

tionsfähigkeit des Bindegewebes der Subcutis, Leber, Niere und der Hoden untersucht.

Die Versuche wurden an männlichen Ratten im Gewicht von 100 bis 110 g durchgeführt. Die Nahrung bestand aus vollwertigen Rattenkuchen (Allied Mills Chicago) und Brunnenwasser *ad libitum*. Die Tiere wurden in Metallkäfigen und auf Metallrost bei konstanter Lufttemperatur und relativer Luftfeuchtigkeit gehalten. Den Tieren wurde am ersten Versuchstag unter Ätherrausch und sterilen Kautelen ein steriler Whatman-Papierpressling zu 5 mg entweder beidseits in die Subcutis, unter die Leberkapsel, Nierenkapsel oder die Hoden implantiert. 7 Tage nach Versuchsbeginn wurden entstandene Granulome herauspräpariert und gewogen.

Für die Versuche mit Cortexon wurde das Präparat in ölgiger Lösung bei subkutaner Applikation täglich während 6 Tagen appliziert.

Resultate. Aus Tabelle I ergibt sich mit voller Eindeutigkeit, dass die Mesenchymreaktion in verschiedenen Organen quantitativ deutliche Unterschiede zeigt. Der Stärke nach ist die Reaktion im subkutanen Gewebe und der Niere gleich, deutlich grösser ist die Reaktion in der Leber, fast doppelt so gross diejenige in Testikelgewebe. Diese Ergebnisse zeigen eindeutig, dass auf den gleichen auslösenden Vorgang und unter gleichen Zeitabständen das Mesenchymgewebe verschiedener Organe verschieden stark reagiert. Es wird noch zu untersuchen sein, welche Faktoren, sei es die endogene Wachstumstendenz des Bindegewebes, die Freisetzung wirksamer Stoffe aus dem Gewebe oder die zusätzlich vorhandenen Gewebekomponenten, für diese verschiedenen Reaktionen verantwortlich sind.

Als Beispiele der Beeinflussung der Reaktion der verschiedenen Mesenchymtypen geben wir den Einfluss der Cortexonbehandlung. Es ist bekannt, dass Cortexon steigernd auf die subkutane Granulombildung⁸ wirkt, aus Tabelle II ist ersichtlich, dass das intratestikuläre Granulom ein analoges Verhalten bei gleicher Dosierung zeigt. Bei höheren Dosen wirkt Cortexon hemmend⁸. Intrahepatische und intrarenales Granulom zeigen eine erhebliche Förderung bei kleineren Dosen und eine Hemmung bereits bei solchen Dosen, die auf subkutanen und intratestikuläres Granulom noch steigernd wirken.

Trotzdem eine weitere detaillierte Analyse besonders nach der Richtung des histologischen Bildes dieser Befunde notwendig ist, zeigen sie doch eindeutig, dass bei einer gleichartigen primären Einwirkung eine verschiedene starke Mesenchymreaktion in verschiedenen Organen auftritt und dass die Mesenchymreaktion ausgesprochene Differenzen der Beeinflussbarkeit abhängig vom Orte der Entstehung aufweist. Diese Feststellung bietet grundsätzliche Möglichkeiten zur Differenzierung organgebundener Mesenchymreaktionen.

R. MEIER und P. DESAULLES

Forschungslaboratorium der CIBA Aktiengesellschaft, Basel, Pharmazeutische Abteilung, den 25. Februar 1957.

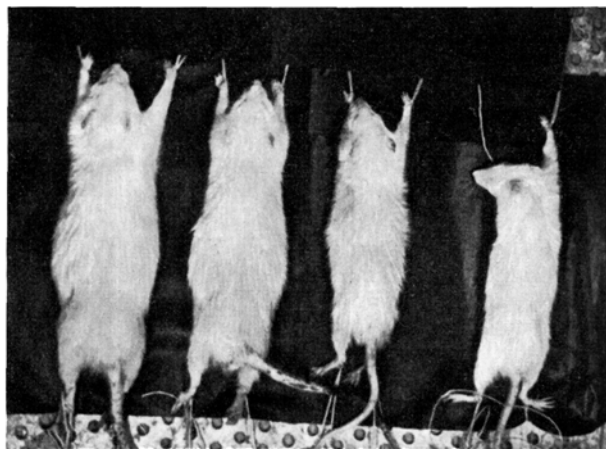
Summary

The weight has been measured of the granuloma produced after implantation of the same foreign body in the kidneys, the testes, the liver and the subcutaneous tissue of male rats. It was found that granulomae in the testes and liver are nearly twice as heavy as in the kidney or in the subcutaneous tissue. Enhancement or inhibition of this reaction by treating the animals with cortexone shows organ-dependant effects on granuloma formation.

