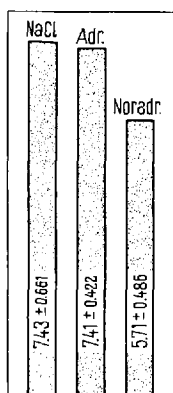


Fertilität reduzierende Wirkung langdauernder Noradrenalinbehandlung

Bekanntlich geht der neurale Stress regelmässig mit einem starken Exzess der Nebennierenmarkhormone (Adrenalin und Noradrenalin) parallel. Im Tierreich besteht überdies ein Parallelismus, einerseits zwischen hoher Fertilität und Adrenalingehalt, andererseits zwischen niedrigerer Fertilität und Noradrenalingehalt der Nebennieren¹. Wie SPENCER schon vor 100 Jahren beobachtete², reproduzieren «ängstliche» Tiere in viel höherem Masse als «nicht ängstliche». Dies könnte mit der bekannten Tatsache im Einklang stehen, dass die Angst erregende, neurale Belastung mit Adrenalinämie und die aggressive Reaktion befördernde Belastung mit Noradrenalinämie parallel gehen^{3,4}. Der neurale Stress fördert im Tierexperiment nicht nur die ACTH- und TTH-Produktion der Hypophyse, sondern auch die Gonadotrophin-Aktivität⁵⁻⁷. Es schien uns daher angebracht, die Wirkung der Nebennierenmarkhormone auf die Fruchtbarkeit zu untersuchen.



Methodik. Männliche und weibliche weisse Ratten wurden 3 Monate lang mit Adrenalin oder Noradrenalin behandelt. Die Tiere bekamen das Nebennierenmarkhormon täglich subkutan in steigenden Dosen von 20 bis 150 µg/kg. Die Flüssigkeitsmenge wurde konstant auf 0,2 ml gehalten. Die Kontrolltiere bekamen in gleicher Menge physiologische NaCl. Nach dreimonatiger Behandlung wurde eine 10tägige Ruheperiode eingeschaltet und nach dieser je ein Rattenmännchen und ein -weibchen nach gleicher Behandlung als Paar abgesondert. Zur Wurfzeit wurde das Weibchen isoliert. Nach Ende der Laktationsperiode wurden die Eltern wieder zusammengebracht,

und die Paarung wurde bis zum Ende der Reproduktionsfähigkeit mehrmals wiederholt. Die Zahl der Abkömmlinge wurde registriert. Bei den filialen Generationen wurde das ganze Verfahren wiederholt, das heisst, die Abkömmlinge bekamen dieselbe Behandlung wie die Eltern; so konnte die Fertilität mehrere Generationen hindurch verfolgt werden. Insgesamt wurden 3 Generationen behandelt und die Resultate zusammengefasst ausgewertet. Die beobachtete Wurfzahl erreichte bei der Adrenalingruppe 27, bei der Noradrenalingruppe 31 und bei der NaCl-Gruppe 24.

Resultate. Wie auch an der Figur ablesbar, hat die Adrenalinbehandlung keinen Effekt auf die Fruchtbarkeit der Ratten. Bei der NaCl-Gruppe ist die Zahl der Abkömmlinge pro Wurf $7,43 \pm 0,661$, bei der Adrenalin-Gruppe $7,41 \pm 0,422$; das heisst, die Fertilität ist praktisch gleich. Die Noradrenalinbehandlung dagegen hat eine stark reduzierende Wirkung auf die Fruchtbarkeit. Die Zahl der Abkömmlinge pro Wurf beträgt in dieser Gruppe nur $5,71 \pm 0,486$, was eine signifikante Differenz gegenüber beiden anderen Gruppen bedeutet ($T = 2,85$; $P < 0,01$). Trotz der relativ niedrigen Wurfzahl – insgesamt 82 Beobachtungen – konnten wir somit feststellen, dass die 3 Monate dauernde Noradrenalinbehandlung eine reduzierende Wirkung auf die Fruchtbarkeit der Ratten ausgeübt hat.

Summary. Albino rats of both sexes were treated with epinephrine and norepinephrine for 3 months, while the control animals received the same quantity of physiological NaCl. At the end of this period, the rats were allowed to multiply freely in each group. The number of litters was recorded in each case. While epinephrine did not alter the litter-rate, norepinephrine decreased it significantly. The effect of neural stress on reproduction and its relation to the adrenomedullar hormones is discussed.

