

Results. Radiosulfate retention by costal cartilage in the intact or hypophysectomized rat is recorded in Table I.

Hypophysectomy has a marked effect on affinity of cartilage for radiosulfate. Incorporation of the isotope in hypophysectomized animals is decreased $1/2-1/3$ when compared to normal rats weighing 85 g. T. P. and growth hormone are both effective in stimulating retention of radiosulfate cartilage. The response is qualitatively similar to but not of the same order of magnitude as response to growth hormone (Table II).

In contrast, T. P. at the same dose level has no apparent effect in the intact animal in that the steroid does not increase isotope retention significantly above that observed for uninjected animals (Table I).

The most sensitive to T. P. appears to be the animal hypophysectomized at 21 days of age. Animals operated at a later age demonstrated a decreased sensitivity to the steroid (Table II, note 36-day group). The lower counting rates observed in control and treated animals are most likely a reflection of the dose of S^{35} /g body weight. Growth hormone has a stimulating effect on radiosulfate incorporation by cartilage regardless of age at hypophysectomy (Table II).

Hydrocortisone accentuates the effects of hypophysectomy on cartilage activity. Incorporation of the isotope into cartilage cells is inhibited by doses of F ranging from 25 to 500 μ g. This dosage level was without effect in the intact rat. Simultaneous treatment with T. P. and F partially corrected the effects obtained when F alone was used (Table I).

We have observed that the hypophysectomized rat gains about 10–15 g in body weight during the 7 day experimental period. Animals operated at 36 days of age gain very little weight. In this respect it is interesting to note that the stimulating effects of T. P. as well as the inhibitory effects of F (at 25 and 50 μ g) occur without any observable influence on body weight.

Discussion. The foregoing data illustrate the susceptibility of costal cartilage to changes in hormonal environment. The decreased metabolic activity of the cartilage cell following hypophysectomy is in agreement with the reports of others^{1,2,3}. Consistent with their findings, we have observed that growth hormone, while having no effect in the intact animal, stimulates incorporation of S^{35} sulfate in the costal cartilage of the hypophysectomized rat.

From the present study it appears that a similar effect, insofar as costal cartilage is concerned, can be ascribed to T.P., since response of the intact or hypophysectomized animal following administration of the steroid is qualitatively similar to response following growth hormone. Nevertheless, the question arises as to whether the response of cartilage can be considered as a direct effect or reflects general improvement of the operated animal.

The fact that T. P. stimulates retention of radiosulfate without apparent effect on body weight suggests a specific effect on the cartilage cell activity rather than a general improvement of the metabolic state of the animal. Further, it was demonstrated that hydrocortisone accentuates the inhibitory effects of hypophysectomy at dosage levels that are without any observable influence on body weight. Consequently it is suggested that the stimulatory effect of T.P. is a direct anabolic effect on cartilage.

Incorporation of radiosulfate by cartilage has been shown to be influenced by hormones other than growth hormone. It has been reported that thyroxine⁴ stimulates

cartilage metabolism while cortisone^{7,8} and large doses of hydrocortisone³ reduce rate of sulfate fixation. We have shown in the hypophysectomized rat that T. P. also influences incorporation of radioactive sulfur. However, since we are measuring total sulfate it is only assumed that the increased concentration of isotope reflects synthesis of chondroitin sulfate, as has been postulated for growth hormone^{3,9}. It is yet to be proven that radiosulfate uptake by cartilage, in response to hormones, is a direct metabolic effect on the tissue or an alteration in turnover rate.

E. J. COLLINS and J. ANILANE

Department of Endocrinology, The Upjohn Co., Kalamazoo (Michigan), November 14, 1958.

Résumé

1° L'hypophysectomie diminue l'incorporation de S^{35} dans le cartilage costal de jeunes rats. L'hydrocortisone renforce l'action de l'hypophysectomie. Au contraire, le propionate de testostérone stimule la fixation de S^{35} dans le cartilage costal. Un traitement à l'hormone de croissance donne une réponse qualitativement identique à celle obtenue avec le propionate de testostérone. 2° Le propionate de testostérone, l'hydrocortisone et l'hormone de croissance n'influencent pas l'incorporation de radiosulfate chez le rat normal.

