

tomie war bei den Ratten etwa 18 Tage vor dem Versuchsbeginn durchgeführt worden. Die Wirkung wurde an der Atrophie der Hoden nachgewiesen, außerdem wurde nach Versuchsende jedes Tier einzeln auf den Erfolg der Hypophysektomie kontrolliert.

Wie aus den in der Tabelle mitgeteilten Zahlen hervorgeht, haben die normalen Ratten während der relativ kurz dauernden Periode des Versuches an Gewicht zu-

	Normale Tiere	Hypophysenl. Tiere	Normale Tiere + Cortisone tägl. 1 mg	Hypophysenl. Tiere + Cortisone tägl. 1 mg
Anzahl Tiere	10	10	10	5
Behandlung	2 × 50 mg Rohwatte – Preßlinge subkutan			
Versuchsdauer	6 Tage	6 Tage	6 Tage	6 Tage
Gewicht des Granuloms feucht	401 (Mittelwert)	390 66	318 46	316 47
Körpergewicht Mittelwert in g				
Versuchsbeginn . . .	81,8	81,6	85,0	101,4
Versuchsende	96,5 (+18 %)	79,0 (-3%)	87,0 (+3%)	94,4 (-7%)

genommen. Die hypophysenlosen Ratten haben in geringem Maße an Gewicht abgenommen, was aber vielleicht noch innerhalb der Fehlerbreite der Meßmethode liegt. Das Gewicht beider Tiergruppen ist am Ende des Versuches different.

Die Granulomgewichte sind bei beiden Gruppen etwa gleich. Die histologische Untersuchung ergibt weiter, daß die Zellzusammensetzung der Granulome in beiden Fällen identisch ist. Es besteht aus undifferenzierten Bindegewebszellen mit Riesenzellen, die Zahl der Mitosen ist etwa gleich.

Aus diesem Versuch kann bereits geschlossen werden, daß für die Bindegewebsgranulombildung das von der Hypophyse abhängige Wachstum des Tieres nicht eine Voraussetzung darstellt. Es wird in weiteren Versuchen abzuklären sein, ob dieser Mechanismus des «Wachstums» unter gewissen Bedingungen eine zusätzliche Bedeutung besitzen kann.

Für die Beantwortung der zweiten Frage wurden hypophysektomierte und normale Ratten mit den gleichen Dosen (6 mg/Tier) Cortisone 6 Tage lang behandelt. Die Wachstumshemmung unter Cortisonebehandlung war bei den Normaltieren etwas ausgesprochener als bei den hypophysenlosen Tieren. Dies deutet darauf hin, daß Cortisone bei den hypophysenlosen Tieren, die bereits einen Wachstumsstillstand zeigen, nicht in gleicher Weise auf das Gesamtwachstum wirkt wie bei Normaltieren. Es scheint somit, daß die Hemmung des Allgemeinwachstums durch Cortisone in irgendeiner Weise mit dem Wachstumsvorgang, der durch die Hypophyse ausgelöst wird, in Zusammenhang steht. Die Hemmung der Entwicklung des Bindegewebegransuloms ist in beiden Gruppen etwa gleich. Dies kann so gedeutet werden, daß die Beeinträchtigung des Gesamtwachstums am Normaltier und am hypophysenlosen Tier und die Hemmung der Granulombildung durch Cortisone parallele Effekte darstellen, die jedoch in ihrem Wirkungsmechanismus nicht direkt identisch sind. Es ist aber auch möglich, daß die Entwicklungshemmung beim hypophysenlosen Tier und die Hemmung der Granulombildung einen hypophysenunabhängigen, gleichartigen Mechanismus darstellen, der der primäre Angriffspunkt des Cortisone ist. Dieser Mechanismus wird bei Anwesenheit der Hypophyse vor allem hinsichtlich des Tierwach-

tums modifiziert. Zwar kann diese Frage nicht als endgültig abgeklärt angesehen werden, doch sprechen die vorliegenden Befunde in der Richtung, daß ein hypophysenunabhängiger Mechanismus bei der Wirkung von Cortisone eine entscheidende Rolle spielt.

P. DESAULLES, W. SCHULER und R. MEIER

Wissenschaftliche Laboratorien der CIBA-Aktiengesellschaft, Basel, den 19. Januar 1951.

Summary

Experiments have been carried out with the method already described to study the influence of Cortisone on development of foreign body granuloma. The formation of foreign body granuloma and its inhibition by Cortisone are independent of the influence of the hypophysis. It has been found that the granuloma develops in the same way in the hypophysectomized animal as in the normal one. Although in the hypophysectomized animal the inhibition produced by Cortisone is of identical type and degree, it could be concluded that most processes are independent of the influence of the hypophysis.