A. SAI-HALÁSZ

Zentral-Institut für Nerven- und Geisteskrankheiten,
Budapest-Lipótmező (Ungarn), 7. September 1964.

- 1 U. S. VON EULER, *Noradrenaline* (C. Thomas, Springfield 1956).
- 2 H. SPENCER, *Die Prinzipien der Biologie*, Bd. II (Deutsch) (Schweizerbart, Stuttgart 1877).
- 3 D. FUNKENSTEIN, S. H. KING und M. DROLETTE, *Psychosom. Med.* 16, 404 (1954).
- 4 F. ELMADJIAN, J. M. HOPE und E. T. LAMSON, *J. clin. Endocrinol.* 17, 608 (1957).
- 5 K. KOVÁCS, A. JAKOBOVITS, M. DÁVID, É. HORVÁTH, D. BARLACH und B. KORPÁSSY, *Kisér. Orvostud.* 8, 126 (1956).
- 6 S. ARVAY und L. BALÁZSY, *Endokrinol.* 37, 276 (1959).
- 7 A. SAI-HALÁSZ, Proc. III. World Congress on Fertility and Sterility (Excerpta Med., Amsterdam 1961).

Corticoid and Salicylate Induction of Gastric Acid Secretion in the Vagotomized Rat

Many observations have been reported which suggest a positive correlation between gastric acid secretion and ulceration. In the case of experimental induction of gastric ulceration by drug administration, this relationship exists for many but not all drugs. Administration of salicylates by various routes has equivocally been described as stimu-

latory¹⁻³, inhibitory^{4,5}, or non-effectual⁶⁻⁸ toward gastric acid secretion in mammals. Steroid derivatives have similarly been described as variable⁹⁻¹², inhibitory^{13,14}, or stimulatory^{15,16} toward eliciting gastric acid secretion, although the latter effect is most often reported. In addition, the ulcerogenic influence of salicylates^{17,18} and corticoids¹⁹⁻²¹ has been established, and these compounds have been shown in our laboratory to be synergistic in this toxic side effect²². Thus, the present investigation

was undertaken to ascertain the influence of gastric, submucosal injection of acetylsalicylic acid and hydrocortisone acetate on hydrochloric acid secretion in the rat.

In this investigation 146 healthy, adult male and female Holtzman rats were studied by the technique of TSUKAMOTO²³, which allows assessment of the direct action of locally-administered, buffered solutions of drugs on gastric acid secretion in anesthetized rats. Hydrocortisone acetate ($1 \cdot 10^{-4}$ – $1 \cdot 10^{-3}$ mg) or acetylsalicylic acid ($1 \cdot 10^{-4}$ – $1 \cdot 10^{-2}$ mg) in buffered (pH 7.3–7.4) Ringer-Locke's solution were injected (0.05 ml) intramurally into the submucosa of the glandular portion of exteriorized, everted stomachs. All rats were fasted 24 h prior to experiments, and were anesthetized with sodium pentobarbital (35 mg/kg, i.p.). All surgical and secretory studies were undertaken at 35–37°C in a surgical incubator. In addition, the influence of bilateral, subdiaphragmatic vagotomy, and of the parasympatholytic agent, atropine, was studied in conjunction with the salicylate or corticoid treatments. Control animals were injected intramurally with Ringer-Locke's solution. In experiments designed to test the pharmacological inhibition of acetylsalicylic acid or hydrocortisone-induced secretion, atropine (0.05 mg/0.5 ml) was injected intramurally at the site of secretion previously induced by acetylsalicylic acid or hydrocortisone. In all animals the latent period from the time of drug injection to the first appearance of gastric acid secretion, and the duration of secretion up to 1 h were determined.

The Table outlines the results obtained on 126 rats which were treated with acetylsalicylic acid, hydrocortisone acetate, or Ringer-Locke's solution (control).

Observations of intact (non-vagotomized) rats indicated that such animals generally (76%) secreted hydrochloric acid spontaneously under fasting conditions, whereas 94% of the bilaterally vagotomized rats did not secrete acid. Thus, under the conditions of the present experiments, accurate evidence of drug induction of gastric acid secretion can be obtained only from vagotomized animals.

