

inhibition. It is also noteworthy that the above mentioned workers injected cortisone only during the 2 h preceding the administration of formalin. In thyroidectomized animals this length of treatment may have been too short for the absorption of sufficient hormone and for its action upon the cells, because of the notoriously sluggish metabolism of animals deprived of thyroid hormone.

These experiments were performed with the aid of a grant from Warner-Chilcott Laboratories.

The authors are grateful to Merck & Co., Inc., for supplying cortisone ("Cortone"), and to Glaxo (Canada) Ltd., for dextran ("Intradex").

P. BOIS and H. SELYE

*Institut de Médecine et de Chirurgie expérimentales, University of Montreal, Canada, December 5, 1955.*

### Zusammenfassung

Die angebliche Aufhebung der entzündungshemmenden Wirkung des Cortisons durch Thyreo-Parathyreoid-ektomie wurde experimentell nachgeprüft. Für die objektive Messung des Entzündungsgrades wurden drei Methoden benutzt: Die sogenannte «granuloma pouch» nach Krotonöl und die sogenannte «topical irritation arthritis» nach Formalin und Dextran.

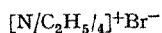
In allen drei Testen war es unmöglich, die entzündungshemmende Wirkung des Cortisons durch Thyreo-Parathyreoid-ektomie zu verhindern.

## Versuche auf dem Gebiet der Lokalanästhesie mit protrahierter Wirkung. III

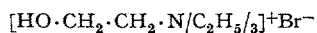
### Über den Einfluss einfacher quaternärer Salze auf die Wirkungsdauer der Lokalanästhetika

Im Rahmen unseres Studiums der Lokalanästhesie mit protrahierter Wirkung<sup>1</sup> wurden wir auf eine Arbeit aufmerksam, die NÁDOR und Mitarbeiter<sup>2</sup> veröffentlichten. Die genannten Autoren stellen fest, dass einige quaternäre Ammoniumsalze, die durch Einwirkung von Methyl- oder Benzylhalogeniden auf bekannte Lokalanästhetika (Procain, Pantocain = Tetracain, Nupercain = Cinchocain) entstehen, eine Lokalanästhesie bewirken, deren Dauer im Vergleich mit der des Anästhetikums, aus dem das geprüfte quaternäre Salz dargestellt wurde, ein Vielfaches beträgt.

Wir stellten uns die Frage, ob eine ähnliche quaternäre Ammoniumfunktion die Wirksamkeit eines Lokalanästhetikums beeinflussen würde, wenn sie nicht direkt Teil seines Moleküls, sondern bloss einen Bestandteil der applizierten Lösung bilden würde. Zur praktischen Lösung dieser Frage untersuchten wir den Einfluss zweier einfacher quaternärer Salze (Tetraäthylammoniumbromid I und Oxyäthyltriäthylammoniumbromid II) auf die Wirkungsdauer von vier Lokalanästhetika (Procain, Tetracain = Pantocain, Cinchocain = Nupercain, Xyloracain) bei Infiltrations- und Oberflächenanästhesie. Bei der letzteren wurde auch Cocain angewendet. Soweit uns bekannt ist, wurde dieser Einfluss bisher nicht geprüft.



I



II

<sup>1</sup> V. HACH und Z. HORÁKOVÁ, Českoslov. farm. (im Druck). – Z. HORÁKOVÁ und V. HACH, unveröffentlicht.

<sup>2</sup> K. NÁDOR, F. HERR, G. PATAKY und J. BORSY, Nature 171, 788 (1953).

Schon bei einer vorläufigen Prüfung der Infiltrationsanästhesie stellten wir eine mehrfache Verlängerung der Wirkungsdauer jener Lokalanästhetika fest, deren Lösungen mit Salz I oder II versetzt worden waren. Wir führten deshalb eine ausführliche Bestimmung der Infiltrations- und Oberflächenanästhesie und einiger weiterer pharmakologischer Eigenschaften dieser Lösungen durch.

