

# Übersichten

## Neue Erkenntnisse zur Ausschüttung und Wirkung von Vasopressin und Oxytocin\*

W. A. Scherbaum

Medizinische Universität-Poliklinik, Abteilung Innere Medizin V (komm. Direktor: Prof. Dr. M. Eggstein), Tübingen

Neuere Erkenntnisse über die Struktur, Ausschüttung und biologischen Wirkungen von Vasopressin haben zu klinischen Anwendungen geführt, die weit über den anti-diuretischen Haupteffekt des Hormons hinausgehen. Außer beim zentralen Diabetes insipidus wird die Substanz jetzt auch in der Gastroenterologie, Traumatologie, Anästhesiologie, Hämatologie, Psychiatrie und Geriatrie erfolgreich eingesetzt. Eine Erweiterung unserer Kenntnisse von den Wirkungen des Oxytocins läßt in Zukunft auch eine klinische Anwendung dieses Hormons erwarten.

Die Erforschung des hypothalamo-neurohypophysären Systems war bisher wegweisend für ein neues Verständnis der Physiologie endokriner Steuermechanismen, und die Entwicklung der Neuroendokrinologie ist eng mit den Untersuchungen über Struktur, Ausschüttung und biologische Wirkungen von Vasopressin und Oxytocin verbunden. Die wichtigsten Prinzipien neuroendokriner Leistungen mit ihren Verbindungen zwischen Psyche, Neurologie und Endokrinologie sowie deren Verflechtungen mit Funktionen des autonomen Nervensystems wurden an anderer Stelle dargestellt (42). Hier sollen einige moderne Aspekte der Vasopressin- und Oxytocin-Forschung herausgegriffen und im Zusammenhang mit ihrer Bedeutung für die Klinik besprochen werden.

### Morphologische Anatomie des hypothalamo-neurohypophysären Systems

Scharrer vermutete 1928 (40) aufgrund morphologischer Untersuchungen am Hypothalamus, daß bestimmte Nervenzellen eine sekretorische Funktion haben könnten, und er zeigte später, daß das biologisch aktive antidiuretische Hormon des Hypophysenhinterlappens im Hypothalamus gebildet wird. Durch Injektion von Farbstoffen in den Hypothalamus gelingt es heute, die langen neurosekretorischen Bahnen bis zur Hypophyse darzustellen (Abbildung 1). Die zugehörigen Kerngebiete in den paarigen Nuclei supraoptici und paraventriculares des

Hypothalamus können schon mit einfachen Färbemethoden aufgrund der Größe der Zellen mit ihrem großen Zellkern und deutlich sichtbaren Nucleolus erkannt werden (Abbildung 2). Mit Hilfe spezifischer Antiseren können Vasopressin- und Oxytocin-Zellen immunzytochemisch unterschieden werden.

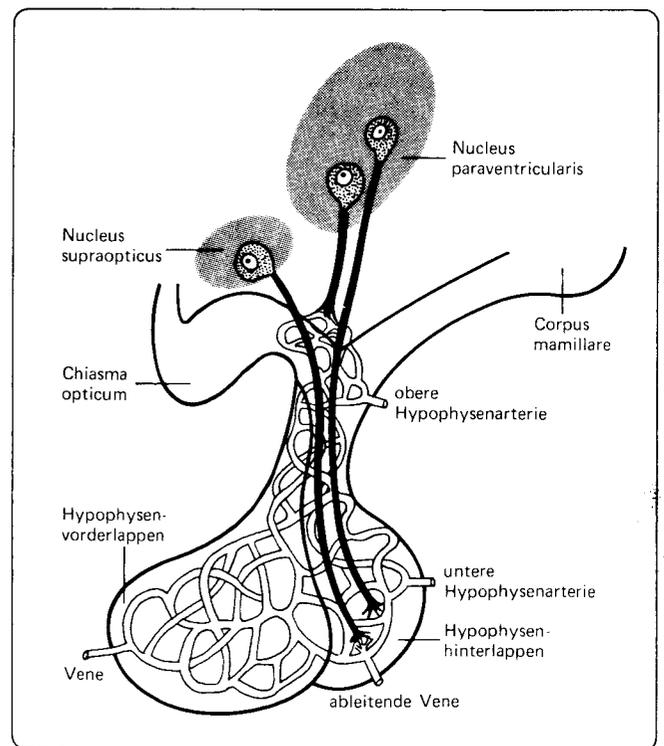


Abb. 1. Schematische Darstellung der neurohypophysären Verbindungswege. Die Kerne der vasopressin- und oxytocin-produzierenden Zellen liegen im supraoptischen und paraventriculären Nucleus des Hypothalamus. Lange neurohypophysäre Axone ziehen von beiden Nuclei zum Hypophysenhinterlappen, wo die Hormone auf entsprechende Reize hin in die periphere Blutbahn ausgeschüttet werden. Kurze Neurone ziehen vom paraventriculären Nucleus zur Eminentia mediana, die über das Pfortadersystem der Hypophyse Anschluß zur Körperperipherie hat.