Über das Vorkommen der drei sogenannten «Hypophysenhinterlappenhormone» Adiuretin, Vasopressin und Oxytocin im Zwischenhirn als wahrscheinlicher Ausdruck einer neurosekretorischen Leistung der Ganglienzellen der Nuclei supraopticus und paraventricularis

Durch die neueren Untersuchungen von BARGMANN¹ und seiner Schule am hypothalamo-hypophysären System wurde im Anschluß an SCHARRER² der Begriff der «neurosekretorischen Bahn» geprägt, die von den großzelligen Zwischenhirnkernen zur Neurohypophyse zieht und der Fortleitung einer granulären Substanz dient, die in den Ganglienzellen der Nuclei supraopticus und paraventricularis gebildet wird. Die neurosekretorische Bahn wird durch den Tractus praopticoc- bzw. supraoptico- und paraventriculo-hypophyseus repräsentiert und ist ein gemeinsames Gut sämtlicher Wirbeltiere. Das Neurosekret läßt sich durch die von GOMORI angegebene Chromalunhämatoxylin-Phloxinfärbung in Form von Granulis in den Ganglienzellen, den marklosen Ganglienzellfortsätzen und in den Nervenfasergleichen der Neurohypophyse elektiv darstellen. Der Beweis für einen Sekrettransport in zentrifugaler Richtung über die Axone, d.h. über den Tractus praopticoc-hypophyseus, wurde neuerlich von HILD³ auf experimentellem Wege (Hypophysenstieldurchtrennung) an Amphibien erbracht. BARGMANN¹ sprach die Vermutung aus, daß das Neurosekret eventuell in enger Beziehung zum antidiuretischen Prinzip stehen könnte, angeregt durch die Befunde von RANSON⁴ und Mitarbeitern, die durch die Läsion des Tractus supraoptico-hypophyseus experimentell einen Diabetes insipidus erzeugt hatten. Von MELVILLE und HARE⁵ wurde bereits 1945 im Nucleus supraopticus Adiuretin nachgewiesen, ferner wurde von ORTMANN⁶ sowie von HILD³ und auch KRATZSCH⁷ auf ex-

¹ W. BARGMANN, Z. Zellf. 34, 610 (1949); Klin. Wschr. 27, 617 (1949). – W. BARGMANN und W. HILD, Acta anat. 8, 264 (1949).

² E. SCHARRER, Z. Anat. 106, 169 (1937). – E. und B. SCHARRER, Res. Publ. Assoc. Res. in Nervous and Mental Disease XX (Baltimore, 1940).

³ W. HILD, Virchows Arch. 319, 526 (1951).

⁴ S. W. RANSON und H. W. MAGOUN, Erg. Physiol. 41, 56 (1939).

⁵ E. V. MELVILLE und K. HARE, Endocrinology 36, 332 (1945).

⁶ R. ORTMANN, Klin. Wschr. 23, 449 (1950); Z. Zellf. (im Druck).

⁷ E. KRATZSCH, Z. Zellf. (im Druck).

perimentell-morphologischem Wege ein enger Zusammenhang zwischen färberisch darstellbarem Neurosekret («gomoripositive Substanz») und Adiuretin wahrscheinlich gemacht, indem durch Eingriffe in den Wasser- und Salzhaushalt der Versuchstiere quantitativ erfaßbare Schwankungen des Gehaltes der anatomischen Substrate an gomoripositiver Substanz durch Extinktionsmessung erfaßt wurden; im Durstversuch verminderte sich der Neurosekretgehalt in demselben Maße wie der Adiuretingehalt der Neurohypophyse unter denselben Bedingungen in den Versuchen von HICKEY, HARE und HARE¹.

Nachdem somit ein enger Zusammenhang zwischen Adiuretin und gomoripositivem Neurosekret wahrscheinlich gemacht war, interessierte die Frage, ob sich dieser Wirkstoff außer aus der Neurohypophyse auch aus den gomoripositiv reagierenden *Nuclei supraopticus* und *paraventricularis* sowie aus dem *Tractus supraoptico-hypophyseus* gewinnen ließe. Zugleich prüften wir unsere Extrakte aus den gomoripositiven Zwischenhirngebieten auch auf ihren Gehalt an Vasopressin und Oxytocin.