Die Infiltrationsanästhesie prüften wir an Meer-schweinchen mittels üblicher Methodik nach BÜLBRING und WAJDA<sup>3</sup> bei intradermaler Injizierung der zu prüfenden Lösungen. Es wurde jedem der Versuchstiere (in Gruppen zu je 5 Tieren) sowohl eine Lösung des Anästhetikums allein (Standard) als auch eine Lösung des Anästhetikums mit Zusatz des quaternären Salzes appliziert und der Verlauf der Anästhesie bis zum völligen Abklingen beobachtet. Es wurde die Dauer der vollkommenen Anästhesie, die Rückkehr zu 50% Empfindlichkeit und die Einstellung der völligen Empfindlichkeit bestimmt. Als Beispiel führen wir Abbildung 1 an. Die Rückkehr von vollkommener Anästhesie zu vollkommener Empfindlichkeit war nach Applizierung der Mischung immer gleich schnell wie die Rückkehr nach Abklingen der Wirkung des Lokalanästhetikums allein. Sie ist nur um die Zeit, um die die vollkommene Anästhesie verlängert ist, verspätet. Die Lösung des Anästhetikums wurde immer in derselben Konzentration angewendet, und die Menge des zugesetzten quaternären Salzes wurde so gewählt, dass seine Konzentration in der Lösung des Anästhetikums der gegebenen Konzentration sich in geometrischer Reihe von 0,125% bis zu 8,0% (für Salz I) und von 0,125% bis zu 2,0% (für Salz II) änderte. Die Ergebnisse sind in der Tabelle zusammengestellt. Die Zeit ist in Minuten angeführt und bedeutet die Dauer der vollkommenen Anästhesie. Die für das blosse Anästhetikum angegebene Zeit stellt einen Durchschnittswert aus den Ergebnissen an 45 Meer-schweinchen dar. Die Ergebnisse für die einzelnen Gemische sind aus Versuchen mit je 5 Meer-schweinchen berechnet. In Abbildung 2 sind als Beispiele die Ergebnisse der Applikation von Procain und Procain im Gemisch mit quaternärem Salz I in einer Konzentrationsreihe von 0,125 bis 8,0% veranschaulicht. Der Umriss der schraffierten Fläche zeigt die Grenzen der statistischen Verlässlichkeit der einzelnen Verlängerungen für eine Wahrscheinlichkeit von  $p = 0,95$  an. Sofern sich die schraffierte Fläche oberhalb der Geraden des Standards in der Höhe von 15 min befindet, ist der Unterschied in der Anästhesiedauer statistisch signifikant<sup>4</sup>.

Die Oberflächenanästhesie wurde auf der Hornhaut des Kaninchens mittels der modifizierten<sup>5</sup> Regnierschen Methode<sup>6</sup> geprüft. Der Verlauf der Anästhesie wurde bis zur vollkommenen Rückkehr der normalen Empfindlichkeit beobachtet. Im Gegensatz zur Wirkung, die die Salze I und II bei der Infiltrationsanästhesie ausüben, stellten wir fest, dass sich bei der Oberflächenanästhesie die Wirkungsdauer der Lokalanästhetika bei Zusatz der Salze I und II nicht verändert oder eher verkürzt.

Die Toxizität der Lokalanästhetika allein, der quaternären Salze und der Mischungen von Lokalanästhetika mit quaternären Salzen wurde bei subkutaner und intravenöser Applikation ermittelt. Die subkutane Toxizität der Mischungen entspricht entweder der Summe der toxischen Wirkungen beider Komponenten oder ist ge-

<sup>3</sup> E. BÜLBRING und I. WAJDA, J. Pharmacol. exper. Therap. 85, 78 (1945).

<sup>4</sup> Die statistische Bearbeitung führte Herr Ing. Z. ROTH aus unserem Institut durch.

<sup>5</sup> Z. HORÁKOVÁ und V. HACH, Českoslov. farm. 4, 234 (1955).

<sup>6</sup> J. REGNIER, C. r. Acad. Sci. Paris 177, 558 (1923).