¹ L. L. LAYTON, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 76, 596 (1951).

⁸ H. BOSTROM and E. JORPES, *Exper.* 9, 392 (1954).

⁹ H. BOSTROM, *Ark. Kemi* 6, 43 (1953).

Der elektrophysiologische Nachweis der propriozeptiven Muskelafferenz und des monosynaptischen Reflexbogens der inneren Kehlkopfmuskeln

Der physiologische Nachweis propriozeptiver Muskelafferenz und des monosynaptischen Reflexbogens der Kehlkopfmuskeln ist bisher weder beim Menschen noch im Tierversuch erbracht^{1,2}. Der histologische Nachweis von Muskeldehnungsrezeptoren in Kehlkopfmuskeln ist bis heute umstritten^{3,4}.

Bei Reizversuchen an Menschen, bei denen wegen eines Kehlkopfkrebss eine Totalexstirpation des Larynx durchgeführt werden musste, konnten wir das Vorhandensein propriozeptiver Muskelafferenz nachweisen und den monosynaptischen Reflexbogen darstellen.

Methodik: Sorgfältige Präparation von Kehlkopf und Nn. laryngici superiores und recurrentes. Nach Freilegung werden diese Nerven etwa 1 cm vor ihrem Eintritt in den Larynx in die Gabeln bipolarer Elektroden eingehängt und diese soweit angehoben und fixiert, dass kein Kontakt von Elektrode und gereizter Nervenstrecke mit dem umgebenden Gewebe möglich ist. Die bipolaren Elektroden können wahlweise zur Reizung wie zur Ableitung benutzt werden. Zur elektromyographischen Ableitung vom M. vocalis wurden koaxiale Nadelelektroden verwandt. Registriert wurde mit einem Dreikanal-DISA-

¹ H. LULLIES, in O. F. RANKE und H. LULLIES, *Lehrbuch der Physiologie. Gehör, Stimme, Sprache* (Springer, Berlin 1953).

² K. MÜNDNICH, *Klin. Wschr.* 35, 802 (1957).

³ K. PAULSEN, *Z. Zellforsch.* 47, 363 (1958).

⁴ D. D. DZIEWIATKOWSKI, *J. biol. Chem.* 189, 717 (1951).

Elektromyographen, der gleichzeitiges Beobachten und Filmen gestattet. Gereizt wurde mit Rechteckimpulsen von 0,8 oder 1 ms Dauer. Die Reizversuche wurden erst auf einer, dann auf der anderen Seite durchgeführt.

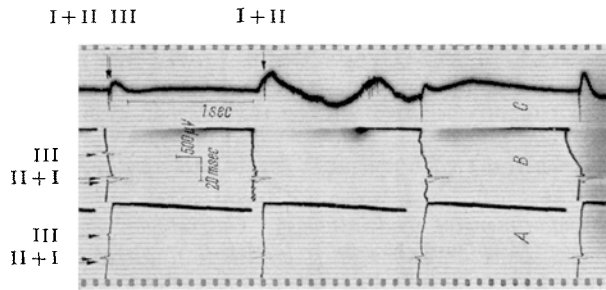


Abb. 1. Gleichzeitige Reizung des N. recurrens und N. laryngicus sup. – Nur bei schwacher Reizintensität treten primäres und sekundäres Muskelaktionspotential auf, bei stärkerer Reizintensität wird das letztere infolge antidromer Hemmung der Motoneurone unterdrückt
A Ableitung vom M. vocalis.

B und C Ebenfalls Ableitung vom M. vocalis über eine zweite ko-axiale Nadelelektrode, die auf die Eingänge von zwei voneinander unabhängigen Verstärkerkanälen geschaltet ist, so dass unter B mit einer Geschwindigkeit von 500 mm/s registriert wird, unter C mit 50 mm/s. Die in Ableitung C auftretenden kleinen Aktionspotentiale, die vor dem dritten Reiz zu beobachten sind, beruhen auf der physiologischen Spontaninnervation des M. vocalis während des Expiriums

- I Reizeinbruch.
- II Primäres Muskelaktionspotential.
- III Sekundäres Muskelaktionspotential (Reflexpotential).

