

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 investigators²⁵⁻²⁸.

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, Moffet 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 transpariétales^{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).

la préparation avec quelques gouttes de solution physiologique, de sorte que la salinité augmente à la longue au contact de la masse cardiaque sans que cessent pourtant les contractions. Quoi qu'il en soit pour l'instant de ce point, il a paru indispensable d'examiner si les phénomènes électriques notés ci-dessus se retrouvaient lorsque le cœur était placé en suspension dans l'air dans une enceinte close constituant une chambre humide par une humidification d'ambiance assurée par quelques gouttes d'eau ou de solution de Ringer placée dans le fond de l'enceinte. Pour cela a été mise en œuvre une cellule de 5,7 ml du type utilisé précédemment pour la mesure polarographique de la respiration du cœur ouvert de Grenouille immergé dans la solution de Ringer⁶ (Figure 5);

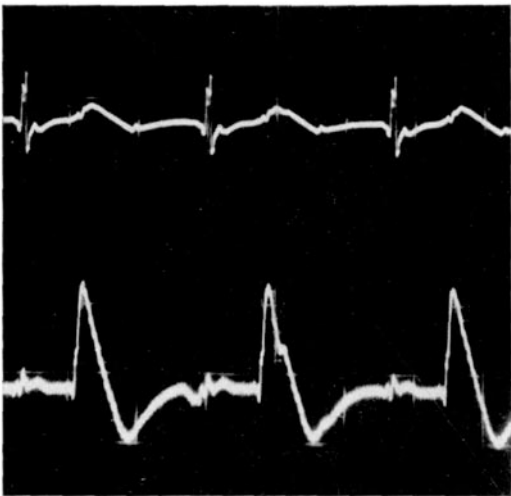


Fig. 1. Vitesse de balayage = 1 cm/2s. Tracé supérieur (oreillettes) = 2 mV/cm. Tracé inférieur (ventricule) = 1 mV/cm.



Fig. 2. Vitesse de balayage = 1 cm/s. Tracé supérieur (oreillettes) = 1 mV/cm. Tracé inférieur (ventricule) = 1 mV/cm.

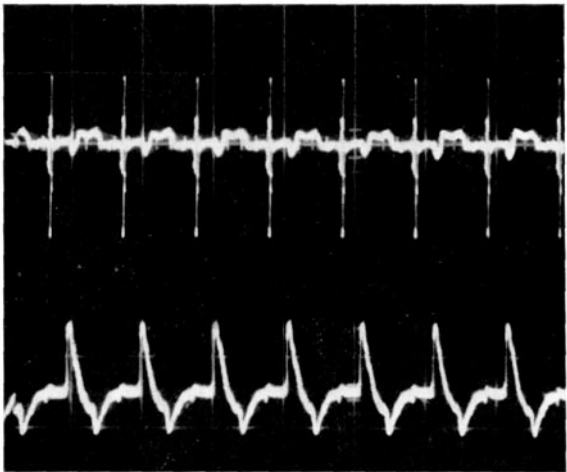


Fig. 3. Vitesse de balayage = 1 cm/s. Tracé supérieur (oreillettes) = 2 mV/cm. Tracé inférieur (ventricule) = 1 mV/cm.

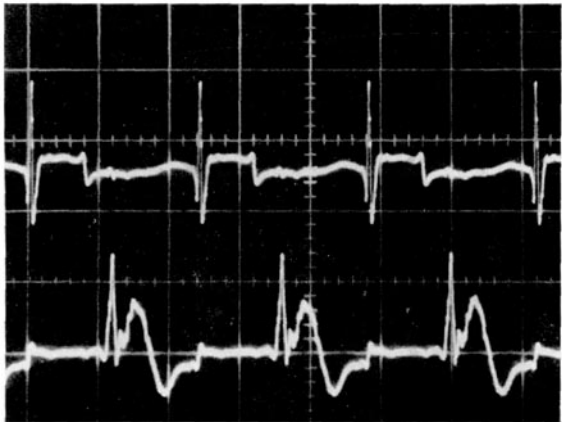


Fig. 4. Vitesse de balayage = 1 cm/0,5 s. Tracé supérieur (oreillettes) = 2 mV/cm. Tracé inférieur (ventricule) = 1 mV/cm.

