophyse ( $p < 0.05$ ) et la surrénale ( $p < 0.05$ ). Dans la thyroïde on observe une baisse de l'incorporation du radiophosphore et de l'incorporation du  $^{131}\text{I}$ . L'irrigation s'abaisse aussi, surtout dans la thyroïde ( $p < 0.05$ ), le foie ( $p < 0.01$ ) et le rein ( $p < 0.05$ ).

Après l'effort persiste une déplétion considérable de l'acide ascorbique surrénalien, qui est plus accentuée que celle provoquée par l'effort isolé ou par la substance administrée au repos.

L'incorporation du phosphore et l'irrigation s'abaissent faiblement dans la surrénale et la thyroïde.

L'adrénaline provoque au repos une activation hypophysio-surrénalienne. L'irrigation s'abaisse dans la thyroïde ( $p < 0.02$ ), mais augmente dans les autres organes. Si l'adrénaline est associée à la nage, l'activité endocrinienne ne se modifie pas ; l'action vasodilatatrice disparaît et la vasoconstriction prédomine.

La noradrénaline. Au repos s'observe une activation considérable de l'hypophyse et de la surrénale avec augmentation de la déplétion de l'acide ascorbique ( $p < 0.05$ ) et de l'incorporation du radio-

phosphore. De même augmente dans les viscères l'incorporation du radiophosphore et l'irrigation.

Après l'effort physique l'incorporation du  $^{32}\text{P}$  dans les surrénales s'abaisse et les réactions vasodilatatrices prédominent.

## Discussion.

*Modifications endocrino-métaboliques provoquées par l'effort et/ou les agents pharmacologiques et humoraux.*

L'effort physique par la nage représente une agression due aux contractions musculaires et à une certaine hypoxie (la lactacidémie est accrue). L'agression se manifeste par une activation cortico-surrénalienne, décrite par de nombreux auteurs, secondaire à l'activation corticotrope que nous avons démontrée par le dosage, chez le chien soumis à l'effort, de l'activité « corticotrope-like » du plasma (DEREVENCO V. et P., 1962).

Il existe aussi une activation sympatho-adrénalinique qui sera analysée dans un autre article. Bien que le problème du niveau fonctionnel de la thyroïde pendant l'agression et l'effort nécessite d'être étudié avec d'autres méthodes, nos données indiquent plutôt une inhibition thyroïdienne.

Les modifications de l'irrigation des tissus chez le rat non entraîné confirment les données classiques sur la redistribution du sang entre les viscères et les muscles pendant l'effort. Chez l'animal entraîné, nos déterminations récentes démontrent un accroissement plus évident de l'irrigation du muscle strié et du myocarde.

En ce qui concerne l'irrigation des glandes endocrines pendant l'agression, les données expérimentales sont rares (FALCONER, 1965 ; GOLDMAN, 1963 ; KOLTHOFF, MACCHI et WYMAN, 1964 ; STARK, VARGA et coll., 1965), alors que l'influence de l'effort n'a pas été étudiée du tout. Dans la thyroïde, l'irrigation réduite, accompagnée par une inhibition fonctionnelle de cette glande (FALCONER, 1965), est probablement caractéristique de l'agression. Dans notre modèle expérimental l'effort n'a pas influencé l'irrigation de l'hypophyse, ni celle de la surrénale.

Les substances neurotropes utilisées ont provoqué une activation du complexe hypophysio-corticosurrénal. Il convient de souligner surtout l'action activateur de la noradrénaline car elle est moins étudiée. La fonction thyroïdienne subit des modifications moins significatives.

Nos résultats démontrent aussi que l'effort modifie les actions pharmacologiques et humorales, sur les paramètres endocriniens et circulatoires. Souvent les effets pharmacologiques deviennent plus modérés, par exemple l'activation hormonale due à la noradrénaline ou à l'hexaméthonium, ou même

s'inversent, les effets vasculaires, de l'adrénaline en particulier. (Pour les détails voir le tableau I).

Nous avons aussi observé ce phénomène dans d'autres expériences, concernant l'action cardiovasculaire de l'éphédrine (DEREVENCO, 1958) ou l'action hormonale de la chlorpromazine (DEREVENCO P. et V., 1963).

