

145 g einen mittleren Schwellungswert von 212 mm³, das heisst eine Abschwächung des Formalinödemes von 15% ($D = 1,42$) gegenüber nichtvorbehandelten Tieren derselben Gewichtsklasse. Dem applizierten Kalzium kam somit unter diesen Versuchsbedingungen keine nennenswerte antiphlogistische Wirkung zu.

B. Einfluss der Thyreoid-Parathyreoidektomie

Bei den mit Kalzium vorbehandelten thyreo-parathyreoidectomierten Tieren (mittleres Gewicht = 131 g) ermittelten wir mit unserer üblichen Schwellungsmessung einen Wert von 167 mm³. Tabelle II zeigt die Änderung der Schwellung dieser operierten Tiere gegenüber:

- a) nichtoperierten, unbehandelten Tieren verschiedener Gewichtsklassen;
- b) nichtoperierten, mit 7 × 100 mg/kg Kalzium subkutan vorbehandelten Tieren.

Tabelle II

	Gewicht in g	Schwellung nach 120' in mm ³	Änderung in %
Unbehandelte Tiere. . .	145	249	− 33
Unbehandelte Tiere. . .	134	206	− 19
Unbehandelte Tiere. . .	122	163	+ 2
7 × 100 mg/kg Casubkutan	145	212	− 21

Wie aus der Tabelle ersichtlich, ist die Intensität der Schwellung abhängig vom Tiergewicht. Ferner geht daraus hervor, dass nach Exstirpation von Schilddrüse und Nebenschilddrüse die Schwellungsreaktion innerhalb der untersuchten Gewichtsklasse (operierte Tiere: 131 g, Kontrolltiere: 134 g, mittleres Gewicht) um 19% vermindert war.

C. Wirkung von Phenylbutazon und Cortison nach Thyreoid-Parathyreoidektomie

Gegenüber der als Bezugsbasis dienenden Versuchsserie mit Tieren von durchschnittlich 131 g und einem Schwellungswert von 167 mm³, zeigten die operierten Tiere nach Verabreichung von Phenylbutazon und Cortison eine Änderung der entzündlichen Schwellung von − 17 bzw. + 4%. Die am Normaltier sehr ausgeprägte antiphlogistische Eigenschaft von Phenylbutazon und Cortison ist somit nach Thyreoid-Parathyreoidektomie aufgehoben.

Mehrere Wochen nach Abschluss dieser Untersuchungen konnten wir mit beiden Pharmaka an einem anderen Tierkollektiv diese Befunde reproduzieren (Tabelle I, Abschnitt D). Hierbei erhielten wir für Phenylbutazon und Cortison (in derselben Dosierung und unter gleichen Versuchsbedingungen) gegenüber einer ebenfalls neu aufgestellten Vergleichsserie (Schwellungswert der operierten Tiere nach 120 min: 175 mm³) eine Änderung der entzündlichen Schwellung von + 2 bzw. − 5%.

Zum Vergleich sind in Tabelle III die in früheren Untersuchungen unseres Institutes ermittelten Werte der

Ödemhemmung durch Phenylbutazon und Cortison für das Normaltier sowie für hypophysektomierte, bzw. adrenalektomierte Ratten angeführt (DOMENJOZ¹ und THEOBALD²).

Tabelle III Formalinödem

Substanz	Dosis subkutan mg/kg	Hemmung in %		
		Normal	Hypophys- ektomie	Adrenal- ektomie
Phenylbutazon	200	64	62	42
Cortison . . .	2 × 50	54	6	34

Unsere Befunde zeigen somit, dass die an der normalen Ratte stark entzündungshemmenden Pharmaka Phenylbutazon und Cortison ihre antiphlogistischen Eigenschaften nach Entfernung der *Thyreoides* und *Parathyreoides* verlieren. Weitere am Normaltier stark antiinflammatorisch wirksame Substanzen werden zur Zeit nach Thyreo-Parathyreoidektomie untersucht. Über die Ergebnisse und ihre Interpretation wird an anderer Stelle berichtet werden.

R. DOMENJOZ, H. NAUMANN und
E. G. STENGER

Pharmakologisches Institut der Universität des Saarlandes, den 10. Juni 1955.

