

Pestox III > Pestox XV. Gleichzeitig erfolgte die Bestimmung der Cholinesteraseaktivität des Gehirns nach der manometrischen Methode von AMMON<sup>1</sup>. Der Normal-

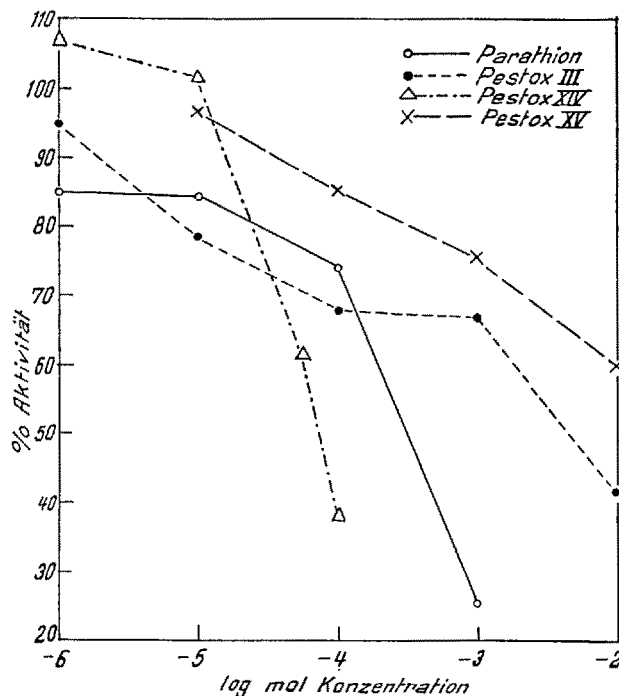


Abb. 1. Wirkung auf die Atmung.

wert ergab sich für 1:20 verdünntes Gehirn-Homogenat und Azetylcholkonzentration von 0,05% mit 141,2

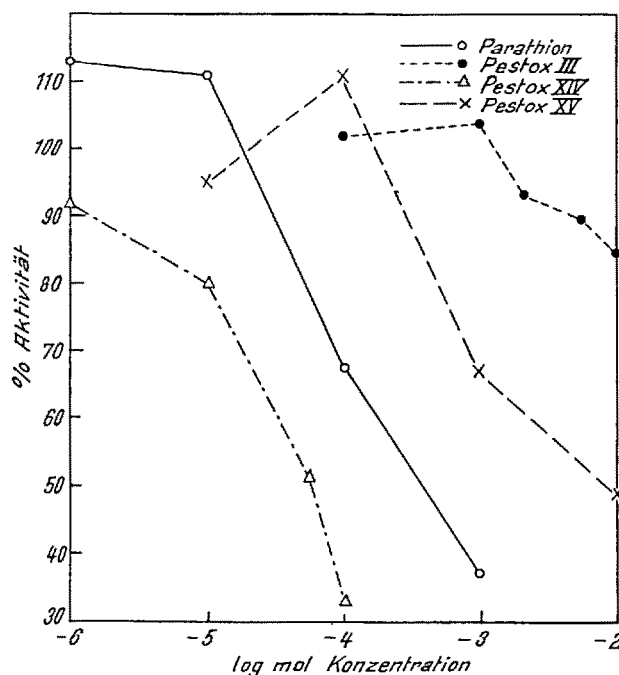


Abb. 2. Wirkung auf die Cholinesteraseaktivität.

± 8,5  $\mu$ l CO<sub>2</sub>/2,0 ml Homogenat/90 min. Die Mischung des Fermentpräparates mit dem Inhibitor erfolgte un-

mittelbar zu Versuchsbeginn. Es zeigte sich (Abb. 2), dass, mit Ausnahme von Pestox III, die untersuchten Substanzen hier eine stärkere Hemmwirkung als auf die Atmung ausüben. Ob das Vorherrschen einer Wirkung auf die Cholinesteraseaktivität nur bei Alkyl-Fluorophosphaten, wie Pestox XIV und XV sowie DFP, und Alkyl-Thiophosphaten, wie Parathion, zutrifft, dagegen reine Alkylphosphate, wie Pestox III, eher eine Wirkung auf die Zellatmung entfalten, muss durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Die hier mitgeteilten Ergebnisse scheinen die Vermutung<sup>1</sup>, dass die Aktivität des Nervengewebes durch Alkylphosphate auch auf andere Weise als nur durch Hemmung der Cholinesterase beeinflusst werden könnte, zu bestätigen.