⁸ R. MEIER und P. DESAULLES, Riv. Iberica Endocrin. 3, 556 (1956).

Gesteigertes Wachstum bei Ratten nach Leberschädigung durch CCl_4 *

Für Untersuchungen über die Beziehungen zwischen antidiuretischem Hormon (ADH) und Leber wurden Ratten während längerer Zeit nach der Methode von KAUFMANN¹ behandelt. Wie mitgeteilt worden war, entwickelt sich nach 15–17 Injektionen von 0,1 ml CCl_4 in der Leber eine typische, annuläre Zirrhose. Diese Ergebnisse konnten wir in unseren eigenen Versuchen bestätigen und daneben bei den leberkranken Ratten eine ADH-Inaktivierung beobachten².



Die Abbildung zeigt links zwei behandelte Tiere, rechts zwei Kontrolltiere. Die Durchschnittswerte des Körpergewichtes von je zehn Tieren differieren um 40 g.

Eine Gruppe der mit CCl_4 behandelten Ratten wurde nicht weiter ausgewertet. Bei diesen Tieren bemerkten wir nach etwa einem halben Jahr, dass sie sich von den gleichaltrigen desselben Stammes, welche genau gleich gefüttert worden waren, durch ihre aussergewöhnliche Grösse unterschieden. Daraufhin wurde bei einer neuen Gruppe junger, mitten in der Entwicklung stehender Ratten (70–90 g schwer) durch chronische CCl_4 -Gaben eine Leberläsion hervorgerufen. Die Mehrzahl dieser Tiere wurde wiederum wesentlich grösser als die unbehandelten Kontrollen. Nach $\frac{1}{2}$ –1 Jahr war der Unterschied am deutlichsten.

Nach unserer Ansicht ist bei Leberschädigung junger Tiere der Abbau des somatotropen Hormons, das während der Entwicklung gebildet wird, gehemmt. Der so entstehende Hormonüberschuss bzw. andauernd hohe Somatotropin-Spiegel könnte für das gesteigerte Wachstum dieser Tiere verantwortlich sein. Dies würde zugleich die Annahme eines Abbaus von somatotropem Hormon in der Leber bestätigen. Pathophysiologisch wäre eine eventuelle derartige Rolle der Leber bei endokrinen Störungen zu prüfen.

J. HANKISS

I. Klinik für innere Krankheiten, Medizinische Universität Debrecen (Ungarn), den 28. Januar 1957.

Résumé

Si l'on provoque une cirrhose du foie sur des rats blancs par l'injection chronique de CCl_4 , les jeunes, en

* Vorläufige Mitteilung.

¹ G. KAUFMANN, Beitr. Pathol. Anat. 113, 253 (1953).

² J. HANKISS, Z. Vit. Horm. Fermentforsch. (im Druck).

voie de développement, atteignent une plus grande taille. L'auteur suppose que ce phénomène est dû à la prolongation de la durée d'activité de l'hormone somatotrope du foie atteint.

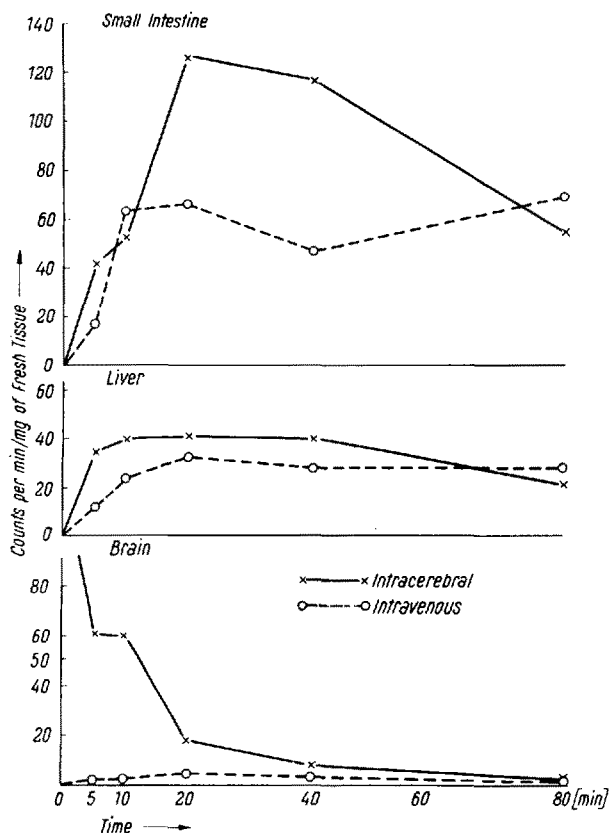
Brain Concentrations of LSD-25 (Delysid) after Intracerebral or Intravenous Administration in Conscious Animals