Zur Extractgewinnung wurden aus den Gehirnen frisch entbluteter Hunde die erwähnten Kerngebiete herauspräpariert und nach den Vorschriften der British Pharmacopoeia 1932 (HELLER²) mit Aceton entwässert, im Vakuum getrocknet und im essigsauren Milieu extrahiert. Die biologische Wirkung der Extrakte wurde mit den gebräuchlichen pharmakologischen Methoden quantitativ erfaßt. Es zeigte sich dabei, daß aus den erwähnten Zwischenhirnkernen und aus der neurosekretorischen Bahn nicht allein Adiuretin, sondern auch Vasopressin und Oxytocin zu gewinnen sind.

In den Abbildungen bringen wir einige vorläufige Ergebnisse; die Abbildung 2 bringt gleichzeitig den Beweis, daß die uteruswirksame Substanz nicht Histamin sein kann, sondern Oxytocin sein muß. Das Vorhandensein der sogenannten Hinterlappenwirkstoffe im Zwischenhirn ist nach unseren Untersuchungen streng an die gomoripositiven Kerne und an die neurosekretorische Bahn geknüpft, da Extrakte aus der nächsten Umgebung der Kerne pharmakologisch unwirksam waren. So fanden wir zum Beispiel an Oxytocin bei 8 Hunden im Mittel: Hypophyse 5,2 VE, neurosekretorische Bahn (im *Tuber cinereum*) 0,16 VE, *Nucleus supraopticus* 0,28 VE und *Nucleus paraventricularis* 0,087 VE. Die bisherigen Adiuretinwerte aus den *Nuclei supraoptici* von 4 Hunden liegen im Mittel bei 0,312 VE. Dieselben Kerne enthielten im Mittel 0,37 VE Vasopressin.

Angesichts der Tatsache, daß die drei Wirkstoffe Adiuretin, Vasopressin und Oxytocin in ihrem Vorkommen engstens an das gomoripositive Neurosekret gebunden sind und da durch die Untersuchungen von HILD³ eine Wanderung des Neurosekrets von den Zwischenhirnkernen zur Neurohypophyse bewiesen wurde, erscheint uns die Vorstellung diskutabel, daß die Bildungsstätte der Wirkstoffe nicht im Hypophysenhinterlappen, sondern in den großzelligen Zwischenhirnkernen zu suchen sei. Demnach wäre die Neurohypophyse lediglich Speicherungs- und Ausscheidungsorgan; diese Funktion der Neurohypophyse konnte von HILD³ bezüglich des färberisch darstellbaren Neurosekrets bereits gesichert werden.

Für diese unsere Hypothese sprechen auch die Befunde von TRENDLENBURG und SATO⁴, die bereits 1928

einen vermehrten Adiuretingehalt des *Tuber cinereum* nach Hypophysenstieldurchtrennung fanden analog der Anstauung von gomoripositivem Neurosekret in den Faserstümpfen des *Tractus supraoptico-hypophyseus* nach Hypophysenstieldurchtrennung (HILD¹).

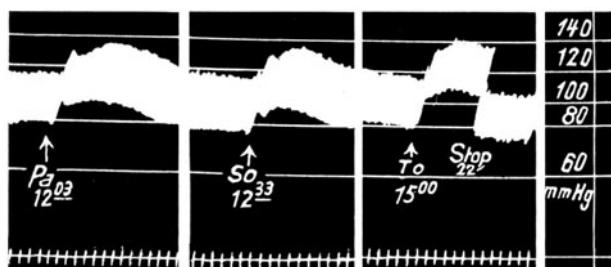


Abb. 1. Blutdrucksteigernde Wirkung der Extrakte aus *Nucleus paraventricularis* und *Nucleus supraopticus* in Gegenüberstellung zur Wirkung des Tonephins an der mit Urethan narkotisierten Katze (3 kg ♀). – Pa: Gesamtextrakt aus einem *Nucleus paraventricularis* = 1 cm³; So: Gesamtextrakt aus einem *Nucleus supraopticus* = 1 cm³. Beide Extrakte stammen von Hund 9. To: Tonephin 0,1 VE/kg.

Die Untersuchungsergebnisse von GEILING und LEWIS², die aus Hypophysenhinterlappen-Gewebskulturen Vasopressin extrahierten, erscheinen uns als Beweis für die Bildung des Hormons im Hinterlappen nicht stichhaltig, da beim Ansetzen der Kultur gleichzeitig ein Hormondepot mit ausgepflanzt wurde, das unter den Kulturbedingungen erhalten bleiben mußte.