Parathion, Pestox III, XIV und XV wurden uns vom Chemical Research Department, Pest Control Ltd., Harston, Cambridge, zur Verfügung gestellt.

A. LOCKER und H. SIEDEK

I. Medizinische Klinik der Universität Wien, 3. Februar 1952.

### Summary

Several alkylphosphates, being more or less inhibitory on cholinesterase-activity of brain, are shown to inhibit also the tissue respiration of brain slices *in vitro*.

<sup>1</sup> V. B. BROOKS, R. E. RANSMEIER und R. W. GERARD, Amer. J. Physiol. 157, 299 (1949).

### Effetti della leucotomia prefrontale sull'azione anoressica della Benzedrina

La Benzedrina (Simpamina, Anfetamina) esercita sull'uomo una caratteristica azione anoressica, che è stata confermata sperimentalmente anche sull'animale<sup>1</sup>. Scopo delle nostre ricerche è stato quello di appurare in quale misura questa azione anoressica potesse venire influenzata dall'ablazione dei lobi frontali. Tale problema è stato già accennato da HARRIS, IVY e SEARLE<sup>2</sup>, nel riportare alcuni dati ottenuti somministrando Benzedrina in soggetti operati di leucotomia prefrontale.

Per lo studio delle localizzazioni funzionali dell'area prefrontale, negli animali di laboratorio è stata praticata sia l'ablazione mono o bilaterale di questa regione (lobectomia), sia il taglio delle vie che da essa partono (leucotomia). A seguito di questi interventi nelle scimmie, sono state riscontrate variazioni dell'attività spontanea<sup>3</sup>, dell'assunzione del cibo<sup>4</sup>, e modifiche delle capacità associative e mnemoniche<sup>5</sup>. Nei ratti è stata notata una variazione del carattere, dell'assunzione del cibo e dell'attività spontanea<sup>6</sup>.

Le nostre esperienze sono state condotte su cani adulti di media taglia. Gli animali venivano abituati a consumare un pasto standard che era loro presentato solo per un'ora al giorno. Dopo breve tempo si otteneva una perfetta assuefazione dell'animale a tale ritmo di alimenta-

<sup>1</sup> S. C. HARRIS, A. C. IVY e L. M. SEARLE, J. Amer. Med. Ass. 134, 1468 (1947). – E. J. FELLOWS, E. MACKO e A. J. FENDRICK, J. Pharmacol. 100, 72 (1950).

<sup>2</sup> S. C. HARRIS, A. C. IVY e L. M. SEARLE, J. Amer. Med. Ass. 134, 1468 (1947).

<sup>3</sup> M. A. KENNARD, S. SPENCER e G. FOUNTAIN, J. Neurophysiol. 4, 512 (1941).

<sup>4</sup> T. C. RUCH e H. A. SHENKIN, J. Neurophysiol. 6, 349 (1943).

<sup>5</sup> K. H. PIRRAM, J. Neurophysiol. 13, 373 (1950). – T. S. BLUM, K. L. CHOW e R. A. BLUM, J. Neurophysiol. 14, 197 (1951).

<sup>6</sup> C. P. RICHTER e C. D. HAWKES, J. Neurol. Psychiat. 2, 231 (1939).

<sup>1</sup> R. AMMON, Pflügers Arch. 233, 486 (1933).

zione. Quando in seguito all'iniezione di benzedrina il pasto non era consumato subito, esso veniva ripresentato onde poter apprezzare il momento dell'assunzione del cibo. In alcune esperienze è stata registrata inoltre l'attività spontanea a mezzo di una gabbia a fondo mobile.

La leucotomia è stata eseguita in anestesia penthotal-succinilcolina-NO<sub>2</sub> attraverso due fori praticati nella volta cranica a livello della corteccia frontale. La localizzazione e l'estensione delle lesioni è stata controllata mediante tagli istologici seriali.