Anästhetika allein		Veränderung der Zeit der vollkommenen Anästhesie in Minuten, hervorgerufen durch die Zugabe der quaternären Salze											
Anästhetikum und seine Konzentration	Zeit der voll- kommenen Anästhesie in Minuten	quaternäres Salz I								quaternäres Salz II			
		0,125%	0,25%	0,5%	1,0%	2,0%	4,0%	8,0%		1,0%	2,0%	4,0%	8,0%
Procain 0,5% . . . . .	15	+ 3	– 1	+ 15	+ 33	+ 39	+ 61	+ 121		– 3	+ 12	+ 25	+ 52
Xylocain 0,5% . . . . .	35	– 1	+ 6	+ 20	+ 15	+ 49	+ 28	+ 69		– 2	+ 20	–	–
Cinchocain 0,05% . . . . .	23	– 4	+ 23	+ 9	+ 21	+ 20	+ 43	+ 81		+ 2	+ 5	–	–
Tetracain 0,05% . . . . .	23	+ 9	+ 18	+ 34	+ 17	+ 46	+ 50	+ 74		+ 10	+ 22	–	–

Rechts von den fettgedruckten Linien sind die Verlängerungen statistisch (für p = 0,95) gesichert.

ringer. Die intravenöse Toxizität der Mischungen der quaternären Salze mit Tetracain und Xylocain entspricht der erwarteten Summe der toxischen Wirkungen beider Substanzen. Die Toxizität von Procain und Cin-

chocain ist etwas grösser. Bei Blutdruckmessungen an Kaninchen in Urethannarkose wurde bei intravenöser Applikation festgestellt, dass die Wirkung von im Gemisch verabreichten quaternären Salzen und Lokal-

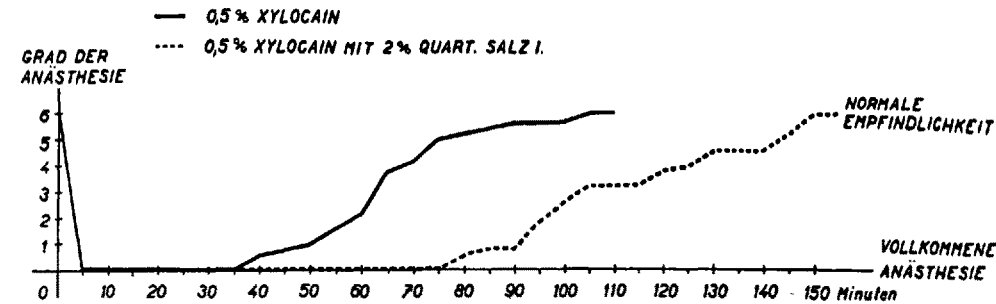


Abb. 1. Anästhesieverlauf nach Verabreichung von Xylocain allein und Xylocain mit dem quaternären Salz I.