It is apparent that submucosal acetylsalicylic acid can induce gastric acid secretion in bilaterally vagotomized rats. Regardless of the dose of acetylsalicylic acid administered, 90% of the vagotomized animals secreted

hydrochloric acid. Although a dose-response trend was not evident in the latent period prior to secretion, a definite dose-response relationship was observed in terms of duration of gastric acid secretion. In vagotomized rats 4, 6, and 7 animals secreted for more than 1 h following treatment with $1 \cdot 10^{-4}$, $1 \cdot 10^{-3}$, and $1 \cdot 10^{-2}$ mg acetylsalicylic acid, respectively. Similarly, in vagotomized rats mean durations of 22.6, 25.8, and 46.2 min for rats secreting less than 1 h were observed following treatments of $1 \cdot 10^{-4}$, $1 \cdot 10^{-3}$, and $1 \cdot 10^{-2}$ mg acetylsalicylic acid, respectively.

Hydrocortisone acetate also stimulated acid secretion in rats. A dose-response relationship was apparent in terms of number of animals stimulated, mean latent

1 E. I. WINKELMAN and W. H. J. SUMMERSKILL, *Gastroenterol.* 40, 56 (1961).
2 L. TH. F. L. STUBBE, *Brit. Med. J.* 2, 1062 (1958).
3 F. PAULS, A. N. WICK, and E. M. MAC KAY, *Science* 107, 19 (1948).
4 J. KATZ, R. L. DRYER, W. D. PAUL, and J. I. ROUTH, *Am. J. Digest. Dis.* 76, 88 (1949).
5 A. LYNCH, H. SHAW, and G. W. MILTON, *Gut* 5, 230 (1964).
6 B. B. CLARK and W. L. ADAMS, *Gastroenterol.* 9, 461 (1947).
7 E. M. SCHNEIDER, *Gastroenterol.* 33, 616 (1957).
8 R. RUBIN, E. W. PELIKAN, and C. J. KENSLE, *New Eng. J. Med.* 261, 1208 (1959).
9 B. I. HIRSCHOWITZ, D. H. P. STREETEN, and H. M. POLLARD, *Clin. Res. Proc.* 3, 131 (1955).
10 J. VAN GEERTRUYPDEN, E. HENROTIN, and M. COLARD, *Acta gastroenter. belg.* 17, 195 (1954).
11 I. L. BONTA, *Arch. int. Pharmacodyn.* 132, 147 (1961).
12 B. B. MARTRYA and S. BANERJEE, *Ind. J. exp. Biol.* 2, 98 (1964).
13 S. BONFILS, J.-P. HARDOUIN, G. ROSSI, C. RICHI, and A. LAMB-LING, *Archs Mal. Appar. dig.* 46, 385 (1957).
14 R. B. WELBOURN and C. F. CODE, *Gastroenterol.* 23, 356 (1953).
15 T. C. PLAINOS and A. J. PHILIPPA, *Gastroenterol.* 35, 183 (1958).
16 T. C. PLAINOS, G. K. NIKITOPULU, and P. K. VUKYDIS, *Gastroenterol.* 43, 448 (1962).
17 E. J. LARSON, *J. Am. vet. Assoc.* 143, 837 (1963).
18 J. J. FISHLER, *Am. J. digest. Dis.* 9, 465 (1964).
19 D. S. KAHN, M. J. PHILLIPS, and S. C. SKORYNA, *Exp. mol. Path.* 2, 481 (1963).
20 A. ROBERT and J. E. NEZAMIS, *Arch. Path.* 77, 407 (1964).
21 J. M. LIPSON, *Ann. Allerg.* 22, 89 (1964).
22 G. H. GASS and C. J. PFEIFFER, *Steroids* 1, 63 (1963).
23 M. TSUKAMOTO, *Gastroenterol.* 47, 572 (1961).

