

tested in rats with electrolytic lesions in the median eminence. The animals were used 15 days after the lesions, and only when they had daily water intake of 100 ml or more. In such animals it is supposed that the neural connections to the hypophysis were cut and any change in pituitary MSH content is by a direct action on the gland. The injection of the incubate of PVN with oxytocin resulted in a decrease in pituitary MSH content of 54.3% (46.1–61.3) (95% limits) (mean of 4 rats), while the same incubate heated prior to the incubation induced a decrease of 5.2% (+6.2–15.3) (mean of 4 rats) indicating that the agent formed by the incubation acts directly on the pituitary to induce the release of MSH.

From this and previous papers^{4,5} it can be inferred that peptidases present in the hypothalamus are capable of acting on neurohypophysial hormones, giving rise to

products which effect pituitary MSH secretion. Preliminary studies show that the activity of the enzymes that form MSH-releasing and the MSH-inhibiting agents vary under different experimental conditions, together with simultaneous changes in the content of these agents in the hypothalamus, suggesting that both enzymes may be involved in the hypothalamic mechanisms that normally control the secretion of MSH^{9,10}.

Résumé. La fraction mitochondriale d'extraits du noyau paraventriculaire du rat incubée avec de l'oxytocine produit la formation d'un agent capable de libérer MSH de l'hypophyse. Les résultats suggèrent que la formation de l'agent qui libère la MSH hypophysaire résulte de la dégradation enzymatique des hormones neurohypophysaires.

M. E. CELIS and S. TALEISNIK

Table II. Decrease of pituitary MSH content after the injection of the incubate of subcellular fractions from PVN extracts with oxytocin

Subcellular fraction incubated with oxytocin	Decrease of pituitary MSH content/% of control; mean (95% limits)
Nucleus	5.4 (15.9–+6.4)
Mitochondrias	45.2 (51.9–37.8)
Microsomes	4.5 17.8–+10.7)
Supernatant	1.4 (11.7–+10.4)

Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra, Casilla de Correo 389, Córdoba (Argentina), 9 June 1971.

⁹ This work was supported by the Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas of Argentina.

¹⁰ Synthetic oxytocin and LVP was kindly provided by Sandoz A.G. Basel.

Neuronenaktivität hypothalamischer Kerngebiete von Kaninchen nach intraventrikulärer Applikation von Vasopressin und Oxytocin¹

Das Vorkommen antidiuretisch und oxytocisch wirksamer Substanzen in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) von Säugetieren^{2–5} sowie die Beeinflussung des zentralen und peripheren Nervensystems durch i.v., i.m. und intracisternal appliziertes Vasopressin und Oxytocin^{6–13} lassen einen direkten Zusammenhang zwischen dem Vorkommen und einer unmittelbaren Einwirkung dieser Substanzen vom Ventrikelraum aus auf ventrikelnahen Hirnstrukturen als möglich erscheinen. Zur Klärung dieses Problems wurde die Wirkung intraventrikulär verabreichten Oxytocins und Vasopressins auf das Impulsfrequenzverhalten ventrikelnaher Kerngebiete untersucht.

Über stereotaktisch implantierte Stahlemimikroelektroden wurde die Impulsaktivität des Nucleus paraventricularis (PV) und des N. supraopticus (SO) narkotisierter Kaninchen abgegriffen und die Anzahl der Spikes/min automatisch gezählt und registriert. Die Wirkung von synthetischem Liquor nach MERLIS¹⁴, synthetischem Oxytocin (Richter – Budapest) und Lysin-8-Vasopressin (Sandoz – Basel), in synthetischem Liquor gelöst, wurde nach Injektion von jeweils 0,1 ml über eine im rechten Seitenventrikel befindliche Spezialkanüle über einen Zeitraum von 60 min verfolgt. Um die infolge biologischer Variabilität schwankenden Absolutwerte der einzelnen Versuchstiere miteinander vergleichen zu können, wurden die nach Wirkstoffgabe eintretenden Veränderungen in Prozent zur Ausgangslage angegeben. Die Ergebnisse stützen sich auf 123 Versuche an 35 Tieren. Ihre statistische Absicherung erfolgte nach Mittelwertbildung und Berechnung des mittleren Fehlers des Mittelwertes durch den FISHER-Test.