Sans analyser ici en détail cet effet hormonal et pharmacologique modifié par un effort préalable, problème d'importance théorique mais aussi pratique (pour l'établissement des doses effectives sur l'organisme soumis aux agressions du milieu), nous voulons discuter ici quelques mécanismes possibles qui pourraient intervenir dans l'interaction agression — action de substances pharmacologiques.

a) Les catécholamines et aussi les corticoïdes sécrétés pendant l'effort pourraient influencer les réponses à l'administration exogène de ces facteurs. Une relation analogue a été établie entre l'adrénaline et l'histamine (BACIU, BACIU et RUSU, 1961). Un contenu élevé en hormones détermine, d'après COLLIP (1921), une réaction affaiblie aux mêmes hormones.

Les facteurs endocriniens peuvent d'ailleurs modifier la réponse aux agressions, par exemple l'action du pentobarbital est inhibée pendant l'agression, mais elle persiste chez les animaux surrénalectomisés ou hypophysectomisés (BOUSQUET, RUPE et MIYA, 1965).

b) Pendant l'effort les réactions compensatrices et homéostatiques deviennent plus intenses et contribuent ainsi à l'affaiblissement de l'action pharmacologique.

c) Le métabolisme, l'inactivation et l'excrétion des substances deviennent plus intenses pendant l'agression et l'effort. Ce problème est connu en ce qui concerne l'action inactivatrice de l'acide lactique et du milieu acide sur l'adrénaline. D'autre part intervient le blocage connu (HERMANN, CHATONNET et VIAL, 1950 ; HERMANN, VIAL et CHATONNET, 1950 ; MERCKER et SCHOEDEL, 1948 ; REIN, 1941 ; RESMENSNYDER, MITCHELL et SARNOFF, 1962) de l'action vasoconstrictive dans les territoires dont les demandes métaboliques sont accrues.

d) Il pourrait intervenir aussi une dépletion des réserves hormonales et un épuisement hormonal et métabolique, avec une diminution de la réactivité aux stimuli hormonaux. Des phénomènes d'épuisement ont été signalés par nous en étudiant le métabolisme phosphoré des hématies après une agression sévère (SZANTAI et DEREVENCO, 1965) ; dans ces conditions le contenu en  $^{32}\text{P}$  des hématies s'abaisse et la radiochromatographie indique des troubles de la glycolyse.

e) D'autre part, les substances du type neuroplégique (hexaméthonium), sympatholytique (dihydroergotoxine) ou même parasympatholytique (atropine) bloquent, au moins partiellement, l'activation hypophyso-corticosurrénalienne caractéristique de l'agression (y compris l'effort). Ce fait, démontré maintes fois, entre autres par nos expériences présentées plus haut et par celles concernant l'inhibition de l'activité corticotrope chez le chien soumis à l'effort (DEREVENCO P. et V., 1963), expliquerait la réaction hormonale affaiblie de l'organisme pendant l'agression complexe « effort + substances ».

D'autres fois et sur d'autres paramètres (action vasculaire des catécholamines, incorporation du radiophosphore) intervient, d'après notre opinion, une modération réelle de l'action pharmacologique.

Sûrement, on n'observe pas toujours une telle modération ; c'est ainsi que, avec l'association catécholamines + effort, nous avons constaté l'accroissement de l'irrigation provoquée par la noradrénaline et l'intensification de l'activation corticotrope due à l'adrénaline. Après un effort physique, induit chez des chiens narcotisés avec du chloralose, nous avons constaté que les effets presseurs de l'adrénaline (5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  iv) s'installent plus rapidement et le réflexe presseur sino-carotidien et celui dépresseur s'accroissent (DEREVENCO, TICSA et coll., 1964), phénomènes qui plaident pour l'augmentation de la sensibilité aux stimuli après l'effort.

Pour analyser plus en détail les relations entre l'action pharmacologique et les structures tissulaires réactives, les conceptions modernes sur les récepteurs et la pharmacodynamie sont d'un réel intérêt. Les relations entre la structure métabolique des tissus et leur réaction aux catécholamines décrite par LABORIT (1965) sont d'une grande portée. Il est possible que pendant l'effort les modifications de type métabolique (prédominance du métabolisme des pentoses sur le cycle EMBDEN-MEYERHOF dans les tissus du type A, glandes endocrines, aussi bien que des modifications du type B, vaisseaux et muscles) pourraient influencer l'action des catécholamines et peut-être d'autres facteurs humoraux. Sûrement cette hypothèse doit être étudiée par expérimentations directes ; elle expliquerait l'activation hormonale et la vasoconstriction plus intense provoquées par l'adrénaline après effort.