Summary

The anti-inflammatory action of Cortisone and Phenylbutazone (Butazolidin-Geigy, TM.), as demonstrated e.g. on the formalin oedema of rats, is abolished after extirpation of the thyroid and parathyroid glands. This result seems to indicate a participation of the incretory organs mentioned on the anti-inflammatory mechanism of these products.

¹ DOMENJOZ, I. c.

² W. THEOBALD, Diss. Univ. Saarl. 1954; Arch. internat. pharmacodyn. thérap. (im Druck). – W. THEOBALD und R. DOMENJOZ, Arch. internat. pharmacodyn. thérap. (im Druck).

Topische Bestimmung des zerebralen Angriffs von Reserpin (Serpasil)

Zahlreiche Beobachtungen haben gezeigt, dass dem aus *Rauwolfia serpentina* gewonnenen Alkaloid *Reserpin* eine vorwiegend zentralnervöse Wirkung zugrundeliegen muss (BEIN¹, TRIPOD, BEIN und MEIER², SCHNEIDER und EARL³). Jüngste Untersuchungen weisen in zunehmendem Masse darauf hin, dass diese Wirkung wohldefinierte, zentrale Systeme erfasst (BEIN und Mitarbeiter⁴, BEIN⁵, RINALDI und HIMWICH⁶, SCHNEIDER,

¹ H. J. BEIN, Exper. 9, 107 (1953). – H. J. BEIN, F. GROSS, J. TRIPOD und R. MEIER, Schweiz. med. Wschr. 83, 1007 (1953). – H. J. BEIN, Ann. N. Y. Acad. Sci. 61, 1, (1955).

² J. TRIPOD, H. J. BEIN und R. MEIER, Arch. int. Pharmacodyn. 96, 406 (1954).

³ A. SCHNEIDER und A. E. EARL, Neurology 4, 657 (1954).

⁴ H. J. BEIN, F. GROSS, J. TRIPOD und R. MEIER, Schweiz. med. Wschr. 83, 1007 (1953).

⁵ H. J. BEIN, Ann. N. Y. Acad. Sci. 61, 1 (1955).

⁶ F. RINALDI und H. E. HIMWICH, Ann. N. Y. Acad. Sci. 61, 27 (1955).

¹ R. DOMENJOZ, Vortrag Gordon-Conf. New London 1953; Ann. Univ. Saraviensis Med. 1, 317 (1953). – R. DOMENJOZ in R. HAZARD, *Actualités pharmacologiques, Série VII* (Masson, Paris 1954; – R. DOMENJOZ, Arch. exp. Path. Pharmac. 225, 14 (1955). – R. DOMENJOZ, W. THEOBALD, E. G. STENGER und K. MÖRS DORF, Arch. internat. pharmacodyn. thérap. (im Druck).

PLUMMER, EARL und GAUNT¹). Somit erschien der Versuch angebracht, den Mechanismus dieses zentralen pharmakologischen Angriffs topographisch näher zu präzisieren.

Methode. 32 nichtnarkotisierte Kaninchen wurden mit der durch GANGLOFF und MONNIER² entwickelten Technik untersucht. Elektrisch gereizt wurden die sensomotorische Rinde, das Diencephalon (*Thalamus dors. und med.*), das Rhinencephalon und die ponto-bulbäre *Substantia reticularis*. Verwendet wurden Reizspannungen bis zu 4,4 Volt. Nur bei pharmakologisch bedingtem Anstieg der Reizschwellen waren gelegentlich höhere Reizspannungen erforderlich. Benutzt wurden Reizfrequenzen von 4, 7, 14, 40 und 350 Impulsen/s. (Impuls-generator von Wyss). Gleichzeitig wurden die spontane und die reizbedingte, elektrische Hirntätigkeit im Cortex (sensomotorisches und occipitales Rindenareal), im Diencephalon (*Thalamus dors. med. und lat.*), im dorsalen Rhinencephalon und in der ponto-bulbären *Subst. reticularis* registriert und analysiert (Grass-6-Kanal-Tintenschreiber und Schwarzer-8-Kanal-Elektroencephalograph). Die Tiere erhielten 1,5 mg/kg Serpasil langsam intravenös. Die Reizungen wurden in ½- bis 1stündigen Abständen innerhalb von 2 bis 3 h nach der Medikation vorgenommen. Die behandelten Tiere wurden mit Kontrolltieren verglichen.