Acid secretory influence of acetylsalicylic acid and hydrocortisone acetate

Treatment (0.05 ml)	Stomach preparation	Number of animals	Number of animals secreting	Mean latent period (min) ± S.E.	Estimated duration (avg., min)
$1 \cdot 10^{-4}$ mg acetylsalicylic acid	V	10 F	9 (90%)	5.4 ± 1.7	22.6 (R: 4)
	N	5 F	5 (100%)	0.9 ± 0.1	34.2 (R: 1)
$1 \cdot 10^{-3}$ mg acetylsalicylic acid	V	10 F	9 (90%)	0.6 ± 0.1	25.8 (R: 6)
	N	5 M	5 (100%)	0.5 ± 0.0	(R: 5)
$1 \cdot 10^{-2}$ mg acetylsalicylic acid	V	10 F	9 (90%)	3.3 ± 1.3	46.2 (R: 7)
	N	5 F	5 (100%)	1.0 ± 0.3	38.1 (R: 3)
$1 \cdot 10^{-4}$ mg hydrocortisone	V	10 $\left\{ \begin{array}{l} 3 \text{ F} \\ 7 \text{ M} \end{array} \right.$	5 (50%)	7.7 ± 2.4	9.7
	N	5 F	4 (80%)	1.9 ± 0.8	25.6 (R: 2)
$5 \cdot 10^{-4}$ mg hydrocortisone	V	10 F	8 (80%)	6.3 ± 1.4	21.7 (R: 2)
	N	5 F	5 (100%)	2.1 ± 0.4	22.5 (R: 1)
$1 \cdot 10^{-3}$ mg hydrocortisone	V	10 F	9 (90%)	4.7 ± 1.0	20.2 (R: 2)
	N	5 F	5 (100%)	1.6 ± 0.8	20.6 (R: 2)
Ringer-Locke solution (control)	V	15 F	1 (6%)	9.5 ± 0.0	6.0
	N	21 F	16 (76%)	1.4 ± 0.2	27.0 (R: 5)

V designates vagotomized rats; N, normally innervated rats; F, female; M, male; R, number of rats secreting over 60 min (not figured in mean); S.E., standard error of mean.

period, and mean duration of secretion. It was observed that 50%, 80%, and 90% of animals treated with $1 \cdot 10^{-4}$, $5 \cdot 10^{-4}$, and $1 \cdot 10^{-3}$ mg hydrocortisone acetate, respectively, secreted gastric hydrochloric acid. Similarly, the lower doses of hydrocortisone acetate induced secretion with less rapidity than the higher doses; mean latent periods prior to the appearance of acid of 7.7, 6.3, and 4.7 min were observed following administration of $1 \cdot 10^{-4}$, $5 \cdot 10^{-4}$, and $1 \cdot 10^{-3}$ mg hydrocortisone acetate, respectively. In addition, the lowest dose of hydrocortisone was less effective in sustaining secretion of gastric acid. In terms of percentage of rats stimulated, mean durations, and mean latent periods, it was thus evident that hydrocortisone acetate was less potent than acetylsalicylic acid at comparable doses.

In order to ascertain the effects of a pharmacologic inhibitor on the secretion described above, atropine was injected at the site of stimulation caused by acetylsalicylic acid or hydrocortisone. Ten vagotomized rats were treated with $1 \cdot 10^{-2}$ mg acetylsalicylic acid, and ten with $1 \cdot 10^{-3}$ mg hydrocortisone acetate. Following this stimulation secretion was observed in all cases, and atropine was then injected at the site of secretion. Atropine inhibited hydrochloric acid secretion in all cases regardless of the stimulant employed.

The induction of hydrochloric acid secretion by submucosal acetylsalicylic acid and hydrocortisone acetate in vagotomized rats parallels the stimulatory effect of caffeine previously reported by us²⁴, and suggests direct stimulation of the parietal cells and/or stimulation of the internal myenteric and submucous plexuses. Since this secretion was inhibited by atropine, it appears that both hydrocortisone and acetylsalicylic acid stimulated gastric acid secretion primarily via the internal neural plexuses in these experiments. Other mechanisms, including endo-

crine and central neural pathways, may contribute to the stimulatory influences of these compounds in the normal, unanesthetized animal. The observation that intact (non-vagotomized) rats secreted acid during fasting conditions independent of drug administration concurs with the reports of other investigators²⁵⁻²⁹.