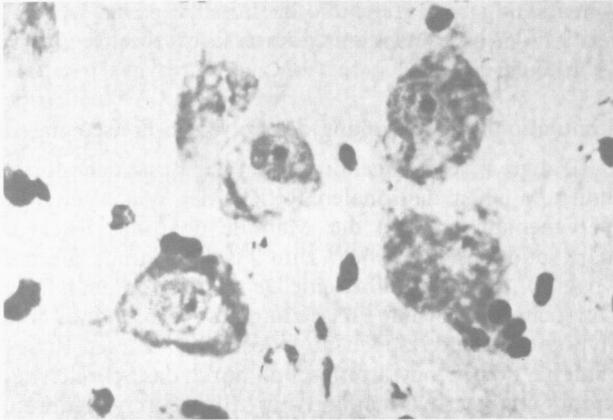


Abb. 2. Kryostatschnitt durch den Hypothalamus in der Ebene des supraoptischen Nucleus. Die neurosekretorischen Oxytocin- und Vasopressin-Zellen können schon aufgrund ihrer auffallenden Größe mit ihrem großen Zellkern und deutlichen Nucleolus von den umgebenden Hirnzellen unterschieden werden. Giemsa, 260fach.

Ein Teil der vasopressin- und oxytocin-produzierenden Neurone aus dem paraventriculären Nucleus zieht nicht zum Hypophysenhinterlappen, sondern an die Zona externa der Eminentia mediana an der Basis des Hypothalamus (15, 46, 61), wo auch andere peptiderge Neurone des Hypothalamus endigen. Dort werden die Hormone in die fenestrierten Kapillaren aufgenommen und haben dann sowohl Zugang zum Pfortaderkreislauf der Hypophyse als auch zur peripheren Blutbahn. Diese Verbindung der Vasopressin-Zellen erklärt, warum es nach einer Hypophysenstieldurchtrennung im allgemeinen nicht zu einem permanenten Vasopressinmangel mit Diabetes insipidus kommt. Die kurzen Bahnen sind vor der aufsteigenden Degeneration geschützt, wenn die Eminentia mediana unbeschädigt bleibt.

#### Extrahypothalamische Verbindungswege und extrahypothalamischer Nachweis von Vasopressin- und Oxytocin-Zellen

Vasopressin-sezernierende Zellen sind nicht nur im Hypothalamus, sondern in geringer Zahl auch in anderen Hirnarealen, zum Beispiel in der Substantia nigra, im Globus pallidus und im Locus coeruleus sowie im dorsalen Vagus Kern und in der Medulla, nachweisbar (10, 30, 47). Oxytocin-sezernierende Zellen sind besonders in der Medulla in großer Zahl vorhanden. Außerdem sind sowohl Oxytocin als auch Vasopressin in Extrakten menschlicher Ovarien radioimmunologisch nachgewiesen worden (53). Die Konzentration beider Hormone im Ovar ist so hoch, daß sie nicht durch zirkulierendes Oxytocin oder Vasopressin erklärt werden kann; es muß daher angenommen werden, daß entweder die neurohypophysäre produzierten Hormone im Ovar angereichert oder daß Oxytocin und Vasopressin im Ovar selbst synthetisiert werden. Die Ausschüttung von Oxytocin durch das Ovar wird durch Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  stimuliert;

es ist daher wahrscheinlich, daß das Hormon an der Regulation ovarieller Zyklen beteiligt ist (16). Die physiologische Rolle des ovariellen Oxytocins ist jedoch noch unklar.

#### Verbindungen von Vasopressin- und Oxytocin-Zellen zwischen Hypothalamus und extrahypothalamischen Gebieten

Zahlreiche Neurone, die Oxytocin und Vasopressin enthalten, ziehen von den kleinzelligen Anteilen des paraventriculären Nucleus zu verschiedenen Teilen des Zentralnervensystems und der Medulla (10, 32, 47). Insbesondere sind rückläufige Verbindungswege von Vasopressin-Neuronen zwischen dem paraventriculären Nucleus und dem dorsalen Vagus kern sowie von Oxytocin-Neuronen zwischen dem paraventriculären Nucleus und der Medulla nachweisbar. An den extrahypothalamischen Nervenendigungen sind spezifische oxytocin- und vasopressin-abbauende Enzyme angereichert (12), und die Peptide können in diesen Arealen durch depolarisierende Stimuli synaptisch freigesetzt werden (11). Alle diese Daten weisen darauf hin, daß die ursprünglich als rein neurohypophysär angesehenen Peptide im Zentralnervensystem auch eine lokale Wirkung als Neurotransmitter oder Neuromodulator haben.