Ergebnisse

1. *Verhalten der spontanen, hirnelektrischen Grundtätigkeit.* Reserpin unterdrückt die Spindeltätigkeit (burst) der motorischen Rinde und die langsamen Wellen des kortikalen Elektroencephalogramms. Ansonsten verändert es die kortikale, elektrische Grundtätigkeit des wachen Kaninchens nicht nennenswert. Im Rhinencephalon und im Thalamus kommt es zu einer stabilen Regularisierung und zu einer Synchronisierung des 4–5-Herz-Grundrhythmus, dessen Spannung vor allem im Rhinencephalon nicht selten zunimmt. Regelmässig kommt es zum Ausbruch von paroxysmalen, rhinencephalen Spitzenentladungen, die sich auch im dorsalen Thalamus registrieren lassen. Der langsamere, nach Reserpin konstant synchronisierte subkortikale, 4–5-Herz-Rhythmus wird gelegentlich in der occipitalen Rinde sichtbar.

2. *Verhalten reizbedingter, hirnelektrischer Entladungen.*
a) Verhalten der Afterdischarge bei Reizung von Cortex, Diencephalon und Rhinencephalon (40 Imp./s; 7,5 m/s; 15 s Salvendauer): Reserpin führt zu einer deutlichen Dämpfung der Erregbarkeit des Thalamus und des sensomotorischen Cortex. Innerhalb von 2 h bewirkt es einen signifikanten Anstieg der diencephalen und der kortikalen Reizschwellen (Abb. 1). Im Rhinencephalon wird kein Schwellenanstieg beobachtet. Dagegen verlängert das Mittel die Dauer der rhinencephalen Afterdischarge signifikant. Die langsamen Komponenten, insbesondere auch die Wavekomponenten der induzierten Spike-and-wave-Nachentladungen haben nach kortikaler wie auch nach diencephaler Reizung die Tendenz, aus der Afterdischarge zu verschwinden.

b) Verhalten reizbedingter Hirnentladungen (Discharge) nach Stimulation des *Thalamus dors. med.* und *lat.* und der ponto-bulbären *Subst. reticularis* (4, 7, 14, 350 Imp./s; 0,5 und 4,5 m/s): Bei Reizung des *Thalamus dors.*, insbesondere der medialen Kerngruppe kommt es

zur Entladung von Spikes und von Spike-and-wave-Komplexen in der sensomotorischen Rinde beider Hemisphären mit Rekrutierung der Spitzenpotentiale. Die Stimulation der ponto-bulbären *Subst. reticularis* führt zu Spike- und Spike-and-wave-Entladungen im Thalamus und im Cortex beider Hemisphären, gelegentlich auch im Rhinencephalon. In beiden Fällen unterdrückt Reserpin diese Spitzenantwort (Abb. 2) und die darauffolgende Wavekomponente.

Der hemmende Effekt der Reticularisreizung auf die durch Stimulation des *Thalamus dors. med.* induzierten und «rekrutierten», kortikalen Spikes wird bei simultaner Reizung beider Strukturen nicht signifikant beeinflusst.

Diskussion. Von vorherrschender Bedeutung erscheint die dämpfende Wirkung des Reserpin auf Thalamus und Cortex (Erhöhung der Reizschwellen, siehe Abb. 1). Ferner halten wir fest, dass Reserpin die Spindeltätigkeit und die Bildung von langsamen Wellen im Cortex unterdrückt, dass es die spontane elektrische Tätigkeit der sensomotorischen Rinde des wachen Kaninchens nicht nennenswert verändert, dass es schliesslich den rhinencephalo-diencephalen 4–5-Herz-Eigenrhythmus verstärkt, konstant regularisiert und die kortiko-occipitale Tätigkeit mit diesem subkortikalen Eigenrhythmus synchronisiert. Aus diesem Bild ergibt sich die Folgerung, dass Reserpin, trotz seines diencephalo-kortikal dämpfenden Effektes, in keinem Fall schlafbildend, sondern eher schlafunterdrückend wirkt. Wir stimmen hier mit anderen Autoren, insbesondere mit RINALDI und HIMWICH sowie mit SCHNEIDER und Mitarbeiter überein. Diese schlafunterdrückende Wirkung ist um so ungewöhnlicher, als das Mittel im vegetativen Bereich zu einer parasymphathikotropen, trophotropen Umstimmung führt.