Zusammenfassung. An der narkotisierten Ratte wurde bei submuköser Anwendung der Einfluss von acetylsalicylischer Säure und Hydrokortisonacetat auf die Sekretion von Salzsäure in normalen und vagotomierten Tieren untersucht. Beide Stoffe hatten bei allen Tieren eine anregende Wirkung auf die Absonderung von Magensäure, die durch lokale Anwendung von Atropin gehemmt werden konnte. Es scheint wahrscheinlich, dass der ulcerogene Effekt von Salicylaten und Kortizoiden zumindest teilweise auf die direkte Stimulation des intramuralen Nervenplexus zurückzuführen ist.

G. H. GASS and C. J. PFEIFFER

Department of Physiology, Southern Illinois University, Carbondale (Illinois) and Biotechnology Division, NASA, Ames Research Center, Moffett Field (California USA), November 30, 1964.

²⁴ C. J. PFEIFFER and G. H. GASS, *Fed. Proc.* 22, 285 (1963).

²⁵ H. M. F. FRIEDMAN, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 54, 42 (1943).

²⁶ S. A. KOMAROV, H. SHAY, M. RAYPORT, and S. S. FELS, *Gastroenterol.* 3, 406 (1944).

²⁷ D. E. DONALD and C. F. CODE, *Gastroenterol.* 20, 298 (1952).

²⁸ This investigation was supported by a PHS research grant, No. A-5560, from the Division of Pharmacology and Experimental Therapeutics, N.I.H. (USA).

Corrélations électriques auriculo-ventriculaires dans le cœur ouvert en suspension de Grenouille¹

Il a été montré que, sans perfusion aucune, simplement imbibé de solution physiologique, le cœur entièrement ouvert de différents Poikilothermes peut se contracter pendant plusieurs heures en suspension dans l'air à la température du laboratoire²⁻⁴, ce qui a permis notamment d'étudier son électrocardiogramme global dans un grand nombre de dérivations dont des dérivations transparietales^{3,4}. Or si on utilise en guise d'électrodes les crochets de fixation du cœur à l'extensomètre², en travaillant avec le cœur de *Rana esculenta* ouvert sagittalement par la face ventrale selon⁵, on peut dériver simultanément l'électroauriculogramme et l'électro-ventriculogramme transverses et examiner la chronologie des différents éléments des trains ondulatoires. Les Figures 1, 2, 3 et 4 montrent les tracés obtenus le plus fréquemment en dérivations latitudinales bipolaires de contact qui se sont révélées les plus intéressantes (oscilloscope «Tektronix» 502 A à 2 canaux), la préparation étant fixée par 6 crochets de platine attendant d'une part à 6 fils de nylon auxquels sont fixés 6 poids de 1 g et d'autre part à 6 fils de platine n'intervenant pas dans la tension mécanique mais servant de conducteurs.

On note que les événements auriculaires du complexe R se répercutent «en direct» sur le tracé ventriculaire et que,

réciroquement, les complexes R ventriculaires se répercutent – mais apparemment inversés – sur le tracé auriculaire.

Que le cœur soit plongé non pas dans un volume conducteur mais dans un milieu quasi-diélectrique fait que la dissipation des trains de potentiels s'effectue dans la masse myocardique elle-même, mais on ne saurait pour l'instant en conclure qu'il s'agit, dans le cas de la «projection R_V» sur le tracé auriculaire, d'une propagation rétrograde; on peut considérer que le complexe ondulatoire R ventriculaire est «vu» par les électrodes auriculaires et inversement.

Or dans une telle préparation cardiaque trophiquement et électriquement isolée, il faut noter que le cœur fonctionne en utilisant ses réserves et que l'ambiance ionique nécessaire à son énergétique électro-mécanique n'est labile qu'en ce qui concerne l'eau et le bicarbonate, les ions Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ et Cl⁻ n'étant pas fungibles; en effet l'évaporation de l'eau d'imbibition particulièrement n'est pas négligeable et il convient de temps en temps de réhumecter

¹ Travail réalisé sous contrat de la Délégation générale à la Recherche scientifique et technique (Convention 63-FR-071).

² B. RYBAK, *C. R. Acad. Sci.* 250, 3391 (1960).

³ B. RYBAK et J. J. BÉCHET, *Pathol. Biol.* 9, 1861 (1961).

⁴ B. RYBAK et J. J. BÉCHET, *Pathol. Biol.* 9, 2035 (1961).

⁵ B. RYBAK et H. CORTOT, *C. r. Soc. Biol.* 151, 574 (1957).