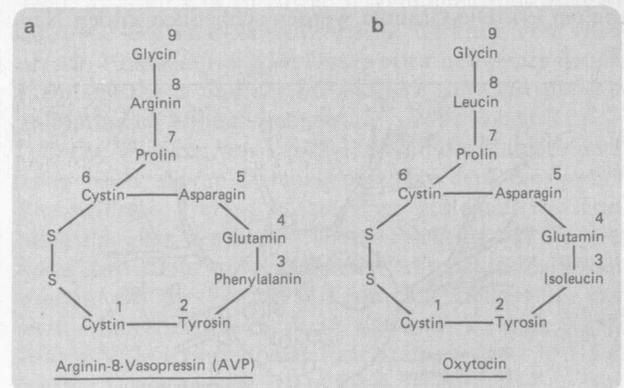


Abb. 3. Chemische Struktur von Arginin-Vasopressin und Oxytocin.

#### Struktur von Vasopressin, Oxytocin und deren Vorstufen

Das antidiuretische Hormon Vasopressin ist ein Nonapeptid (Abbildung 3a), das zusammen mit seinem spezifischen Trägerprotein Neurophysin (NP) II in den neurosekretorischen Zellen des Hypothalamus gebildet wird. Benachbarte Zellen produzieren Oxytocin, das sehr ähnlich strukturiert ist (Abbildung 3), jedoch an ein eigenes Neurophysin (NP I) gekoppelt synthetisiert wird. Mit Hilfe der Gentechnologie ist es der deutschen Arbeitsgruppe um Schmale und Richter (26, 43) gelungen, die

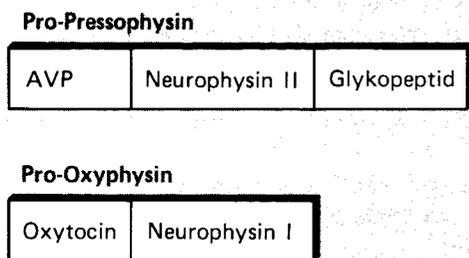


Abb. 4. Schematischer Aufbau der Hormonvorstufen Pro-Pressophysin und Pro-Oxytocin.

Struktur des Pro-Pressophysins, der Vorstufe des Vasopressins, aufzuklären (Abbildung 4). Das Prohormon umfaßt neben dem Trägerprotein Neurophysin II auch ein Glykopeptid, das eine Signalwirkung ausübt. Das aktive Hormon Vasopressin wird letztlich durch Neuropeptidase und Endopeptidasen abgespalten.

#### Synthese und axonaler Transport

Vasopressin und Oxytocin werden als Teil ihres Prohormons im Zelleib separater Neurone synthetisiert und, in Vesikel eingeschlossen, zu den Nervenendigungen transportiert. Die axonale Flußgeschwindigkeit beträgt über 200 mm/d (9, 33). Innerhalb der Granula wird das Hormon während des Transports vom Prohormon abgespalten (9). Die Granula werden schließlich in den Ner-

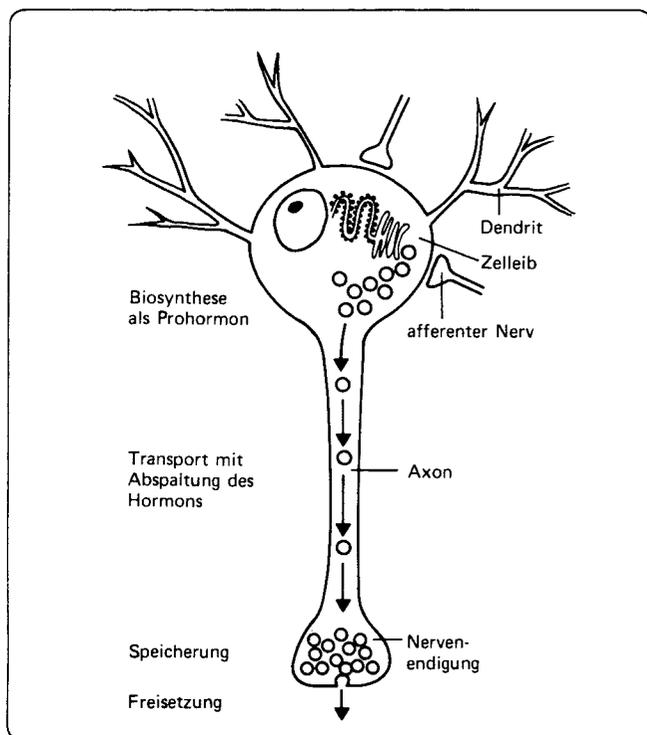


Abb. 5. Schematische Darstellung von Synthese, neuronalem Transport, Speicherung und Freisetzung der neurohypophysären Hormone.

venendigungen gelagert, und ihr Inhalt wird bei Depolarisation der Nervenendigung durch Exozytose freigesetzt (Abbildung 5).