Im Rhinencephalon bewirkt Reserpin eine Zunahme der Spannung des Grundrhythmus und der raschen Komponenten sowie spontane Entladungen von Spitzenparoxysmen. Auch kommt es unter Reserpin zu einer signifikanten Verlängerung der rhinencephalen Afterdischarge (Abb. 1). Die Frage, ob diese Steigerung der rhinencephalen Grundtätigkeit ein sekundäres Phänomen im Gefolge der Dämpfung des thalamo-kortikalen Systems ist, oder ob es sich um eine direkt fördernde Wirkung auf das Rhinencephalon handelt, muss vorerst offen bleiben.

Schliesslich dämpft Reserpin die durch Reizung der ponto-bulbären *Subst. reticularis* im Thalamus und im Cortex ausgelösten Spikes (Abb. 2). Diese dämpfende Wirkung scheint sich nicht im bulbären Entstehungsort der retikulären Erregung abzuspielen. Vielmehr darf angenommen werden, dass die Abschwächung der afferenten, retikulären Erregungen im Bereich der thalamischen Synapsen und des kortikalen Projektionsgebietes erfolgt. Für die Annahme, dass sich die dämpfende Wirkung des Reserpin nicht auf den ponto-bulbären Abschnitt des «ascending activating reticular system», sondern auf weiter rostral gelegene Gebiete erstreckt, spricht die Tatsache, dass der hemmende Effekt der bulbären Reticularisreizung auf die thalamisch induzierten Spikes durch die Medikation nicht beeinflusst wird.

Dass Reserpin auch die im dorso-medialen Thalamusgebiet rekrutierten Spitzenpotentiale hemmt, lässt sich durch die Dämpfung des diencephalo-kortikalen Systems erklären.

Diskussion

Von wesentlicher Bedeutung erscheint die dämpfende Wirkung des Reserpins auf Cortex und Thalamus (Erhöhung der Reizschwellen, s. Abb. 1). Ferner halten wir

¹ J. A. SCHNEIDER und Mitarbeiter, Ann. N. Y. Acad. Sci. 61, 17 (1955).

² H. GANGLOFF und M. MONNIER, Pflügers Arch. (im Druck).

fest, dass Reserpin (1,5 mg/kg intravenös) die Burst-tätigkeit und die Bildung von langsamen Wellen im Cortex unterdrückt, dass es die spontane, desynchroni-

mus verstärkt, konstant regularisiert und die cortico-occipitale Tätigkeit mit diesem subkortikalen Eigen-rhythmus synchronisiert.