Il decorso post-operatorio si svolgeva nei casi favorevoli senza complicazioni e dopo quattro-cinque giorni il cane era completamente ristabilito. Non sono state notate variazioni sia nel comportamento generale, sia nell'assunzione del cibo rispetto a prima dell'operazione.

La Benzedrina (1 mg/kg, sottocute) teneva lontani dal cibo gli animali, abituati a consumare tutto il pasto in breve tempo, per un periodo variabile da 5 a 7 ore. L'attività spontanea era anche molto aumentata. È stato notato un parallelismo tra azione anoressica ed attività spontanea, nel senso che quanto più l'animale era eccitato, tanto più a lungo restava lontano dal cibo.

In tre cani leucotomizzati, la Benzedrina, iniettata alle stesse dosi, non provocava più la caratteristica inappetenza, ed anche l'eccitazione risultava minore. Solo con dosi maggiori (5 mg/kg) si potevano ottenere risultati equivalenti a quelli ottenuti prima dell'intervento con dosi minori.

L'effetto così caratteristico della leucotomia prefrontale nell'opporsi all'anoressia benzedrinica, oltre ad apportare un contributo alla conoscenza del meccanismo di azione di questo farmaco, costituisce inoltre un nuovo test oggettivo delle modificazioni psichiche in seguito alla soppressione funzionale dei lobi frontali.

V. G. LONGO e N. DI FERRANTE

Laboratorio di Chimica Terapeutica, Istituto Superiore di Sanità, Roma, il 26 marzo 1952.

Summary

In frontally leucotomized dogs, amphetamine has no anorexic action in small doses, while the action of large doses is diminished.

Kälte- und Hypoxietoleranz von Ratten-embryonen

Um warmblütige Tiere abzukühlen, gibt es zwei verschiedene Methoden:

1. Man setzt erwachsene Warmblüter (Ratten, Kaninchen, Katzen, Meerschweinchen) in einem geschlossenen Gefäß von 2 bis 5°C einer zunehmenden Erstickung aus, wobei sie in 1 bis 2 Stunden durch O<sub>2</sub>-Mangel abkühlen (GIAJA<sup>1</sup>).

2. Die zweite Methode besteht darin, dass man die Tiere in kaltes Wasser eintaucht (ADOLPH<sup>2</sup>) oder kalte Luft an ihnen vorbeiströmen lässt (LUTZ<sup>3</sup>) und so ihre Körpertemperatur erniedrigt.

Bei der ersten Methode beträgt die letale Körpertemperatur 7°C (ANDJUS)<sup>4</sup>; bei der zweiten +14,8 + 0,5°C (ADOLPH)<sup>2</sup> bzw. 0 bis +1 (LUTZ<sup>3</sup>).

Neugeborene und sehr junge Ratten können fast bis auf 0°C abgekühlt und danach wiederhergestellt werden (ADOLPH<sup>2</sup>, FAIRFIELD<sup>5</sup>).

<sup>1</sup> J. GIAJA, C. r. Soc. biol. 210, 80 (1940). – J. GIAJA und R. ANDJUS, C. r. Soc. biol. 229, 1170 (1949).

<sup>2</sup> E. F. ADOLPH, Amer. J. Physiol. 155, 378 (1948); 161, 371 (1950).

<sup>3</sup> W. LUTZ, Z. ges. exp. Med. 115, 615 (1950); Arch. inn. Med. 1, 470 (1950).

<sup>4</sup> R. ANDJUS, C. r. Soc. biol. 232, 1591 (1951).

<sup>5</sup> J. FAIRFIELD, Amer. J. Physiol. 155, 355 (1948).

Dass die Kälte eine starke Wirkung auch auf die Eier der Wirbeltiere haben kann, zeigten FANKHAUSER und GRIFFITHS<sup>1</sup> an Eiern amerikanischer und japanischer Molcharten. Sie setzten sie unmittelbar nach der Befruchtung einer Kälte von +0,5 bis +3°C aus. Der Effekt war, dass haploide, diploide und triploide Larven entstanden. FISCHBERG<sup>2</sup> benützte in ähnlichen Versuchen künstlich befruchtete Eier von *Triton alpestris*, aus welchen sich haploide und diploide bis tetraploide Larven entwickelten. THIBAUT<sup>3</sup> behandelte frisch ovulierte Kanincheneier mit tiefen Temperaturen und konnte sie auf diese Weise aktivieren, so dass sie sich bis zur Blastula entwickelten.