Les résultats exposés permettent de souligner le rôle du système nerveux sympatho-adrénergique dans l'adaptation endocrinienne à l'effort et aux agressions. Alors que la sympathectomie, pharmacologique ou chirurgicale, a été fréquemment utilisée pour l'étude de la réponse physiologique, sur-

tout cardiovasculaire, à l'effort, l'effet du blocage sympathique sur le système endocrinien est peu étudié. Nos expériences démontrent que la sympathicolyse par la dihydroergotoxine détermine, outre une réduction de l'irrigation pendant l'effort, aussi un blocage partiel de l'activation hypophyso-cortico-surrénalienne propre à l'effort. La noradrénaline, d'autre part, provoque après l'effort une vasodilatation marquée et la persistance de l'activation

hypophysaire et corticosurrénalienne. Ces faits démontrent une corrélation entre les excitants non-spécifiques de la réaction à l'agression représentés par les hormones hypophyso-corticosurrénales et les catécholamines — stimuli considérés par LABORIT, comme les plus spécifiques.

Tirés à part : P. DEREVENCO, Institut des recherches médicales de l'Académie, str. Clinicilor, 1, Cluj, Roumanie.

## BIBLIOGRAPHIE

- BACIU I., BACIU T. & RUSU M. (1961). *Actiunea histaminei si adrenalinei in urma modificarii farmacodinamice a sensibilitatii centrilor vasomotori*. Stud. cerc. med. (Cluj), **12** : 199-214.
- BARRY H. & BUCKLEY J.P. (1966). *Drug effects on animal performance and the stress syndrome*. J. Pharmaceut. Sc., **55** : 1159-1183.
- BOUSQUET W.F., RUPE B.D. & MIYA T.S. (1965). *Endocrine modification of drug responses in the rat*. J. Pharmacol. exp. ther., **147** : 376-379.
- COLLIP J.B. (1921). *Reversal of depressor action of small doses of adrenalin*. Amer. J. Physiol., **55** : 450-454.
- DEREVENCO P. (1958). *Contributii experimentale la studiul adaptarii hemodinamice in efort fizic*. Stud. cerc. med. (Cluj), **9** : 143-156.
- DEREVENCO P. & DEREVENCO V. (1963). *Die Wirkung einiger Substanzen mit zentralen Effekt auf die Freisetzung von Corticotropin nach physischen Anstrengung*. Endokrinologie, **45** : 25-33.
- DEREVENCO P., TICSA I., CSUTAK W., DEREVENCO V. & BIRZU T. (1964). *Certaines corrélations entre l'effort physique et l'action pharmacodynamique de certaines substances*. Fiziol. norm. pat. **10** : 549-559.
- DEREVENCO P., DEREVENCO V., URAY Z. & SZANTAI I. (1966). *Modificari hormonale si metabolice in efort si stress farmacologic*. Fiziol. norm. pat., **12** : 29-38.
- DEREVENCO P., DEREVENCO V. & URAY Z. (1966). *Methode zum Provozieren von Stress*. Naturwissenschaften, **53** : 201.
- DEREVENCO P., DEREVENCO V., URAY Z. & HOLAN T. (1967). *L'irrigation de certains organes endocrines et non endocrines après l'effort physique et sous l'effet pharmacologique*. Rev. roum. physiol., **4** : 195-203.
- DEREVENCO V. & DEREVENCO P. (1962). *Ergebnisse experimentellen Untersuchungen über die Ausscheidung von ACTH bei physischer Anstrengung*. Endokrinologie, **42** : 173-180.
- FALCONER I.R., (1965). *Effect of fear and adrenaline on blood flow from the thyroid vein in sheep with exteriorized thyroids*. J. Physiol. (London), **177** : 214-224.
- FENDLER K., ENDRÖCZI E. & LISSAK K. (1965). *The effect of cervical sympathectomy on posterior pituitary oxytocic activity in rats under chronic stress*. Acta Physiol. Hung. **27** : 275-278.
- GOLDMAN H. (1963). *Effects of acute stress on the pituitary gland : endocrine gland blood flow*. Endocrinology, **72** : 588-591.
- GROSU L., DEREVENCO P. & DEREVENCO V. (1965). *Actiunea bradikininei asupra activarii secretiei hormonului adreno-corticotrop*. Stud. cerc. fiziol., **10** : 357-363.
- HERMANN H., CHATONNET J. & VIAL J. (1950). *Modification par le travail musculaire de l'action vasomotrice de substances diverses*. C.R. Soc. Biol. (Paris), **144** : 131-132.
- HERMANN H., VIAL J. & CHATONNET J. (1950). *Influence du travail musculaire sur l'action intestino-inhibitrice de l'adrénaline*. C.R. Soc. Biol. (Paris), **144** : 1062-1063.
- KECK E.W. (1965). *Herzzeitvolumen, Herzfrequenz und Schlagvolumen, Blutdruck und peripheren Strömungswiderstand bei Hunden unter der Einwirkung von körperlicher Arbeit und der Gabe von Katecholaminen und Atropin*. Arch. Kreisl. Forsch. **48** : 78-118.
- KOLTHOFF N.J., MACCHI I.A. & WYMAN L.C. (1964). *Blood flow rates of intact and regenerated rat adrenals during stress*. Amer. J. Physiol., **206** : 793-795.
- LABORIT H. (1962). *Structures métaboliques. Activités fonctionnelles et pharmacologie*. Agressologie, **3**, 3 : 407-420.
- LABORIT H. (1965). *Les régulations métaboliques*. 1 vol. Masson, Paris.
- LABORIT H. & BRUE F. (1962). *Essai d'interprétation métabolique de l'action de l'hexaméthonium, de l'Hydergine, de l'yohimbin, du 933 F, de la chlorpromazine et de la caféine sur les segments d'artère et d'intestin isolés du lapin*. Agressologie, **3**, 2 : 345-351.
- MERCKER H. & SCHOEDEL W.C. (1948). *Die Unterdrückung konstriktorischer Effekte im Gefäßgebiet des tätigen Skelettmuskels*. Arch. ges. Physiol. **250** : 1-11.
- NICHOLLS D. & ROSSITER R.J. (1956). *Phosphorus metabolism of the adrenal gland of the rat. Acclimatization to cold*. Amer. J. Physiol., **187** : 11-14.
- REIN H. (1941). *Ein Beitrag zur Organisation der Regelungsvorgänge im peripheren Kreislaufapparat*. Arch. ges. Physiol., **244** : 603-609.
- REISS M. & HALKERSTON J. (1950). *Investigation into the phosphor metabolism of the adrenal cortex*. J. Endocrinol., **6** : 369-374.