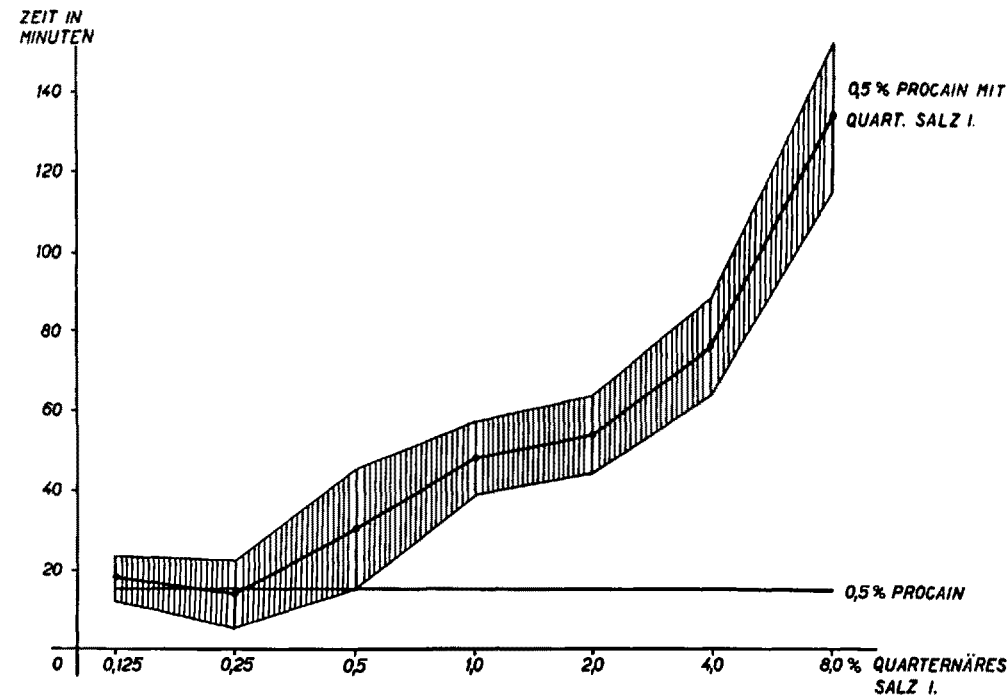


Abb. 2. Verlängerung der Dauer der vollkommenen Anästhesie.

anästhetika weder addiert noch potenziert wird. Der Blutdruckabfall ist annähernd gleich gross wie bei Applikation der blossen quaternären Salze. Die Bestimmungen wurden für jede Mischung an Gruppen von 6 bis 10 Kaninchen durchgeführt. Bei der intradermalen Applikation der Mischungen der Lokalanästhetika mit 1%- und 2%-Lösung der quaternären Salze wurde bei weissen Kaninchen keine Gewebereizung beobachtet. Die Frage, nach welchem Mechanismus die quaternären Salze I und II die Dauer der Lokalanästhesie beeinflussen, haben wir noch nicht studiert. Es wird angenommen<sup>7</sup>, dass die Lokalanästhetika die Erregungsübermittlung durch den Nerv infolge Stabilisierung der Plasmamembran im Gebiet der Ranvierschen Einschnürungen verhindern, und zwar derart, dass sie die Migration der K- und Na-Ionen einschränken und dadurch eine zeitweilige Depolarisation und Polarisierung der Nervenfasern unmöglich machen, durch welche die Impulsübermittlung bedingt ist. Vor kurzem fand LUNDBERG<sup>8</sup>, dass das Tetraäthylammoniumion die durch eine bestimmte Kaliumionenkonzentration verursachte Depolarisation der Nervenfasern verhindert. Daraus kann geschlossen werden, dass das Tetraäthylammoniumion aller Wahrscheinlichkeit nach die Migration der Kaliumionen durch die Plasmamembran inhibiert. Es wirken also die Lokalanästhetika und quaternären Salze beide in gleicher Richtung und zwar entgegen der Möglichkeit einer vorübergehenden Depolarisation und Polarisierung, die die Impulsübermittlung bedingen. Es kann sich hier also um eine synergistische Wirkung beider Substanzen handeln. Dieser Hypothese zufolge sollten auch die quaternären Salze allein eine gewisse lokalanästhetische Wirksamkeit besitzen, die sie, wie wir feststellten, auch tatsächlich aufweisen. Warum die quaternären Salze bei der Oberflächenanästhesie die Wirksamkeit der Lokalanästhetika nicht erhöhen, können wir uns vorläufig nicht erklären.

In unserer weiteren Arbeit wollen wir versuchen, den Mechanismus der Wirkung quaternärer Salze auf die Wirksamkeit der Lokalanästhetika aufzuklären und die Möglichkeit einer praktischen Auswertung dieser Erscheinung ermitteln.

Die ausführlichen Ergebnisse und eine umfangreiche Diskussion werden in *Československá fyziologie* erscheinen.

Wir danken Frau H. MATOUŠKOVÁ-SMOLKOVÁ für ihre technische Hilfe.

V. HACH und Z. HORÁKOVÁ

*Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie, Prag XII, den 3. November 1955.*

#### Summary

The addition of simple quaternary salts (as I and II) to solutions of local anaesthetics, effects a pronounced prolongation of the time of complete infiltration anaesthesia. These salts have no effect on the time of surface anaesthesia. Other pharmacological characteristics of these mixtures were also determined.