Ergebnisse. 1. Bei Reizung des N. laryngicus sup. wurde nach einem Intervall von 20 ms ein Muskelaktionspotential vom M. vocalis abgeleitet, das bei zunehmender Reizstärke eine ansteigende Amplitude zeigte. Dieses Muskelaktionspotential war mit Sicherheit und ausnahmslos reproduzierbar, die Latenzzeit war konstant. Es wurde bei zunehmender Reizintensität niemals ein anderer Effekt als der eines Amplitudenanstieges beobachtet, niemals traten mehr als ein Aktionspotential auf (Entladungsanhang, afterdischarge).

2. Wurden N. laryngicus sup. und N. recurrens gleichzeitig gereizt, so traten bei Reizintensitäten in Schwellennähe beide (primäres und sekundäres) Aktionspotentiale auf. Die Zeitrelationen blieben unverändert. Bei weiterem Anstieg der Reizintensität verringerte sich jedoch die Amplitude des sekundären Muskelaktionspotentials, und schliesslich verschwand es ganz. Wurde jedoch bei unveränderter Reizstärke der Stromkreis zur Reizelektrode am N. recurrens unterbrochen (so dass also nur der N. laryngicus sup. gereizt wurde), so trat das sekundäre Muskelaktionspotential wieder auf, verschwand aber wieder, wenn die Reizelektrode am Recurrens wieder eingeschaltet wurde. Nach Durchschneidung des N. laryngicus sup. proximal von der Reizelektrode verschwand es gleichfalls und war bei keiner Reizintensität mehr darstellbar (Abb. 1 und 2).

3. Bei Reizung des N. recurrens und Ableitung vom N. laryngicus sup. wurden niemals Aktionspotentiale registriert, die in einem erkennbaren zeitlichen Zusammenhang mit dem Reiz standen.

4. Bei Reizung des N. recurrens und Ableitung vom M. vocalis war kurz nach Überschreiten der Reizschwelle häufig nach dem primären ein sekundäres Muskelaktionspotential zu registrieren, dessen Amplitude bei zunehmender Reizintensität zunächst anstieg, jenseits einer bestimmten Reizintensität dann aber meist brüsk verschwand. Dieses sekundäre Muskelaktionspotential war nicht mit völliger Konstanz reproduzierbar. Konstant war in jedem einzelnen Falle jedoch seine Latenzzeit. Insgesamt lagen die Werte zwischen 16–20 ms. Dieses sekundäre Muskelaktionspotential trat auch nach Durchschneidung des N. laryngicus sup. unverändert auf, war aber nach Durchschneidung des N. recurrens proximal von der Reizelektrode nicht mehr darstellbar.

Diskussion. Nach den Ergebnissen der Reflexuntersuchungen von HOFFMANN⁴, MAGLADERY⁵, PAILLARD⁶ u. a. lässt sich ein Teil unserer Befunde leicht deuten:

⁴ P. HOFFMANN und C. I. KELLER, Z. Biol. 87, 527 (1928).

⁵ J. W. MAGLADERY, Pflügers Arch. ges. Physiol. 261, 302 (1955).

⁶ J. PAILLARD, *Réflexes et régulations d'origine proprioceptive chez l'homme* (Librairie Arnette, Paris 1955).