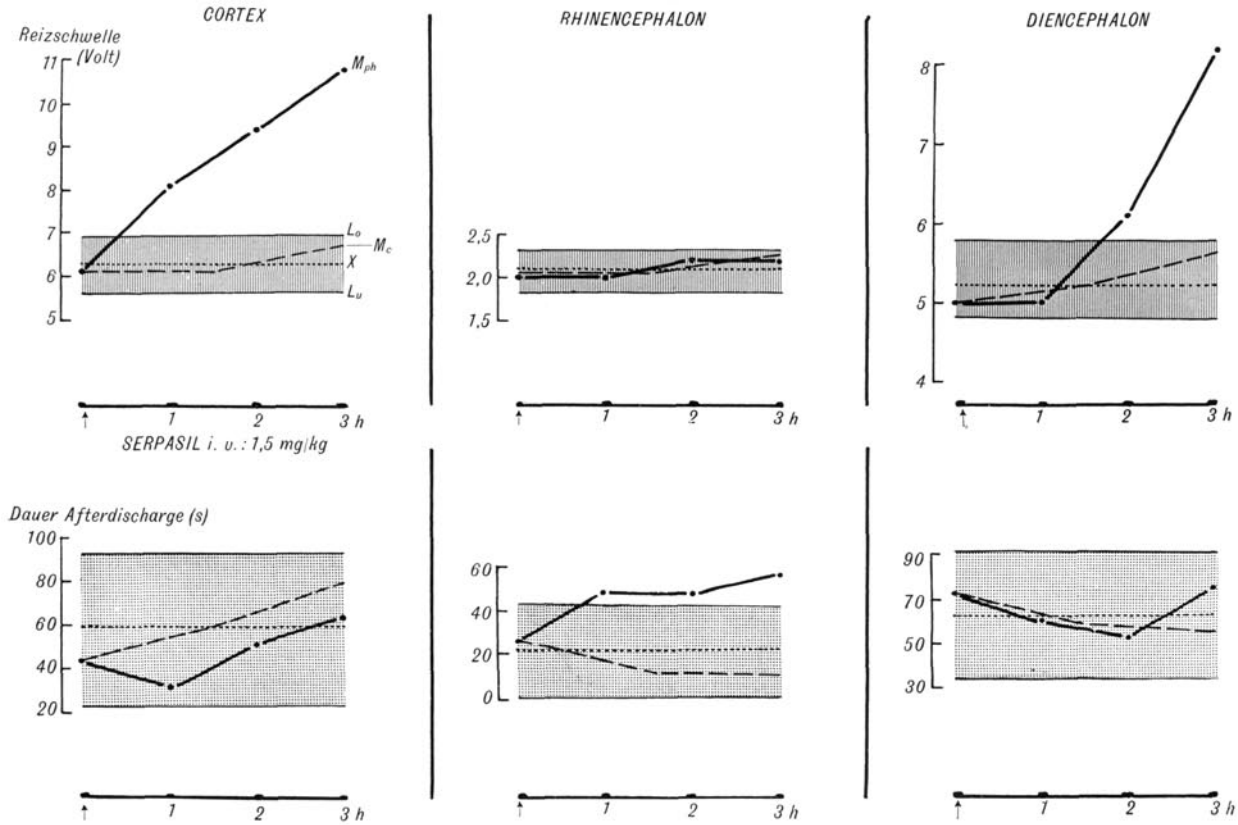


Abb. 1. Änderung der Reizschwelle in Cortex, Rhinencephalon und Diencephalon innerhalb von 3 h nach intravenöser Injektion von Reserpin. Deutlicher Anstieg der Reizschwelle in Cortex und Diencephalon (Thalamus). Die Dauer der Afterdischarge (untere Figuren) ändert sich dort nicht signifikant, nimmt aber im Rhinencephalon zu. Die schraffierten Flächen zeigen die Grenzen der physiologischen Variabilität beim Kontrolltier an. Statistische Berechnung des Vertrauensbereichs nach der Formel: $d = t \cdot s \sqrt{N + 5/5N}$ (d = Abstand zwischen Gesamtdurchschnitt X und einer der beiden Sicherheitsgrenzen L_0 bzw. L_u , t = Proportionalitätskonstante, s = Streuung innerhalb der Kontrolltiere, N = Gesamtzahl der Kontrolltiere). M_c = Mittlere Schwellenveränderung bei Kontrolltieren. M_{ph} = Mittlere Schwellenveränderung bei den pharmakologischen Tieren.

sierte Tätigkeit der sensomotorischen Rinde des wachen Kaninchens nicht nennenswert verändert, dass es jedoch den rhinencephalo-diencephalen 4–5-Herz-Eigenrhyth-

Aus diesem Bild wird ersichtlich, dass Reserpin in keinem Falle schlafbildend wirkt. Wir stimmen in diesem Punkt insbesondere mit RINALDI und HIM-