After intraperitoneal administration of C^{14} labelled LSD to rats, BOYD *et al.*¹ found 48.5–71.2% of the dose in the gastrointestinal tract. LANZ, CERLETTI, and ROTHLIN² showed that the drug disappeared rapidly from the blood and concentrated in the liver. The concentration in the brain also decreased rapidly but was independent of the blood level after equilibrium had been established. In the mouse STOLL *et al.*³ showed that intravenous C^{14} -Delysid underwent chemical alteration and was rapidly excreted via the liver and bile into the small intestine. Similar results were obtained in rats with biliary fistulas. In all cases the concentration of the drug in the brain was extremely small. In view of the profound psychic changes induced by very small doses of Delysid, it is essential to obtain more information to correlate brain concentrations with behavioral changes. We have now undertaken experiments to study the distribution and elimination of LSD in animals, a relatively high brain concentration of LSD being produced by intracerebral injection. We also compared these animals with control animals treated with the drug by the intravenous route. The concentration of the C^{14} -LSD and its metabolites in the brain, liver, and small intestine was followed by activity measurements using the same procedures and counting equipment as previously described by STOLL *et al.*⁴.

The C^{14} -Delysid (25 μ g, 2.73×10^5 c.p.m. per animal) was injected intracerebrally according to the procedure of HALEY and McCORMICK⁵ or intravenously via the caudal vein of white mice, which were decapitated in series of five after 5, 10, 20, 40 and 80 min. The organs of the same group and series were combined, homogenized with water, and aliquots of the suspension were analyzed after freeze-drying. The results presented graphically in the Figure are based on the mean of two determinations.

Changes in behavior of the mice began immediately after intracerebral injection and 3 min after intravenous injection; after that time the effects were indistinguishable in the two groups. The changes included hyperexcitability, sensitivity to sound and touch, piloerection, and a peculiar muscle twitch in the lumbar area accompanied by alternate stamping of all 4 feet. These symptoms were still present at the end of the observation period when the concentration of the drug in the brain had reached its lowest level, independently of the route

of administration. This indicates that the very small amounts of the drug entering the brain after intravenous injection are sufficient to produce similar effects to those caused by the relatively large quantities introduced by intracerebral administration.



Radioactivity of organs after intracerebral and intravenous application of 25 μ g C^{14} -Delysid per animal

The most surprising result of the present experiments is, however, the rapidity with which, after intracerebral injection, the drug leaves the brain, appears in the liver, and is excreted into the intestine (Figure). During the first hour of the experiment the concentration in the liver and the small intestine is even greater after intracerebral than after intravenous injection. Although this last finding cannot be completely explained at the present time, the results show very clearly that contrary to experience with other substances, e.g. adrenaline, the blood-brain barrier is only efficient for the inflow of Delysid from blood into the brain but practically non-existent for the outflow from brain into the blood. A similarly rapid disappearance of LSD from the brain was confirmed in an experiment on 4 cats with FELDBERG-SHERWOOD cannulae⁶. The intraventricular injection of 50 μ g/kg (0.1 ml/kg of a solution containing 5.47×10^5 c.p.m./ml) resulted in a brain concentration of only 8–10% of the injected dose when the cats were sacrificed 10 min after injection. At this time the drug was already beginning to concentrate in the bile.

These experiments provide renewed evidence that only very low brain concentrations of Delysid are required to induce prolonged behavioral changes. The extremely rapid removal of LSD from the brain supports the idea that such changes are due rather to a reaction

¹ E. S. BOYD, E. ROTHLIN, J. F. BONNER, I. H. SLATER, and H. C. HODGE, *J. Pharmacol. exp. Therap.* 113, 6 (1955).

² U. LANZ, A. CERLETTI, and E. ROTHLIN, *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 13, 207 (1955).

³ A. STOLL, E. ROTHLIN, J. RUTSCHMANN, and W. R. SCHALCH, *Exper.* 11, 396 (1955).

⁴ A. STOLL, E. ROTHLIN, J. RUTSCHMANN, and W. R. SCHALCH, *Exper.* 11, 396 (1955). – T. J. HALEY and W. G. McCORMICK, *Brit. J. Pharmacol.* (in press).

⁵ T. J. HALEY and W. G. McCORMICK, *Brit. J. Pharmacol.* (in press).

⁶ W. FELDBERG and S. L. SHERWOOD, *J. Physiol.* 120, 3P (1953)