REMENSNYDER J.P., MITCHELL J.H. & SARNOFF S.H. (1962). *Functional sympatholysis during muscular activity*. Circulat. Res., **11** : 370-380.

SAPIRSTEIN L.A. (1958). *Regional blood flow by fractional distribution of indicators*. Amer. J. Physiol., **193** : 161-168.

SAYERS M.A., SAYERS G. & WOODBURY L.A. (1948). *The assay of adrenocorticotrophic hormone by the adrenal ascorbic acid depletion method*. Endocrinology, **42** : 379-393.

STARK E., VARGA B., ACS ZS., & PAPP M. (1965). *Adrenal blood from response in adrenocorticotrophine hormone and other stimuli in the dog*. Arch. ges. Physiol., **282** : 296-301.

STRÖM G. (1949). *The influence of anoxia on lactate utilization in man after prolonged muscular work*. Acta physiol. Scand., **17** : 440-451.

SZANTAI I. & DEREVENCO P. (1965). *The incorporation of phosphorus into erythrocytes under different stress conditions*. Rev. roum. biochim., **2** : 349-356.

## RÉSUMÉ

EFFORT PHYSIQUE ET EFFETS PHARMACOLOGIQUES.  
AGRESSIONS ET MODIFICATIONS ENDOCRINIENNES

P. DEREVENCO, V. DEREVENCO et Z. URAY

Chez le rat soumis à la nage pendant 60-75 minutes, on constate une déplétion marquée de l'acide ascorbique surrénalien, une incorporation accrue du radiophosphore dans la surrénale et l'hypophyse, sans modifications notables de l'irrigation de ces organes, et au niveau de la thyroïde des signes d'inhibition avec baisse de l'irrigation. Il survient aussi une hyperlactacidémie.

Au repos l'héxaméthonium (10 mg/kg), la dihydroergotoxine (0,5 mg/kg), l'adrénaline (400 µg) et surtout la noradrénaline (400 µg) et l'atropine (10 mg/kg) provoquent l'activation du complexe hypophyso-corticosurrénalien et des réactions vasculaires, surtout constrictives.

Si l'effort est précédé par l'administration de l'une de ces substances on observe le plus souvent des effets pharmacologiques moins intenses, phénomène qui dans le contexte des résultats publiés antérieurement et des données bibliographiques, serait déterminé par plusieurs facteurs dont la modification de l'orientation métabolique (d'après LABORIT) des tissus et l'inhibition de la réponse à l'agression.