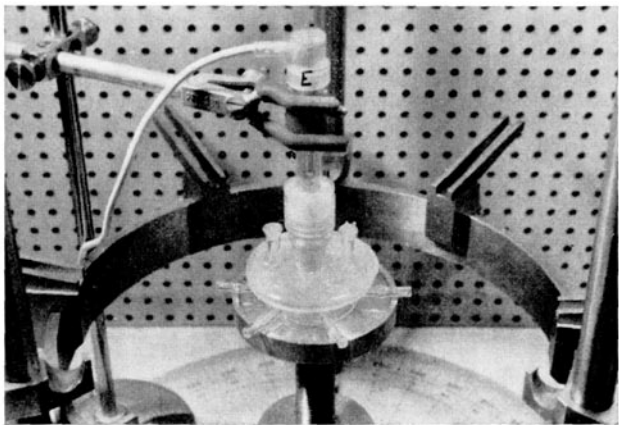
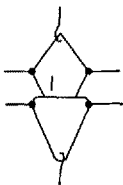


Fig. 5

NB, 1° Toutes les dérivations selon
2° Le côté d'un carré de l'échelle vaut 1 cm.



⁶ H. FABEL, D. W. LÜBBERS et B. RYBAK, Bull. Soc. Chim. biol. 46, 811 (1964).

les conducteurs de platine sont alors passés coaxialement avec les fils de nylon de traction par des joints glissants de mercure placés dans les 6 tubes latéraux. Dans ces conditions les mêmes phénomènes d'interceptions réciproques des complexes R_A et R_V par les électrodes ont été retrouvés.

Par ailleurs cette cellule permettant la polarographie d'oxygène, il a paru intéressant d'examiner le comportement respiratoire du cœur ouvert de Grenouille en suspension dans l'air. Le montage comprend un appareil de mesure constitué par un nano-ampèremètre Siemens et un galvanomètre PHD8 Sefram couplé à un suiveur de spot «Photodyne» PHD8 Sefram; l'électrode (E, Figure 5) est le modèle à fil de platine de 15μ de diamètre à membrane de Teflon de 25μ d'épaisseur qui a été utilisé précédemment⁷. Qu'il y ait ou non agitation de l'ambiance par un tourniquet magnétique, on ne peut noter de diminution de la pO_2 . On peut attribuer ce fait à l'insuffisante sensibilité du dispositif de détection, cependant le montage est sensible à $0,04 \mu l$ d'oxygène en solution de Ringer⁸, de sorte qu'il faut penser qu'à l'air le tissu cardiaque, quoique offrant ici une surface maximum, ne pourrait plus capter facilement l'oxygène en phase gazeuse (par suite peut-être de la rétention interfaciale de CO_2 par des tampons tissulaires); autrement dit le métabolisme du

cœur de Grenouille serait alors principalement - si ce n'est exclusivement - anaérobie, fait qui viendrait à l'appui des résultats^{8,9}, montrant que ce cœur peut fonctionner électro-mécaniquement en tant qu'aérobie facultatif.

Summary. (1) When in air, a quasi-dielectric medium, the frog's heart, opened in extension, emits auricular potentials which are detected on the ventricular track and conversely. (2) Polarographic tests for pO_2 changes in such a preparation, enclosed in a special moist box, show no variations; predominant anaerobiosis in heart or size of the box has to be considered.

B. RYBAK

Service de Zoophysologie, Faculté des Sciences, Caen (France), le 3 juin 1964.

⁷ Je remercie mon collègue le Professeur LÖBBERS qui m'a fait l'amitié de m'offrir cette électrode.

⁸ A. J. CLARK, M. G. EGLETON, P. EGLETON, R. GADDIE et C. P. STEWART, *The Metabolism of the Frog's Heart* (Oliver & Boyd Publ., Edinburgh 1938).

⁹ B. RYBAK et J. TRÉPEAU, C. r. Soc. Biol. 151, 101 (1956).