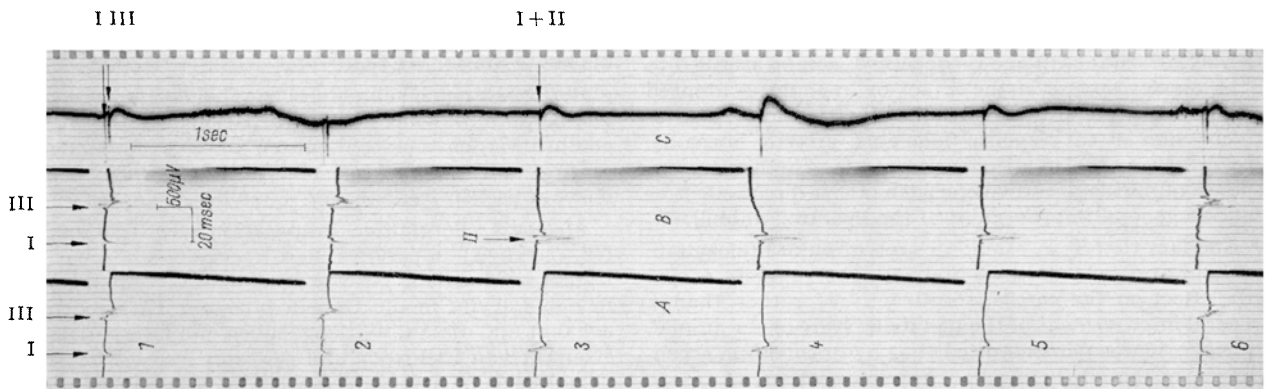


Abb. 2. Bei 1 und 2 Reizung *nur* des N. laryngicus sup. Bei 3, 4 und 5 wird zusätzlich der Stromkreis zur Reizelektrode am N. recurrens eingeschaltet, so dass jetzt beide Nerven gleichzeitig gereizt werden. Das sekundäre Muskelaktionspotential (Reflexpotential) wird prompt unterdrückt, erscheint aber nach Abschaltung der Reizelektrode am N. recurrens bei 6 ebenso prompt wieder.

A Ableitung vom M. vocalis.

B und C Ebenfalls Ableitung vom M. vocalis über eine zweite ko-axiale Nadelelektrode, die auf die Eingänge von zwei voneinander unabhängigen Verstärkerkanälen geschaltet ist, so dass unter B mit einer Geschwindigkeit von 500 mm/s registriert wird, unter C mit 50 mm/s.

I Reizeinbruch.

II Primäres Muskelaktionspotential.

III Sekundäres Muskelaktionspotential (Reflexpotential).

Bei Reizung des N. laryngicus sup. werden Axone von Dehnungsrezeptoren der Kehlkopfmuskeln gereizt, die dadurch ausgelöste afferente Impulssalve erregt die pontinen Motoneurone und löst die Reflexsalve aus, die efferent über den N. recurrens geleitet wird.

Bei gleichzeitiger Reizung von N. laryngicus sup. und N. recurrens ist das Reflexpotential nur bei schwellennahen Reizintensitäten auslösbar, da bei stärkeren Reizintensitäten die afferente Impulssalve auf Motoneurone trifft, die sich infolge der über den N. recurrens geleiteten antidromen Reizsalve im Refraktärstadium befinden⁷. Ein weiterer Teil unserer Befunde (unter 4 der Ergebnisse dargestellt) ist vielleicht nicht so sicher deutbar. Wir nehmen an, dass das bei Reizung des N. recurrens beobachtete sekundäre Muskelaktionspotential dadurch zustande kommt, dass ein kleiner Teil der propriozeptiven Afferenz über diesen Nerven läuft, der grössere Teil dagegen über den N. laryngicus sup.⁸. Hierfür sprechen insbesondere die Konstanz der Latenzzeit und ihre Übereinstimmung mit dem bei Reizung des N. laryngicus sup. ausgelösten Reflexpotential.

E. ESSLEN und B. SCHLOSSHAUER

Neurologische Universitätsklinik, Hamburg-Eppendorf,
28. August 1958.

Summary

On excitation of the superior laryngeal nerve and the recurrent nerve with single square wave shocks in patients undergoing total extirpation of the larynx for cancer, a reflex potential can be recorded from the vocal muscle. This potential shows the criteria characteristic of the reflex potential arising on excitation of muscle spindles or the afferents of muscle spindles (Ia-fibres) in limb muscles. The pathway of afferent fibres is for the main part via the sup. lar. nerve but there seems to be an indication of a small part of afferents in the recurrent nerve also.

⁷ J. C. ECCLES, Pflügers Arch. ges. Physiol. 260, 385 (1954).

⁸ B. SCHLOSSHAUER und E. ESSLEN (im Druck).