#### Stimulation und Hemmung der Oxytocin-Freisetzung

Der Saugreiz des Neugeborenen an der Brust der Mutter induziert einen neuronalen Reflex, der von afferenten Nervenendigungen an der Mamille über das Rückenmark und das Mittelhirn zum Hypothalamus geleitet wird (50). Dort wird über eine Depolarisation der langen Oxytocin-Bahnen eine Freisetzung des Hormons aus dem Hypophysenhinterlappen ausgelöst (49). Dieser Reflex kann bei manchen Müttern schon durch das Schreien des Kindes angeregt werden und zur Milchsekretion führen. Sexuelle Erregung kann die Oxytocin-Freisetzung stimulieren, und psychischer Streß hemmt die Ausschüttung, wahrscheinlich über eine adrenerge Beeinflussung der hypothalamischen Zentren. Die Vasopressin-Sekretion wird durch die Stimuli der Oxytocin-Sekretion nicht beeinflusst.

#### Wirkungen von Oxytocin

a) Oxytocin verursacht als Hormon eine Kontraktion der myoepithelialen Zellen der Mamma und bewirkt die Milchausstoßung in die Mamille. Bisher wurde angenommen, daß Oxytocin auch bei der Austreibungsphase der Geburt eine Rolle spielt. Das ist jedoch nach neueren Untersuchungen unwahrscheinlich, da die Oxytocin-Spiegel in der Schwangerschaft niedrig sind und erst mit der Geburt des fetalen Kopfes ansteigen (27). Ebenso besteht auch keine Korrelation zwischen den Uteruskontraktionen und den Oxytocin-Spiegeln im Plasma der Mutter (17). Syndrome, die durch einen Mangel oder Überschuß von Oxytocin hervorgerufen werden, sind bisher nicht bekannt.

Weitere Wirkungen von Oxytocin sind aus Tierversuchen bekanntgeworden:

b) Verabreichung von Oxytocin induziert bei östrogenbehandelten nicht-trächtigen Ratten bereits Mutterverhalten, das an typischen Verhaltensmustern wie Nestbau, Ablecken zugegebener neugeborener Tiere usw. erkennbar wird (35). Auch Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  bewirkt ein ausgeprägtes Mutterverhalten, das jedoch nur kurze Zeit anhält. Es ist daher wahrscheinlich, daß die Ausschüttung von Oxytocin und Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  unter der Geburt zumindest bei Ratten für das Mutterverhalten ausschlaggebend ist.

c) Oxytocin hemmt im Gegensatz zu Vasopressin die ACTH-Ausschüttung aus der Hypophyse und vermindert damit indirekt die Cortisolsekretion durch die Nebennierenrinde (29). Daher könnte dieses Hormon in Zukunft ähnlich wie Cyproheptadin (23) für die Behandlung der erhöhten ACTH-Sekretion Bedeutung gewinnen.

d) Oxytocin übt in bezug auf Lernen und Gedächtnis Effekte aus, die denen von Vasopressin teils entsprechen,

teils entgegengerichtet sind. Diese Wirkungen von Oxytocin bei der Informationsübertragung im Gehirn werden weiter unten zusammen mit denen von Vasopressin besprochen.

### Stimulation und Hemmung der Vasopressin-Ausschüttung

Der physiologische Reiz für eine Vasopressin-Ausschüttung besteht hauptsächlich in einer Abnahme des Gesamtkörperwassers. Dabei kommt es zu einem Anstieg der Osmolalität der Körperflüssigkeiten mit einer leichten zellulären Dehydratation. Stärkere Wasserverluste führen zu einer relativen Kochsalzretention mit Zunahme der zellulären Dehydratation und Hyperosmolalität aller Körperflüssigkeiten. Hyperosmolare Flüssigkeitszufuhr, zum Beispiel in Form von Mannit oder hypertoner Kochsalzlösung (Schiffbrüchige), kann auch bei erhöhtem Gesamtkörperwasser zu einer zellulären Dehydratation führen und die Vasopressin-Ausschüttung bewirken (36).

Auch nicht-osmotische Reize können eine Vasopressin-Ausschüttung hervorrufen, beispielsweise ein erniedrigter Druck in der Arteria carotis (Signale über Barorezeptoren), Hypoxie oder Hyperkapnie (Signale über Chemorezeptoren der Arteria carotis), eine Hypoglykämie (5), Schmerzreize, eine Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems (59) oder Medikamente wie Nicotin, Barbiturate, Cholinergika, Morphine, Vincristin, Bromocriptin (21).

In umgekehrter Weise wird die Vasopressin-Sekretion durch Zunahme des Gesamtkörperwassers oder durch eine Hypoosmolalität extrazellulärer Flüssigkeiten gehemmt. An nicht-osmotischen Reizen führen ein erhöhter Druck in der Arteria carotis, Druckerhöhung in der Wand des linken Vorhofs und der großen Pulmonalvenen (zum Beispiel bei Hypervolämie und linksventrikulärer Insuffizienz), Hyperglykämie (60) oder Medikamente (Alkohol, Diphenylhydantoin, Atropin) zu einer Abnahme der Vasopressin-Sekretion (55). Unter pathologischen Bedingungen können tumoröse, entzündliche, traumatische oder autoimmune Läsionen (41) zu einem Ausfall der Vasopressin-Sekretion und damit zum Diabetes insipidus führen.