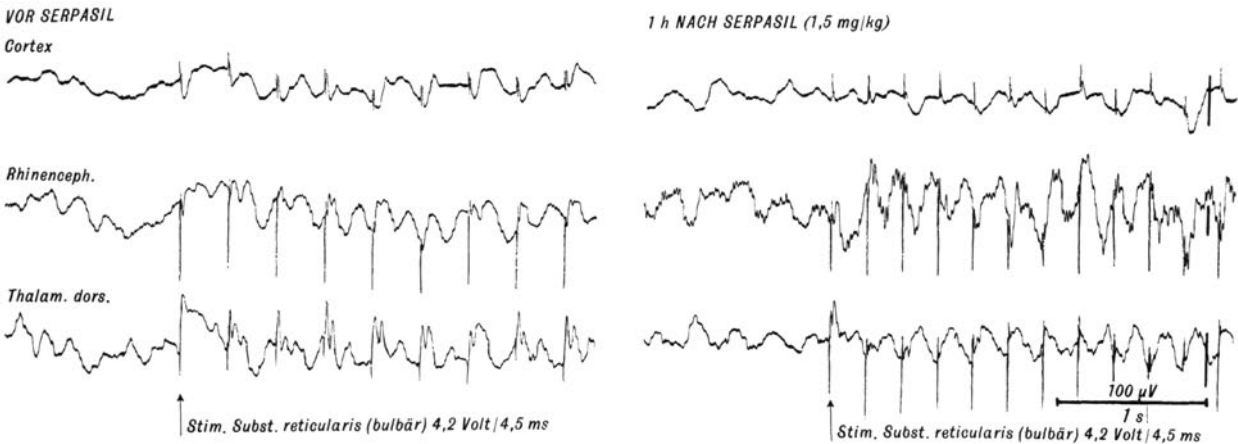


Abb. 2. Dämpfende Wirkung des Reserpins auf die durch Reizung der Substantia reticularis ponto-bulbaris ausgelösten Spikes im Bereich des Cortex und des Thalamus. Zunahme der Spannung des Grundrhythmus und der raschen Komponenten im Rhinencephalon nach der Medikation.

WICH¹ überein, die darauf hingewiesen haben, dass Reserpin ein «electrographic picture of alertness» bewirkt. Diese Wirkung ist um so ungewöhnlicher, als das Mittel im vegetativen Bereich zu einer selektiven Dämpfung sympathischer Substrate (BEIN²) und dadurch zu einer parasymphathikotropen Umstimmung führt.

H. GANGLOFF und M. MONNIER

Laboratoire de Neurophysiologie appliquée, Genève, le 2 août 1955.

Summary

The impact of Reserpine (Serpasil) has been investigated by stimulating different parts of the rabbit's brain (Cortex, Diencephalon, Rhinencephalon, *Subst. reticularis*). Simultaneously the spontaneous brain activity and the electrically induced discharge have been recorded and studied in the cortex, the thalamus (*Nucl. dors. med. and lat.*), the rhinencephalon and the *Subst. reticularis* of the brain stem.

Reserpine has a depressing influence on the diencephalo-cortical system. It raises the threshold of the afterdischarge induced by stimulation of the cortex and of the thalamus.

Nevertheless the drug induces no electrographic sleep pattern. It maintains a steady electric pattern of alertness and increases the electrical ground activity of the rhinencephalon.

Reserpine also depresses the spikes induced in the cortex and in the thalamus by stimulation of the pontobulbar reticular system. This effect is supposed to be due to a pharmacological action located at the thalamo-cortical level rather than in the bulbar segment of the arousal system.

¹ F. RINALDI und H. E. HIMWICH, Ann. N. Y. Acad. Sci. 61, 27 (1955).

² H. J. BEIN, Ann. N. Y. Acad. Sci. 61, 1 (1955).

Rotationssinn nach dem Bogengangsprinzip bei Crustaceen

Bei meinen Untersuchungen über die Auslösung der Augenstielbewegungen bei Crustaceen¹ fiel mir auf, dass die Krabben *Carcinus maenas* und *Maja verrucosa* trotz vollständiger Blendung empfindlich auf passive Drehung um die Hochachse reagieren – im Gegensatz zur Languste (*Palinurus vulgaris*) –, und zwar mit entsprechenden kompensatorischen Augenstielbewegungen (inklusive Nystagmusschläge). Diese Reaktionen treten auch ausserhalb des Wassers auf. Sie sind nach Ausschaltung beider Statocysten in- und ausserhalb des Wassers erloschen. Die Krabben haben also einen Rotationssinn, der seinen Sitz in der Statocyste hat.

Obwohl diese Tatsache schon wiederholt festgestellt wurde², ist sie keineswegs allgemein bekannt geworden³, vielleicht deshalb, weil über die Vorgänge bei der Reizung bisher nur Vermutungen geäussert wurden, die sich zum Teil widersprechen. Die meisten Forscher nahmen an, dass der flüssige Inhalt der Statocyste bei

Drehung des Tieres in bezug auf deren Wand zurückbleibt und zum Abbiegen von Sinneshaaren führt, wie bei den Bogengängen der Wirbeltiere¹. Es wurde aber auch die Meinung vertreten, dass eine solche Art der Reizung nicht möglich sei².