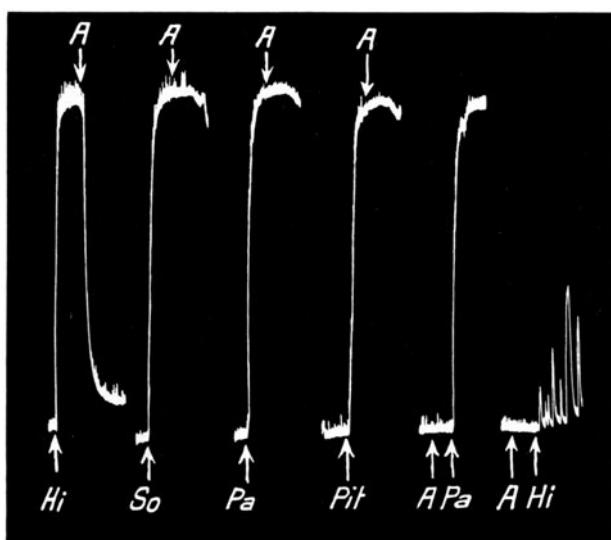


Abb. 2. Oxytische Wirkung der Extrakte aus *Nucleus supraopticus* und *Nucleus paraventricularis* von Hund 12 am Uterus des virginellen Meerschweinchens. Badeflüssigkeit 40 cm³ Ringerlösung. – Hi: Histaminchlorhydrat 0,1 cm³ einer 0,001-mol.-(Base)-Lösung; A: Antistin 0,1 cm³ einer 0,001-mol.-(Base)-Lösung; So: Extrakt entsprechend dem 0,0125-ten Teil des *Nucleus supraopticus*; Pa: Extrakt entsprechend dem 0,0125-ten Teil des *Nucleus paraventricularis*; Pit: Pituglandol 0,003 VE.

Bezüglich der Funktion des färberisch darstellbaren gomoripositiven Neurosekrets fassen wir dieses nach den bisherigen Untersuchungen von HILD³ als eine Träger-

¹ R. HICKEY, HARE und HARE, Anat. Rec. 81, 319 (1941).

² H. HELLER, J. Physiol. 99, 246 (1941).
³ W. HILD, Virchows Arch. 319, 526 (1951).
⁴ P. TRENDLENBURG, Klin. Wschr. 7, 1679 (1928). – G. SATO, Arch. Exp. Path. Pharmakol. 131, 45 (1928).

¹ W. HILD, Virchows Arch. 319, 526 (1951).
² E. M. K. GEILING und M. R. LEWIS, Amer. J. Physiol. 113, 534 (1935).
³ W. HILD, Virchows Arch. 319, 526 (1951); Z. Anat. und Entw.-gesch. 115, 459 (1951).

substanz für die «Hinterlappenwirkstoffe» auf, ähnlich wie das Schilddrüsenkolloid die Trägersubstanz für das Schilddrüsenhormon ist. Histochemisch scheint es sich um ein Lipoprotein zu handeln (SCHIEBLER¹).

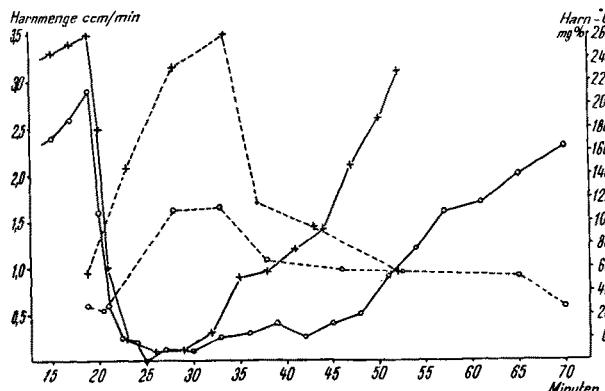


Abb. 3. Prüfung der antidiuretischen und harnkonzentrierenden Wirkung der Kernextrakte am Blasenfistelhund «Fiffi» (6,7 kg ♂). 2 Stunden vor Versuchsbeginn 100 cm³ Wasser per Schlundsonde, zum Versuch 300 cm³ Wasser. Bei einer Diurese von 2–3 cm³ Harn/min intravenöse Injektion der Extrakte in einer Dosis entsprechend dem $4 \cdot 10^{-5}$ -ten Teil des jeweiligen Kerns.

— + — + — Harnmenge cm³/min } Nucleus supraopticus
--- + --- + --- Chloridkonzentration mg% }
— 0 — 0 — Harnmenge cm³/min } Nucleus paraventricularis
--- 0 --- 0 --- Chloridkonzentration mg% }

Der exakte Beweis für unsere Anschauungen bleibt einer weiteren Untersuchung vorbehalten.

WALTHER HILD und GERHARD ZETLER

Anatomisches Institut der Universität Kiel, den 2. September 1950.