<sup>7</sup> T. C. GRAY und I. C. GEDDES, *J. Pharmacy Pharmacol.* 6, 89 (1954).

<sup>8</sup> A. LUNDBERG, *Acta physiol. Scand.* 22, 365 (1951).

### Über eine seltene, durch Sauerstoffmangel bedingte Entwicklungsstörung der Honigbiene (*Apis mellifica* L.)

Im Juli 1944 erhielt unsere Anstalt von einem Bienenzüchter in Linthal (Kanton Glarus) ein Wabenstück, welches eine sehr seltsame und bis dahin unbekannte Entwicklungsstörung der gedeckelten Brut zeigte. Neben 128 normalen Nymphen enthielt es nämlich 12 ältere, tote Arbeiterpuppen und schlüpfreife Bienen, bei denen der Kopf und das erste Beinpaar vollkommen weiss, der übrige Körper dagegen weitgehend ausgefärbt war. Leider konnten damals die abnormen Puppen anatomisch und histologisch nicht mehr untersucht werden; wir besitzen heute davon nur eine photographische Aufnahme (Abb. 1). Bei genauer Betrachtung des Bildes sieht man, dass die unpigmentierten Körperteile ihre Entwicklung auf einem frühpupalen Stadium eingestellt haben, während sich die andern Körperabschnitte in imaginaler Richtung weiterentwickelten und arttypisch ausfärbten. Man darf deshalb annehmen, dass bei diesen Bienen das Weissbleiben des Kopfes und des ersten Beinpaares nicht auf einem angeborenen und örtlich begrenzten Pigmentmangel, sondern auf einer Entwicklungshemmung und einer dadurch bedingten Verzögerung der Ausfärbung beruht hat. Wir haben es somit wohl eher mit einem partiellen Leukomelanismus und nicht mit einem Fall von Albinismus zu tun.

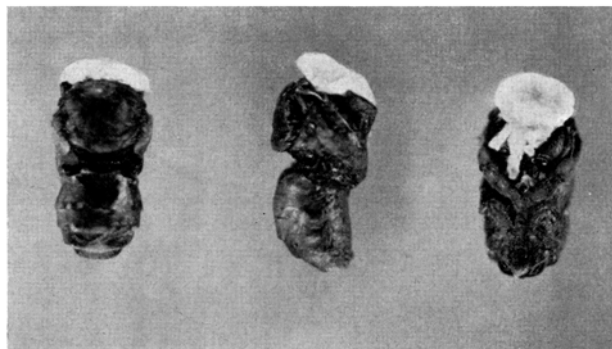


Abb. 1. Die abnormen Bienenpuppen von Linthal (Phot. Dr. W. STAUB)

Die Ursache dieser sonderbaren Entwicklungsstörung blieb bis vor kurzem völlig rätselhaft. Im Sommer 1955 traten nun bei der gruppenweisen Aufzucht von rund 750 normalen Arbeiterlarven und Streckmaden (sogenannte «Vorpuppen») im Brutschrank zu verschiedenen Malen ganz spontan insgesamt 31 weissköpfige Puppen auf, welche eine auffallend grosse Ähnlichkeit mit den abnormen «Linthaler Bienen» zeigten. Der Kopf dieser im Thermostat bei einer Temperatur von 34,5°C in Glasschalen aufgezogenen Tiere (Abb. 2) entspricht in seiner Entwicklung dem einer ganz jungen, eintägigen Puppe; der übrige Körper ist dagegen schon mehr oder weniger imaginal differenziert und dementsprechend ausgefärbt. Bei vielen weissköpfigen Puppen ist das erste Beinpaar ebenfalls weiss und in der Entwicklung offensichtlich zurückgeblieben. Sie stimmen also auch in diesem Merkmal mit den «Linthaler Bienen» überein.

Die 31 absonderlichen Bienenpuppen, die in meinen Versuchen während ihrer Entwicklung periodisch beobachtet und dann genau untersucht werden konnten, ermöglichten es mir, die Ursache der Anomalie festzustellen. Gleich nach der Metamorphose zeichneten sich alle