Vasopressin (100 µE) steigert die Impulsfrequenz der Neuronen im Bereich des PV und SO. Obwohl der Effekt

der Impulsfrequenzerhöhung in den beiden Kerngebieten quantitativ gleichartig ist (SO: PV = 132:129), scheint ein qualitativer Unterschied hinsichtlich der Reaktionszeit zu bestehen. Der PV reagiert früher und intensiver (bis zur 30. min) als der SO, bei dem die Phase stärkster Aktivierung erst nach der 30. min auftritt. Im Verlaufe von 60 min nähert sich die Impulsfrequenz wieder weitgehend der Ausgangslage (Figur 1a).

Oxytocin (3000 µE) führt unmittelbar nach intraventrikulärer Applikation zu einer Abnahme der Impulsfrequenz in beiden Kerngebieten. Die Abnahme ist jedoch

¹ Diese Arbeit wurde mit Mitteln des Ministeriums für Wissenschaft und Technik der DDR durchgeführt.

² H. HELLER, *Zirkumventrikuläre Organe und Liquor* (VEB Gustav Fischer-Verlag, Jena 1969).

³ H. HELLER, S. H. HASAN und A. Q. SAIFI, *J. Endocr.* 41, 273 (1968).

⁴ H. UNGER, *Zirkumventrikuläre Organe und Liquor* (VEB Gustav Fischer-Verlag, Jena 1969).

⁵ H. UNGER und H. SCHWARZBERG, *Acta biol. med. germ.* 25, 267 (1970).

⁶ B. A. CROSS und R. G. DYER, *J. Physiol.* 203, 70 (1969).

⁷ R. E. J. DYBALL und K. KOIZUMI, *J. Physiol.* 201, 711 (1969).

⁸ W. SCHÄKER, F. KLINGBERG, G. STERBA und L. PICKENHAIN, *Pflügers Arch.* 288, 322 (1966).

⁹ H. SCHWARZBERG und H. UNGER, *Acta biol. med. germ.* 17, 395 (1966).

¹⁰ H. SCHWARZBERG, *Acta biol. med. germ.* 21, 23 (1968).

¹¹ H. SCHWARZBERG und H. UNGER, *Acta biol. med. germ.* 24, 507 (1970).

¹² H. UNGER, *Acta biol. med. germ.* 17, 160 (1966).

¹³ H. UNGER, *Zool. Anz. Suppl.* 29, 480 (1966).

¹⁴ K. FLEISCHHAUER, *Z. Zellforsch.* 62, 639 (1964).

unterschiedlich. Während der PV bereits nach 15 min mit einer Frequenzsenkung von ca. 60% reagiert, zeigt sich der SO nur wenig, jedoch gegenüber dem Effekt der wirkstofffreien Kontrolllösung mit $p < 0.001$ höchst

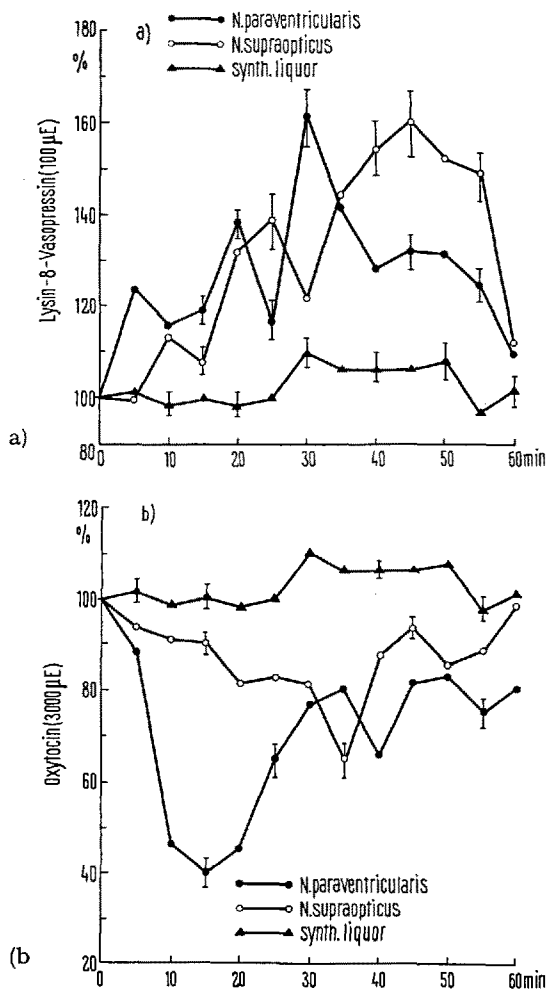
signifikant, beeinflusst. Die Frequenzminderung beträgt ca. 10–15%. Der grösste Hemmeffekt tritt beim SO erst nach ca. 30 min ein, um dann im weiteren Versuchsverlauf wieder dem Ausgangswert entgegenzustreben. Die Impulsfrequenz bleibt aber in beiden Kerngebieten nach 60 min erniedrigt (Figur 1b). Injektionen von synthetischem Liquor verändern die Impulsfrequenz beider Kerngebiete nur unbedeutend (Figuren 1a und b.)