Durstreize bewirken prinzipiell auch eine Stimulation der Vasopressin-Ausschüttung mit Wasserretention durch die Nieren. Reize, die den Durst hemmen, setzen auch die Vasopressin-Freisetzung und damit die Wasserausscheidung herab (48). Die physiologische Grundlage dafür besteht in einer engen anatomischen und funktionellen Kopplung des hypothalamischen »Durstzentrums« mit den vasopressin-produzierenden Kerngebieten im Hypothalamus. Durch Injektion hypertoner Kochsalzlösungen in bestimmte Areale des paraventriculären Nucleus des Hypothalamus kann der Durst im Tierversuch gesteigert (2) und durch eine isolierte Läsion dieser »Durstzentren« eine komplette Adipsie herbeige-

führt werden (3). Entsprechende hypothalamische Erkrankungen kommen beim Menschen vor, und es ist daher anzunehmen, daß von intakten hypothalamischen Schaltgebieten aus stimulierende und hemmende Impulse an die Großhirnrinde geleitet werden, um dort letztlich das adäquate Verhalten mit dem Ziel der Wasseraufnahme auszulösen.

### Wirkungen von Vasopressin

a) Als Hormon bewirkt Vasopressin in physiologischen Dosen eine Reabsorption von Wasser aus den Sammelrohren der Nieren. Ausfall des Hormons führt zum zentralen Diabetes insipidus; Mehrproduktion ist verbunden mit dem Syndrom der inadäquaten ADH-(Vasopressin-) Sekretion, bei dem meist Ödeme auftreten. Die Klinik dieser Krankheitsbilder ist andersorts ausführlich beschrieben (24, 37).

b) Die vasokonstriktorische Wirkung von Vasopressin spielt unter physiologischen Bedingungen eine Rolle für die Blutdruckregulation. Das Hormon wird bei Wasserverlust, isovolämischen Hämorrhagien, schwerer Herzinsuffizienz und bei der Nebennierenrindeninsuffizienz vermehrt ausgeschüttet (1, 4, 38, 45) und bewirkt dabei eine Steigerung des peripheren Widerstandes (1). Wenn die Vasopressin-Wirkung unter diesen Bedingungen im Tierexperiment, zum Beispiel durch Injektion eines spezifischen Vasopressin-Antagonisten, blockiert wird, so kommt es zu einem ausgeprägten Blutdruckabfall (44). Die vasokonstriktorische Wirkung von Vasopressin-Analoga in hohen Dosen wird besonders bei der Lokalanästhesie und der Behandlung von Gastrointestinalblutungen klinisch genutzt.

c) Die Wirkung von Vasopressin auf die Blutgerinnung kann heute therapeutisch genutzt werden. Bei großen Blutverlusten kommt es zu einer gesteigerten Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Dieser Effekt ist auf die Wirkung des erhöht ausgeschütteten Adrenalins zurückzuführen, das die Faktor-VIII-Aktivität steigert. In den letzten Jahren wurde entdeckt, daß auch Vasopressin die Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität steigert (14, 30). Das Analog Desmopressin (DDAVP = 1-Deamino-8-D-Arginin-Vasopressin) führt im Gegensatz zum nativen Vasopressin oder zum Adrenalin nicht zu Kontraktionen der glatten Muskulatur und kann daher mit Erfolg zur Steigerung der Blutgerinnung bei Hämophilen und beim von-Willebrand-Jürgens-Syndrom eingesetzt werden (51). Bei Hämophilen steigt die Faktor-VIII-Restaktivität unter Desmopressin-Gabe auf das Zwei- bis Sechsfache an (31).

d) Eine Ausschüttung von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen kann durch intravenös verabreichtes Vasopressin provoziert werden. Dieser Effekt kann zur Beurteilung der adrenocorticotropen Hypophysenvorderlappenfunktion klinisch-diagnostisch genutzt werden (19). Vasopressin wirkt additiv zum Corticotropin-Releasing-Faktor (CRF), der den wesentlichen und spezi-

fischen Mediator endokriner, viszeraler und Verhaltensantworten auf Streß darstellt (52).

### Wirkung von Vasopressin und Oxytocin auf Lernen und Gedächtnis

In Tiermodellen wurde gezeigt, daß verschiedene Neuropeptide wie Vasopressin, Oxytocin, ACTH, Endorphine und Somatostatin Lernen und Gedächtnis beeinflussen. Vom physiologischen Standpunkt aus spielen die neurohypophysären Hormone Vasopressin und Oxytocin dabei eine hervorragende Rolle. Nach Resektion des Hypophysenvorderlappens oder nach Injektion von spezifischen Vasopressin-Antisera sind Lern- und Gedächtnisleistungen beeinträchtigt, und dieser Effekt kann durch Gabe von Vasopressin oder seiner Analoga behoben werden (56, 57, 58). Im Gegensatz zum Vasopressin mindert Oxytocin die Konsolidierung und Wiederherstellung des Gedächtnisses (8). Die Hauptabbauprodukte von Vasopressin und Oxytocin beeinflussen die Gedächtnisleistungen selektiver und stärker als die nativen Nonapeptide, und es wird daher angenommen, daß Vasopressin und Oxytocin auch als Vorstufen verhaltensaktiver Neuropeptide fungieren (22).