Agressologie 1969, **10**, 2 : 127-133.

## ZUSAMMENFASSUNG

PHYSISCHE LEISTUNG UND PHARMAKOLOGISCHER EFFEKT  
AGRESSIONEN UND ENDOKRINE MODIFIKATIONEN.

P. DEREVENCO, V. DEREVENCO und Z. URAY.

Im Schwimmversuch der Ratten über 60-75 Minuten kann man eine eindeutige Verarmung der Nebenniere an Ascorbinsäure feststellen, eine erhöhte Einkagerung von Radiophosphor in die Nebennieren und die Hypophyse, ohne merkliche Durchblutungsänderung der Organe, und in der Schilddrüse eine Baisse mit Minderung der Durchblutung. Es entsteht auch eine Hyperlactacidämie.

Im Hexamethonium-Schlaf (10 mg/Kg) erzeugen das Dihydroergotoxin (0,5 mg/Kg), das Adrenalin (400 gamma) und vor allem das Noradrenalin (40 gama) und das Atropin (10 mg/Kg) eine Aktivierung des des Hypophysen- Nebennierenkomplexes und der Gefäßreaktionen, besonders der Konstriktiven.

Wenn die Leistung auf die Anwendung einer dieser Substanzen folgt beobachtet man häufig weniger starke pharmakologische Effekte, einem Phänomen das im Gleichklang früher veröffentlichter Resultate und den Literaturangaben durch mehrere Faktoren bestimmt sein wird, darunter die Modifikation der metabolischen Orientierung (nach LABORIT) der Gewebe und die Hemmung der Aggressionsbeantwortung.

Agressologie 1969, **10**, 2 : 127-133.

## SUMMARY

PHYSICAL EFFORT AND PHARMACOLOGICAL EFFECTS.  
AGRESSIONS AND ENDOCRINE MODIFICATIONS.

P. DEREVENCO, V. DEREVENCO & Z. URAY

A marked depletion of adrenal ascorbic acid is observed in the rat subjected to the swim test for 60-75 minutes, and also a more substantial incorporation of radiophosphorus in the adrenal and pituitary, but with no marked modifications in the blood supply to these organs; at the level of the thyroid, signs of inhibition are noted with decrease in blood supply. Hyperlactacidemia is also observed.

At rest, hexamethonium (10 mg/kg), dihydroergotoxin (0,5 mg/kg), epinephrine (400 µg/kg) and particularly nor-epinephrine (400 µg) and atropine (10 mg/kg) cause activation of the corticoadrenal cortex-pituitary system, and of vascular, in particular, constriction reactions.

If the effort is preceded by the administration of one of these substances, less intense pharmacological effects are in most cases observed; a phenomenon which, within the context of earlier published results and references, appears to be determined by several factors, among which the modification of metabolic orientation (LABORIT) of tissues and the inhibition of response to aggression.

Agressologie 1969, **10**, 2 : 127-133.

## RESUMEN

ESFUERZO FISICO Y EFECTOS FARMACOLOGICOS.  
AGRESIONES Y MODIFICACIONES ENDOCRINAS.

P. DEREVENCO, V. DEREVENCO y Z. URAY

En la rata sometida al esfuerzo de nadar en un tiempo de 60 a 75 minutos, se constata una marcada depleción del ácido ascórbico suprarrenal, una aumentada incorporación del radiofósforo en la suprarrenal y la hipófisis, sin modificaciones importantes de la irrigación de estos órganos, y, a nivel de la tiroides, señales de inhibición con descenso de la irrigación. De modo que tiene lugar una hiperlactacidemia.

En el reposo el hexametonio (10 mg./kg.), la dihidroergotoxina (0,5 mg./kg.), la adrenalina (400 µg) y sobre todo la noradrenalina (40 µg) y la atropina (10 mg./kg) provocan la activación del complejo hipofiso-corticosuprarrenal y reacciones vasculares, sobre todo constrictivas.

Si el esfuerzo es precedido de la administración de una de estas substancias se observan a menudo efectos farmacológicos menos intensos, fenómeno que, de acuerdo con resultados publicados anteriormente y ciertos datos bibliográficos, estaría determinado por varios factores, dando lugar, según Laborit, a la modificación de la orientación metabólica de los tejidos y a la inhibición de la respuesta a la agresión.

Agressologie 1969, **10**, 2 : 127-133.