Ähnlich wie bei i.m. und i.v. Injektionen kann durch intraventrikulär appliziertes Oxytocin und Vasopressin die Impulsfrequenz ventrikelnaher Kerngebiete gegensätzlich beeinflusst werden. Oxytocin erniedrigt, Vasopressin erhöht in der verwendeten Dosis die Impulsaktivität. Dabei ist das schnellere und stärkere Ansprechen des N. paraventricularis gegenüber dem vom Ventrikelraum weiter entfernt liegenden N. supraopticus besonders auffällig. Im Gegensatz zu uns fanden andere Autoren⁵ nach intravenöser Oxytocin-Injektion (0,5 E/ml Syntocinon – Sandoz) eine Erhöhung der Impulsfrequenz hypothalamischer Neuronen wacher Ratten um ca. 30%. Die bestehenden Differenzen könnten ihre Ursache in der Art der Applikation und/oder in der zur Anwendung gebrachten Konzentration der Substanzen haben. Es ist auch nicht auszuschliessen, dass die Wirkung über den Liquor nach anderen Gesetzmässigkeiten verläuft als vom Blut aus. Ausserdem kann man nicht ausschliessen, dass nicht nur die Neuronen verschiedener Bereiche unterschiedlich reagieren, sondern auch die Neuronen eines Kerngebietes. Und schliesslich ist damit zu rechnen, dass sich wache Tiere anders verhalten als narkotisierte.

Summary. Intraventricularly applied vasopressin increased, and oxytocin decreased, the impulse activity of neurones in the paraventricular and supraoptic nuclei. We found a shorter reaction time for the paraventricular nucleus in comparison with the supraoptic nucleus.

H. SCHULZ, H. UNGER,
H. SCHWARZBERG, G. POMMICH
und R. STOLZE¹⁵

*Institut für Physiologie der Medizinischen Akademie
Magdeburg, DDR-301 Magdeburg (Deutsche Demokratische
Republik), 7. Juni 1971.*



Die Wirkung von intraventrikulär appliziertem Lysin-8-Vasopressin und Oxytocin auf die Impulsaktivität des Nucleus paraventricularis und Nucleus supraopticus. a) Lysin-8-Vasopressin. b) Oxytocin.

¹⁵ Die Autoren danken Frau E. MÜLLER und Frl. H. PAPAJEWSKI für gewissenhafte technische Assistenz.

Der Oxytotingehalt im Liquor cerebrospinalis wacher Kaninchen nach elektrischer Stimulation liquorraumnaher Kerngebiete¹

Stimulationen verschiedenster Hirnbezirke beeinflussen die Ausschüttungsvorgänge von Vasopressin und Oxytocin ins Blut²⁻⁵. Auf Grund der histologisch nachweisbaren Hydrencephalokrinie sind bei gleicher Versuchsdurchführung auch Veränderungen in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) zu erwarten. Erste Bestätigungen dieser Vermutung lieferten die Neurohormonbestimmungen im Liquor nach elektrischer Vagusreizung⁶ und Elektroschock des Gesamthirns^{7, 8}.

Wir berichten über Veränderungen des Vasopressin- und Oxytotingehaltes in der CSF nach gezielter elektri-

scher Stimulation des Nucleus paraventricularis (PV) und des Nucleus supraopticus (SO).

In 15 Kaninchen beiderlei Geschlechts wurden stereotaktisch Stahlelektrodenpaare (Spitzenabstand 1 mm) in die Bereiche des SO und des PV eingesetzt und dort bis zu einem Jahr und länger belassen. Über diese Elektroden erfolgte am wachen, freibeweglichen Tier eine elektrische Stimulation mit Rechteckimpulsen (50 Hz, Einzelimpulsdauer 5 msec, 2–5 V, Stimulationszeit 15 min). Nach der Stimulation wurde die CSF durch Cisternalpunktion unter Lokalanästhesie entnommen. Die Bestimmung der