Für die erstere Auffassung spricht meine Beobachtung, dass sowohl *carcinus* als *Maja* – geblendet – beim Abstoppen einer Drehung regelmässig entsprechende Nachreaktionen zeigen. Wird ein Tier zum Beispiel rechtsherum gedreht und standen die Augenstiele demzufolge asymmetrisch nach links gerichtet, so werden sie nach dem Abstoppen der Drehung nach rechts bewegt, und zwar um so schneller, je schneller das Abbremsen erfolgte. Man kann die Nachreaktion schon nach verhältnismässig geringen Drehungen (etwa einer halben Umdrehung) beobachten. Dreht man ein Tier öfter (5–10mal) mit möglichst gleicher Geschwindigkeit zum Beispiel rechtsherum und stoppt dann plötzlich ab, so kann man die Augenstiele mit gleichmässiger, angemessener Geschwindigkeit von der extremen Linksstellung zur extremen Rechtsstellung herumdrehen sehen, wonach ein schneller Nystagmusschlag nach links erfolgt (Nachnystagmus), mit anschliessend neuerlicher Bewegung nach rechts und eventuell einem zweiten Schlag nach links. Nach einer kräftigen Drehung sah ich in dieser Weise manchmal bis zu drei Nachnystagmusschläge (in abnehmender Stärke) auftreten. Diese Erscheinungen entsprechen dem Reizungsprinzip der Bogengänge bei den Wirbeltieren: Bewegung der Endolympe in bezug auf die Wand des Organs bei beschleunigter und verlangsamter Rotation.

Die kompensatorischen Augenbewegungen (Reaktionen und Nachreaktionen) sind ausserhalb des Wassers in der Regel etwas weniger ausgeprägt als im Wasser. Dies beruht aber nicht auf einer Reizwirkung der Wasserströmung, die ja bei Drehung im Wasser immer auftritt. Wenn man eine blinde, entstatete Krabbe in einer kleinen, runden Schale mit Seewasser auf der Drehscheibe so lange rotieren lässt, bis das Wasser die Drehgeschwindigkeit der Schale angenommen hat, entsteht beim Abstoppen eine entsprechende Kreisströmung. Es treten aber trotzdem niemals kompensatorische Augenbewegungen auf.

Weitere Aufschlüsse erbrachten operative Eingriffe an der Statocyste. Zu ihrem Verständnis sind einige Angaben über deren Bau und insbesondere die Struktur der sensiblen Elemente erforderlich. Beim Präparieren der Statocyste, sowohl von *Carcinus* als von *Maja*, fallen sofort die eigenartigen Einstülpungen der Statocystenwand auf, deren Lumen dadurch zu einem komplizierten System gebogener Hohlräume umgeformt wird. Sie sind teilweise senkrecht zueinander orientiert und erinnerten schon HENSEN in seiner klassischen Arbeit über das «Gehörorgan» der Decapoden³ an die Bogengänge der Wirbeltiere. Seit HENSEN auch unterscheidet man an der Innenfläche der Statocyste bei den Krabben: Faden-, Haken- und Gruppenhaare.

Die Fadenhaare sind dünn (\varnothing 2–3 μ) und verhältnismässig lang (300 μ). Sie stehen in einer einfachen, leicht gebogenen Reihe auf einer ovalen, buckelförmig ins Innere der Statocyste vorragenden Einstülpung der ventralen Cystenwand (Abb. 1 und 2). Ihre Anzahl beträgt bei *Carcinus* 40–50, bei *Maja* nur etwa 14. Nach Eröffnung der Statocyste gelang es, bei günstiger Be-

¹ S. DIJKGRAAF, Exper. 11, 1955 (im Druck).

² A. BETHE, Arch. Mikr. Anat. Entw.gesch. 50, 460 (1897); 51, 382 (1898). – W. v. BUDDENBROCK und H. FRIEDRICH, Z. vgl. Physiol. 19, 747 (1933). – H. SCHOENE, Z. vgl. Physiol. 36, 241 (1954).

³ Sie wird sogar in v. BUDDENBROCKS neuer Sinnesphysiologie (Vergleichende Physiologie, Bd. I [Birkhäuser Basel, 1952]) mit keinem Wort erwähnt.

¹ Ausser den bereits zitierten Autoren zum Beispiel M. SESAR, Die Statocysten der Brachyuren (Diss. München 1927).

² C. W. PRENTISS, Bull. Mus. Comp. Zool. Harvard Coll. 36, 167 (1901).

³ V. HENSEN, Z. wiss. Zool. 13, 1 (1863).