Strukturelle und funktionelle Veränderungen am menschlichen Ovar unter Einwirkung hormonaler Antikonzeptiva

PINCUS et al.¹ entdeckten schon im Jahre 1955, dass gewisse oral wirksame Gestagene bei der Ratte zu einer Ovulationshemmung führen. Die gleichen Progestativa, kombiniert mit einem Östrogen, erwiesen sich in der Folge auch bei der Frau als absolut sichere Antikonzeptiva, wenn sie vom 5. bis 24. Cyclustag regelmässig eingenommen werden². In Analogie zum Tierversuch wurde angenommen, dass bei der Frau die antikonzeptionelle Wirkung ebenfalls auf eine Ovulationshemmung zurückzuführen sei³. Die Beobachtung, dass ein Ansteigen der Pregnandiolexkretion in der zweiten Hälfte des Behandlungscyclus ausbleibt, wurde in diesem Sinne gedeutet⁴. Auch das Fehlen des für den normalen Cyclus typischen Anstiegs der Östrogenausscheidung um die Cyclusmitte sprach für einen anovulatorischen Zustand⁴. Die gefundenen Werte entsprechen während des ganzen Behandlungscyclus der Östrogenausscheidung von Frauen nach der Menopause. Gleichzeitig beobachtete ROCK⁵ anhand von Biopsien, dass diese Steroidkombinationen beim Menschen zu Endometriumsveränderungen führen, die ungünstige Bedingungen für eine Nidation des Eies schaffen. Den Mechanismus der Ovulationshemmung glaubte man entdeckt zu haben, als bei diesen Frauen eine verminderte Gonadotropinsekretion festgestellt wurde^{3,6,7}. Man nahm deshalb an, dass die Bremsung der Gonadotropinproduktion für die beschriebenen endokrinen und morphologischen Veränderungen im wesentlichen verantwortlich sei.

Später zeigte sich jedoch bei Versuchen mit Ortho-Novum (10 mg Norethisteron + 0,06 mg Mestranol), dass diese Hemmwirkung auf den Hypophysenvorderlappen oft nicht sehr ausgesprochen ist⁸. Sie lässt sich bereits

nach sechs Lyndiol-Behandlungscyclen in einem Viertel der Fälle nicht mehr nachweisen, wie einer von uns 1964 zusammen mit KELLER⁹ zeigen konnte. Es schien uns deshalb wahrscheinlich, dass es unter Einnahme von Lyndiol, einer antikonzeptionell absolut sicher wirkenden Gestagen-Östrogenkombination, noch häufiger als unter Enovid zu einer Gelbkörperbildung kommt. Dieser oft vorhandene Wiederanstieg der Gonadotropinausscheidung erlaubt wohl den Schluss, dass innerhalb relativ kurzer Zeit eine weitgehende Adaptation des Hypophysenvorderlappens an die neue endokrine Stoffwechsellage stattfinden kann. Die von LUNENFELD¹⁰ geäußerte Meinung, dass eine direkte Beeinflussung der Ovarien

¹ G. PINCUS und A. P. MERRILL, in C. A. VILLEE, *Control of Ovulation* (Pergamon Press, New York, Oxford, London, Paris 1961), p. 37. - R. L. HOLMES und A. M. MANDL, *Lancet* 1962 i, 1174.

² G. PINCUS, J. ROCK und C.-R. GARCIA, Rep. Proc. 6th Int. Conference on Planned Parenthood (Int. Planned Parenthood Fed., London 1959), p. 216.

³ J. A. LORRAINE und E. T. BELL, *Lancet* 1963 ii, 902.

⁴ R. P. SHEARMAN, *Lancet* 1963 i, 197.

⁵ J. ROCK, C.-R. GARCIA und G. PINCUS, Recent Progr. Hormone Res. 13, 323 (1957). - J. NEVINNY-STICKEL, *Int. J. Fertil.* 9, 57 (1964).

⁶ R. BUCHHOLZ, L. NÖCKE und W. NÖCKE, Geburtsh. Frauenheilk. 22, 923 (1962). - R. KAISER, Dtsch. med. Wschr. 88, 2325 (1962). - G. PINCUS, Proc. Symp. on 19-Nor Progestational Steroids (Searle Research Laboratories, Chicago 1957), p. 105. - F. J. SAUNDERS und V. A. DRILL, Ann. N.Y. Acad. Sci. 71, 516 (1958). - L. MARTIN und K. CUNNINGHAM, J. clin. Endocrin. 20, 529 (1960).

⁷ W. O. NELSON und D. J. PATANELLI, Acta endocrin., Kbh. 20, Suppl. 57, 905 (1960).

⁸ J. GOLDZIEHER, Symp. Am. med. Ass., Upjohn-Symposium (1963).

⁹ H. ERB und M. KELLER, Gynaecologia 158, 1 (1964).

¹⁰ B. LUNENFELD, *Int. J. Fertil.* 9, 167 (1964). - J. A. LORRAINE, *Int. J. Fertil.* 9, 155 (1964).