Diese neuen Erkenntnisse haben bereits zur klinischen Anwendung von Vasopressin geführt: Das Hormon beseitigt die traumatische retrograde Amnesie (6, 7, 20, 34, 54), und es ist außerdem bei endogenen Depressionen erfolgreich eingesetzt worden (18). Auch die Gedächtnisleistungen von Patienten mit zentralem Diabetes insipidus (25) und besonders von älteren Menschen (28) können damit günstig beeinflusst werden.

### Schlußbemerkung

Wie diese Ausführungen zeigen, können Vasopressin und Oxytocin an verschiedenen Stellen des Körpers unterschiedliche Wirkungen entfalten. Neueste Untersuchungen lassen annehmen, daß die gleichen Stimuli, die zu einer Vasopressin-Ausschüttung aus dem Hypophysenhinterlappen führen, auch eine Vasopressin-Freisetzung aus Nervenendigungen innerhalb des Gehirns bewirken (13) und dort in loco eine spezifische Wirkung entfalten. Die Entwicklung von Hormonanaloga mit spezifischer Wirkung und adäquater Pharmakokinetik zum Erreichen dieser Strukturen läßt in Zukunft eine breitere Anwendung insbesondere von Vasopressin-Derivaten erwarten und eröffnet neue Möglichkeiten in der Therapie bisher als schicksalhaft angesehener Erkrankungen.

Der Autor wird unterstützt durch ein Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sche 225/1–2).