Effects of Thalamic Stimulation upon the Rate, Duration and Synchronization of Clonic Activity of the two Independent Cortical Foci

It has been shown by ROSENBLUETH *et al.*¹ that in animals under chloralose anesthesia, and under given experimental conditions, the single shocks applied to appropriate areas of the cerebral cortex in the course, or shortly after the spontaneous end of the tonic-clonic sequence, are able to control the rate of the cortical clonus and to prolong the discharge beyond its intrinsic duration. The phenomenon was confirmed in unanesthetized monkeys and the study extended to areas of the cerebral cortex other than isocortical, as well as to some of the subcortical structures such as the amygdaloid nuclear complex². It has been demonstrated, in addition, that there exist in the cerebral cortex areas with no mutual controlling interrelationship, and consequently that quite independent responses with different clonic rates and durations could be

set up by separate stimulation of such areas^{1,2}. On the other hand, since the pioneer work of MORISON and DEMPSEY³ and DEMPSEY and MORISON⁴, the role of the intralaminar thalamic nuclei in synchronization of the electrical activity of widespread areas of the cerebral cortex has been increasingly recognized^{5,6}.

Considering the results of the works mentioned, it was tempting to see whether the clonic phase of the discharges set up in the two widely separated and mutually unrelated areas of the cerebral cortex could be (a) prolonged, (b) synchronised, and (c) their rate controlled, by an appropriate stimulation of intralaminar thalamic nuclei.

Unanesthetized, immature Rhesus monkeys and cats, with surface and depth electrodes, constructed and implanted according to the technique of DELGADO⁷ have been used in this investigation. Needle electrodes were introduced in the thalamus by means of a Horsley-Clarke stereotaxic instrument and cortical electrodes were placed in the desired position under visual control. Two Grass stimulators, model 4-S, with stimulus isolation units were employed, the one to elicit cortical after discharges and the other to apply single shocks to the thalamus in the course, or in a short interval (less than 0.5 s) after the spontaneous termination, of cortical clonic bursts. Stimuli of 0.2 ms frequency of 100 c/s and 5 s of total duration were used to elicit cortical discharges. Their intensity varied in dependence of the area stimulated. The single unidirectional 0.2 ms pulses were delivered to the thalamus at the rate of 1–3 s. A Du Mont cathode-ray oscillograph was used to monitor the stimuli. The electrical activity was recorded throughout the experiment. When the experiments were completed, the brains of the animals, sacrificed under nembutal overdoses, were perfused with saline and formalin, and sectioned in the stereotaxic instrument. Serial sections (15 μ) were stained and the position of electrodes was checked in histological preparations.

By discrete, separate stimulation of areas 8 and 7 of the cerebral cortex and in certain cases of area 8 of one hemisphere and area 4 of the other, it was possible to set up the independent, localised, and non-spreading tonic-clonic after discharges of different rates and durations. Single shock stimuli of an adequate frequency (corresponding to the predominating intrinsic rhythm of the cortical discharge, i.e. 1–3 c/s) applied in the course of the clonic response, or shortly after its spontaneous end, to the intralaminar thalamic nuclei (N. anterior, N. medialis dorsalis) were repeatedly found to be effective in the control of the rate synchronization of otherwise quite independent and asynchronous discharges, and prolongation of the clonic sequence beyond its intrinsic duration. One of the representative experiments is illustrated on the Figure. It should be pointed out that the average, spontaneous rate of clonic cortical bursts (2.5 to 3/s) corresponded fairly well to the most effective frequencies of the stimuli delivered to the thalamus.

The fact, demonstrated by these experiments, that the clonic discharge of the two bilateral, widely separated, and mutually unrelated areas of the cerebral cortex could be controlled, synchronised, and prolonged by an appropriate stimulation of midline thalamic nuclei, gives strong further support to the realisation of the importance of the

¹ R. S. MORISON and E. W. DEMPSEY, Amer. J. Physiol. 135, 281 (1942).

² E. W. DEMPSEY and R. S. MORISON, Amer. J. Physiol. 135, 293 (1942).

³ H. H. JASPER and J. DROOGLEEVER-FORTUYN, Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis. 26, 272 (1947).

⁴ H. H. JASPER, J. EEG, clin. Neurophysiol. 1, 405 (1949).

⁵ J. M. R. DELGADO, Yale J. Biol. Med. 24, 351 (1952).

¹ A. ROSENBLUETH, D. D. BOND, and W. B. CANNON, Amer. J. Physiol. 137, 681 (1942).

² L. J. MIHAILOVIĆ, Acta med. iugoslav. (in press).