Summary

The nuclei supraopticus, paraventricularis and the tractus supraoptico-hypophyseus (tuber cinereum) of dogs were extracted by the method of the British Pharmacopoeia 1932, p. 618. These extracts have antidiuretic, oxytoxic and pressor activity. This suggested the idea to the authors that these hormones could have their origin in these nuclei and not in the neural lobe of the hypophysis.

¹ TH. H. SCHIEBLER, Acta Anat. (im Druck).

Preliminary Researches on the Mechanism of the Antidiuretic Action of Enteramine

It has been previously¹ demonstrated that enteramine possesses a conspicuous antidiuretic action. Subsequently the mechanism of this action and its physiological importance were investigated.

The renal clearance experiments here presented are a first contribution to the solution of these problems, which we should approach from various angles.

This study has been carried out in the dog, i.e. in the trained, colpotomized, non-anesthetized animal (blood samples were drawn from the jugular vein, urine was collected by catheterization of the bladder followed by lavage and evacuation of the organ with distilled water and insufflated air), or in the pentobarbital-anesthetized dog (catheterization of the ureters).

¹ V. ERSPAMER and A. OTTOLENGHI, Exper. 6, 428 (1950).

The glomerular filtration rate was measured by the thiosulphate clearance, the renal plasma flow by the p-aminohippuric acid (PAH) clearance $\times 1.15$, according to PHILLIPS and coworkers¹.

Both test substances were parenterally administered (750 mg/kg thiosulphate i. v., and 75 mg/kg PAH s. c.), 30–45 minutes after a water load (50 cm³/kg of light, lukewarm tea, given by gastric tube) and 45 minutes before the withdrawal of blood 1.

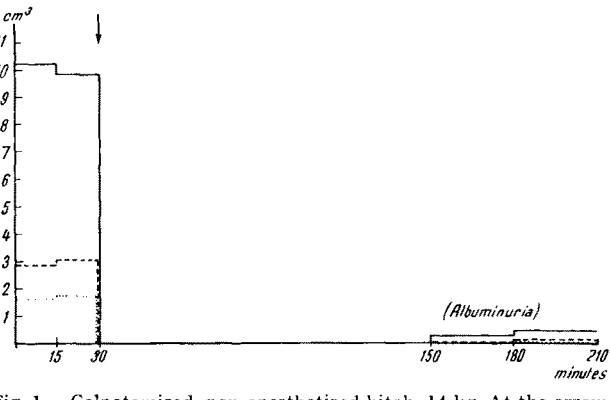


Fig. 1. – Colpotomized, non-anesthetized bitch, 14 kg. At the arrow, i. m. injection of the *Vulgaris* extract corresponding to 10 g fresh salivary tissue per kg body weight.

— renal plasma flow cm³/min/kg.
--- glomerular filtration cuv³/min/kg.
..... urine flow cm³/min/dog.

Results of two typical experiments are reproduced in figures 1 and 2. Hence, it becomes evident that the antidiuretic action of enteramine is essentially due to a reduction or an inhibition of the glomerular filtration.

Increased tubular reabsorption, supposing it exists, could, at the best, be only of secondary importance.

The lowering of the thiosulphate clearance (the inulin clearance shows a quite similar behaviour) is accompanied by a conspicuous reduction of the tubular excretion of PAH, that is a reduction of the renal blood flow. Such, however, seems to be of minor importance and, above all, to last for a shorter time than the former.

From the preceding observations, it follows that the main cause for the reduction of the glomerular filtration must be sought in a reduced intraglomerular blood pressure, which probably is due to a spasm of the contractile structures of the afferent side of the glomerular bed (interlobar and/or afferent glomerular arteries).

It is excluded that the lowering of the intraglomerular pressure simply represents a local manifestation of a systemic hypotension. Although it is highly probable that pure enteramine itself provokes a fall of the general pressure, this is not so with crude extracts of *Octopus vulgaris* which, on the contrary, nearly always exhibit an outspoken hypertensive action (due to the presence of octopamine and tyramine).

In some of our experiments in which the carotid pressure after the i.m. or s.c. injection of large quantities of enteraminic extracts has been continuously registered, an initial pressure rise of 60–100 mm Hg was appreciable, and a subsequent slow fall to the original levels, or even somewhat below, but never lower than 100–110 mm Hg.

A constriction of the efferent side of the glomerular bed accompanying the spasm of the afferent side can at present neither be admitted nor excluded. Instead, one may

¹ R. A. PHILLIPS, V. P. DOLE, P. B. HAMILTON, K. EMERSON JR., R. M. ARCHIBALD, and D. D. VAN SLYKE, Amer. J. Physiol. 145, 314, (1946).