### Literatur

- (1) Aisenbrey, G. A., W. A. Handelman, P. Arnold, M. Manning, R. W. Schrier: Vascular effects of arginine vasopressin during fluid deprivation in the rat. *J. clin. Invest.* 67 (1981), 961.
- (2) Andersson, B.: Polydipsia caused by intrahypothalamic injections of hypertonic NaCl solutions. *Experientia* 8 (1952), 157.
- (3) Andersson, B., S. M. McCann: The effect of hypothalamic lesions on the water intake of the dog. *Acta physiol. scand.* 35 (1965), 312.
- (4) Andrews jr., C. E., B. M. Brenner: Relative contributions of arginine vasopressin and angiotensin II to maintenance of systemic arterial pressure in the anesthetized water-deprived rat. *Circulat. Res.* 48 (1981), 254.
- (5) Baylis, P. H., R. L. Zerbe, G. L. Robertson: Arginine vasopressin response to insulin-induced hypoglycemia in man. *J. clin. Endocr.* 53 (1981), 935.
- (6) Blake, D. R., M. J. Dodd, J. Grimley-Evans: Vasopressin in amnesia. *Lancet* 1978/II, 608.
- (7) Le Boeuf, A., J. Lodge, P. G. Eames: Vasopressin and memory in Korsakoff syndrome. *Lancet* 1978/II, 1370.
- (8) Bohus, B., G. L. Kovács, D. deWied: Oxytocin, vasopressin and memory: opposite effects on consolidation and retrieval processes. *Brain Res.* 157 (1978), 414.
- (9) Brownstein, M. J., J. T. Russell, H. Gainer: Synthesis, transport, and release of posterior pituitary hormones. *Science* 207 (1980), 373.
- (10) Buijs, R. M.: Intra- and extrahypothalamic vasopressin and oxytocin pathways in the rat. *Cell Tissue Res.* 129 (1978), 423.
- (11) Buijs, R. M., J. J. van Heerikhuizen: Vasopressin and oxytocin release in the brain – a synaptic event. *Brain Res.* 252 (1982), 71.
- (12) Burbach, J. P., E. R. De Kloet, D. de Wied: Oxytocin biotransformation in the rat limbic brain. Characterization of peptidase activities and significance in the formation of oxytocin fragments. *Brain Res.* 202 (1980), 401.
- (13) Burnard, D. M., Q. J. Pittman, W. L. Veale: Increased motor disturbances in response to arginine vasopressin following hemorrhage or hypertonic saline. Evidence for central AVP release in rats. *Brain Res.* 273 (1983), 59.
- (14) Cash, J. D.: The surgeon and haemostasis. In Stuart, A. E., A. N. Smith, E. Samuel (Ed.): *Applied Surgical Pathology* (Blackwell: Oxford 1975), 88.
- (15) Dierickx, K., F. Vandesande, J. de Mey: Identification in the external region of the rat median eminence, of separate neurophysin-vasopressin and neurophysin-oxytocin containing nerve fibres. *Cell Tissue Res.* 168 (1976), 141.
- (16) Flint, A. P. F., E. L. Sheldrick: Ovarian secretion of oxytocin is stimulated by prostaglandin. *Nature (Lond.)* 297 (1982), 587.
- (17) Gibbens, G. L. D., T. Chard: Observations on maternal oxytocin release during human labor and the effect of intravenous alcohol administration. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 126 (1976), 243.
- (18) Gold, P. W., H. Weingartner, J. C. Ballenger, F. K. Goodwin, R. M. Post: Effects of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin on behavior and cognition in primary affective disorder. *Lancet* 1979/II, 992.
- (19) Gwinup, G.: Studies on the mechanism of vasopressin induced steroid secretion in man. *Metabolism* 14 (1965), 1982.
- (20) Jenkins, J. S., H. M. Mather, A. K. Coughlan, D. G. Jenkins: Desmopressin and desglycinamide vasopressin in post-traumatic amnesia. *Lancet* 1981/I, 39.
- (21) Kimura, T., L. Share, B. C. Wang, J. T. Crofton: Central effects of dopamine and bromocriptine on vasopressin release and blood pressure. *Neuroendocrinology* 33 (1981), 347.
- (22) Kovács, G. L.: Effect of peptides on memory processes. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* 256 (1983), 103.
- (23) Krieger, D. T., E. M. Condon: Cyproheptadine treatment of Nelson's syndrome: restoration of plasma ACTH circadian periodicity and reversal of response to TRF. *J. clin. Endocr.* 46 (1978), 349.
- (24) Labhart, A., C. Heding, G. Kistler: Das hypothalamoneurohypophysäre System. In Labhart, A. (Hrsg.): *Klinik der Inneren Sekretion* (Springer: Berlin–Heidelberg–New York 1978), 35.
- (25) Láczi, F., Zs. Valkusz, F. A. László, A. Wagner, T. Járdánházy, A. Szász, J. Szilárd, G. Telegdy: Effects of lysine-vasopressin and 1-deamino-8-D-arginine-vasopressin on memory in healthy individuals and diabetes insipidus patients. *Psychoneuroendocrinology* 7 (1982), 185.
- (26) Land, H., G. Schütz, H. Schmale, D. Richter: Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature (Lond.)* 295 (1982), 299.
- (27) Leake, R. D., R. E. Weitzman, T. H. Glatz, D. A. Fisher: Plasma oxytocin concentrations in men, nonpregnant women, and pregnant women before and during spontaneous labor. *J. clin. Endocr.* 53 (1981), 730.
- (28) Legros, J. J., P. Gilot, X. Seron, J. Claessens, A. Adam, J. M. Moeglen, A. Audibert, P. Berchier: Influence of vasopressin on learning and memory. *Lancet* 1978/I, 41.
- (29) Legros, J. J., P. Chiodera, E. Demey-Ponsart: Inhibitory influence of exogenous oxytocin on adrenocorticotropin secretion in normal human subjects. *J. clin. Endocr.* 55 (1982), 1035.
- (30) Mannucci, P. M., M. Aberg, J. M. Nilsson, B. Robertson: Mechanism of plasminogen activator and factor VIII increase after vasoactive drugs. *Brit. J. Haemat.* 30 (1975), 81.
- (31) Mannucci, P. M., Z. M. Ruggeri, F. J. Pareti, A. Capitanio: 1-Deamino-8-D-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand's disease. *Lancet* 1977/I, 869.
- (32) Morris, R., T. E. Salt, M. V. Sofroniew, R. G. Hill: Actions of microiontophoretically applied oxytocin, and immunohistochemical localization of oxytocin, vasopressin and neurophysin in the rat caudal medulla. *Neurosci. Lett.* 18 (1980), 163.
- (33) Norstrom, A., J. Sjostrand: Axonal transport of proteins in the hypothalamo-neurohypophysial system of the rat. *J. Neurochem.* 18 (1971), 29.
- (34) Oliveros, J. C., M. K. Jandali, M. Zimsit-Berthier, R. Remy, A. Benghezal, A. Audibert, J. M. Moeglen: Vasopressin in amnesia. *Lancet* 1978/I, 42.
- (35) Pedersen, C. A., J. A. Ascher, Y. L. Monroe, A. J. Prange: Oxytocin induces maternal behavior in virgin female rats. *Science* 216 (1982), 648.
- (36) Pullan, P. T., B. H. Clappison, C. I. Johnston: Plasma vasopressin and human neurophysins in physiological and pathological states associated with changes in vasopressin secretion. *J. clin. Endocr.* 49 (1979), 580.
- (37) Reichlin, S.: *Neuroendocrinology*. In Williams R. H. (Ed.): *Textbook of Endo-*