Tabelle I  
Normale Kontrollen

| Nummer des Tieres | Geburt nach der Befruchtung in Tagen | Lebend geboren +, tot geboren — | Zahl der Neugeborenen | Durchschnittliches Gewicht in Gramm |
|-------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| 1                 | 24                                   | +                               | 7                     | 5,1                                 |
| 2                 | 22                                   | +                               | 8                     | 4,9                                 |
| 3                 | 23                                   | +                               | 11                    | 5,0                                 |
| 4                 | 23                                   | +                               | 8                     | 5,0                                 |
| 5                 | 23                                   | +                               | 4                     | 6,0                                 |
| 6                 | 23                                   | +                               | 7                     | 5,9                                 |
| 7                 | 22                                   | +                               | 10                    | 4,6                                 |
| 8                 | 23                                   | +                               | 5                     | 5,2                                 |
| 9                 | 22                                   | +                               | 8                     | 5,2                                 |
| 10                | 23                                   | +                               | 11                    | 5,3                                 |
| 11                | 22                                   | +                               | 8                     | 5,5                                 |
| 12                | 23                                   | +                               | 8                     | 5,3                                 |
| 13                | 22                                   | +                               | 8                     | 4,7                                 |
| 14                | 22                                   | +                               | 5                     | 5,2                                 |
| 15                | 22                                   | +                               | 11                    | 4,4                                 |
| 16                | 23                                   | +                               | 7                     | 6,0                                 |
| 17                | 23                                   | +                               | 7                     | 5,1                                 |
| 18                | 23                                   | +                               | 6                     | 6,0                                 |
| 19                | 22                                   | +                               | 8                     | 5,0                                 |
| 20                | 23                                   | +                               | 9                     | 5,6                                 |
| 21                | 23                                   | +                               | 9                     | 5,5                                 |
| 22                | 22                                   | +                               | 10                    | 4,5                                 |
| 23                | 23                                   | +                               | 11                    | 4,5                                 |
| 24                | 23                                   | +                               | 7                     | 6,0                                 |
| 25                | 22                                   | +                               | 3                     | 6,0                                 |
| 26                | 22                                   | +                               | 9                     | 4,7                                 |
| 27                | 22                                   | +                               | 7                     | 5,3                                 |
| 28                | 24                                   | —                               | 6                     | 3,8                                 |
| 29                | 23                                   | +                               | 8                     | 5,5                                 |
| 30                | 23                                   | +                               | 10                    | 4,9                                 |
| Mittelwert        | 22,7                                 | —                               | 7,86                  | 5,19                                |

Indem ich trächtige Weibchen der weissen Ratte nach GIAJAS Abkühlungsmethode behandelte, untersuchte ich gleichzeitig auch die Kälte- und Hypoxietoleranz der Embryonen. Die Versuchs- und Kontrolltiere gehören einem langjährigen Zuchtstamm des Physiologischen Institutes an.

Die Methode ist folgende: Die Ratten wurden in ein hermetisch geschlossenes Glas eingesperrt und dieses in eisgekühltes Wasser eingetaucht. Im Innern herrschte eine Temperatur von nahezu 0°C. Wenn die Dyspnoe zu stark wird, öffnet man gelegentlich das Glas und schliesst es sogleich wieder, bis die Temperatur des Tieres auf 12–15°C sinkt. Dann ist keine Dyspnoe mehr vorhanden.

<sup>1</sup> G. FANKHAUSER und R. GRIFFITHS, Proc. nat. Acad. Sci. 25, 233 (1939).

<sup>2</sup> M. FISCHBERG, Rev. suisse Zool. 51, 430 (1944).

<sup>3</sup> CH. THIBAUT, C. r. Soc. biol. 224, 297 (1947).