- crinology. 6th ed. (Saunders: Philadelphia 1981), 589.
- (38) Riegger, A. J. G., G. Liebau, K. Kochsiek: Antidiuretic hormone in congestive heart failure. *Amer. J. Med.* 72 (1982), 49.
- (39) Rossor, M. N., L. L. Iversen, J. Hawthorn, V. T. Y. Ang, J. S. Jenkins: Extrahypothalamic vasopressin in human brain. *Brain Res.* 214 (1981), 349.
- (40) Scharrer, E., B. Scharrer: Neurosekretion. In *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Bd. VI/5 (Springer: Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954).
- (41) Scherbaum, W. A., G. F. Bortazzo: Autoantibodies to vasopressin cells in idiopathic diabetes insipidus: evidence for an autoimmune variant. *Lancet* 1983/i, 897.
- (42) Scherbaum, W. A., K.-O. Rosenau: Moderne Aspekte neuroendokriner Funktionen des Hypothalamus. *Akt. Endokr.* 4 (1983), 155.
- (43) Schmale, H., D. Richter: Immunological identification of a common precursor to arginine vasopressin and neurophysin II synthesized by in vitro translation of bovine hypothalamic mRNA. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 78 (1981), 766.
- (44) Schwartz, J., I. A. Reid: Effect of vasopressin blockade on blood pressure regulation during hemorrhage in conscious dogs. *Endocrinology* 109 (1981), 1778.
- (45) Schwartz, J., L. C. Keil, J. Maselli, I. A. Reid: Role of vasopressin in blood pressure regulation during adrenal insufficiency. *Endocrinology* 112 (1983), 234.
- (46) Silverman, A. J.: Ultrastructural studies on the localization of neurohypophysial hormones and their carrier proteins. *J. Histochem. Cytochem.* 24 (1976), 816.
- (47) Sofroniew, M. V., A. Weindl: Extrahypothalamic neurophysin containing perikarya, fiber pathways and fiber clusters in the rat brain. *Endocrinology* 102 (1978), 334.
- (48) Stricker, E. M.: Behavioral control of intravascular fluid volume: thirst and sodium appetite. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 157 (1969), 553.
- (49) Summerlee, A. J. S., D. W. Lincoln: Electrophysiological recordings from oxytocinergic neurones during suckling in the unanaesthetized lactating rat. *J. Endocr.* 90 (1981), 255.
- (50) Sutherland, R. C., G. Fink: The milk ejection pathway in brain studied with the 2-deoxyglucose-method. *Brain Res.* 273 (1983), 291.
- (51) Sutor, A. H.: Gegenwärtiger Stand der DDAVP-Anwendung bei Blutern. In Sutor, A. H. (Hrsg.): *Vasopressin Analogue and Haemostasis*. DDAVP. TGLVP. 2nd International Symposium on DDAVP and Glycylpressin in Bleeding Disorders (Schattauer: Stuttgart 1981), 6.
- (52) Vale, W. W.: Characterization of corticotropin releasing factors. Plenary Lecture. XIV. *Acta Endocrinologica Congress, Stockholm 1983*.
- (53) Wathes, D. C., B. T. Pickering, R. W. Swann, D. G. Porter, M. G. R. Hull, J. O. Drife: Neurohypophysial hormones in the human ovary. *Lancet* 1982/II, 410.
- (54) Weingartner, H., P. Gold, J. C. Ballenger, S. A. Smallberg, R. Summers, D. R. Rubinow, R. M. Post, F. K. Goodwin: Effects of vasopressin on human memory functions. *Science* 211 (1981), 601.
- (55) Weitzman, R., C. R. Kleeman: Water metabolism and the neurohypophysial hormones. In Maxwell, M. H., C. R. Kleeman (Ed.): *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. 3rd ed. (McGraw-Hill: New York-Düsseldorf 1980), 531.
- (56) de Wied, D.: The influence of posterior and intermediate lobe of the pituitary and pituitary peptides on the maintenance of conditioned avoidance response in rats. *Int. J. Neuropharmacol.* 4 (1965), 157.
- (57) de Wied, D., B. Bohus, Tj. B. van Wimersma Greidanus: Memory deficit in rats with hereditary diabetes insipidus. *Brain Res.* 85 (1975), 152.
- (58) van Wimersma Greidanus, Tj. B., D. de Wied: Modulation of passive-avoidance behavior of rats by intracerebroventricular administration of antivasopressin serum. *Behav. Biol.* 18 (1976), 325.
- (59) Yamaguchi, K., T. Sakaguchi, K. Kamoi: Central role of angiotensin in the hyperosmolality- and hypovolaemia-induced vasopressin release in conscious rats. *Acta endocr. (Kbh.)* 101 (1982), 524.
- (60) Zerbe, R. L., F. Vinicor, G. L. Robertson: Plasma vasopressin in uncontrolled diabetes mellitus. *Diabetes* 28 (1979), 503.
- (61) Zimmerman, E. A.: Localization of hormone secreting pathways in the brain by immunohistochemistry and light microscopy. A review. *Fed. Proc.* 36 (1977), 1964.

Dr. W. A. Scherbaum  
Abteilung Innere Medizin V  
Medizinische Universitäts-Poliklinik  
7400 Tübingen 1, Liebermeisterstr. 14