

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).

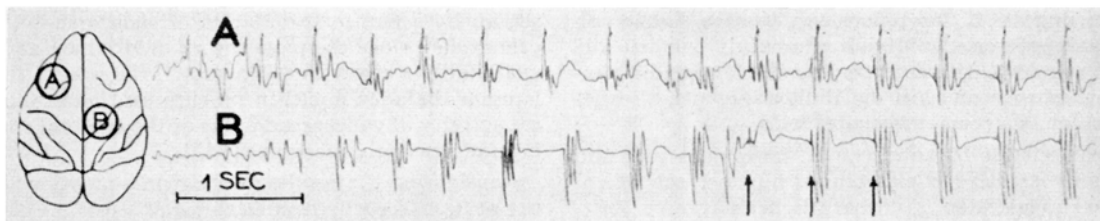


Fig. 1.—Synchronization of the clonic bursts of the two independently discharging cortical foci by single shocks delivered to the thalamus (N. anterior) at the rate of 3/s. Arrows indicate the stimulus artifacts.

role of the diffuse, non-specific thalamo-cortical system in the synchronization and temporal evolution of the convulsive activity of the cerebral cortex.

Acknowledgement: The author is indebted to Professor J. M. R. DELGADO of Yale Medical School in whose laboratory the part this work was carried out.

LJ. MIHAILOVIĆ

Institute of Pathological Physiology, Medical School, University of Belgrade, September 30, 1958.

Résumé

Par la stimulation électrique adéquate des noyaux thalamiques intralaminaires (N. anterior, N. medialis dorsalis) chez les singes non anesthésiés portant les électrodes à demeure, il a été possible de contrôler le rythme des décharges cloniques de deux foyers corticaux indépendants, de synchroniser leur activité et de prolonger la séquence clonique des décharges dépassant sa durée intrinsèque.

Eine neue Reihe lokalanästhetisch wirksamer basischer Acetylmesidine

Im Rahmen systematischer Moleküländerungen basischer Anilide entschlossen wir uns für ein eingehendes Studium der Bedeutung der Alkoxy-, Aroxy- und Aralkoxysubstitution¹, der Beziehungen zwischen strukturellen Abänderungen des hydrophilen basischen Molekülteiles² und den pharmakologischen Eigenschaften. Als Modellpräparat wurde Diethylaminoacetylmesidin (Mesocain) gewählt. Die Strukturformeln sowie die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfungen sind aus beigefügter Tabelle ersichtlich. Identische Präparate (A 352, A 357 und A 374) wurden nach Beendigung unserer Arbeit von LÖFGREN, TEGNÉR und TAKMAN³ beschrieben.

Die Präparate wurden auf übliche Weise durch Reaktion von 0,1 M ω -Chloracetylmesidin mit 0,3 M entsprechendem Amin gewonnen. Die Endprodukte wurden in Form von Hydrochloriden dargestellt, mit Ausnahme des Anilinoacetylmesidines (A 358), dessen Hydrochlorid in Wasser unlöslich und dessen alkoholische Lösung unbeständig ist, weshalb das Studium dieses Präparates abgebrochen wurde.

Von diesen Präparaten prüften wir die Wirksamkeit bei Oberflächen- und Infiltrationsanästhesie und die Toxizität. Die Wirksamkeit bei Oberflächenanästhesie (Kanninchenhornhaut, Standard Cocain M/100) und Infiltrationsanästhesie (Meerschweinchen intradermal, Standard Procain M/50) konnte durch Ermitteln und Vergleichen gleichwirksamer molarer Konzentrationen der getesteten Substanzen mit konstanten Konzentrationen der Standardpräparate festgestellt werden⁴. Die Toxizität wurde nach KÄRBER⁵ durch Bestimmung der LD 50 an weissen Mäusen des H-Stammes nach subkutaner Verabreichung ermittelt. Der molare Quotient der relativen Wirksamkeit und des Toxizitätsindex ist durch den therapeutischen Index zum Ausdruck gebracht.

Siehe Tabelle auf Seite 121.

Aus den pharmakologischen Testergebnissen geht hervor, dass eine Reihe der hergestellten Präparate im Vergleich zum Modellpräparat – Mesocain – bei relativ geringer Toxizität grössere Wirksamkeit bei Oberflächen- und Infiltrationsanästhesie aufweist. Bemerkenswert ist die sehr geringe Toxizität bei vorteilhafter Wirksamkeit von Di-*n*-butylaminoacetylmesidin (A 371), wie aus relativ hohen Werten der Therapeutischen Indexe ersichtlich ist (T. I. bei Oberflächenanästhesie > 340, bei Infiltrationsanästhesie > 46). Weiter zeigten sich auch die methylsubstituierten N-Piperidylacetylmesidine (A 376, A 377, A 383 und A 388) günstig – mit Ausnahme von α -Pipicolylacetylmesidin (A 375); sie sind insgesamt wesentlich wirksamer und weniger toxisch als Mesocain. Von denselben scheint 2,4,6-Kopelidylacetylmesidin (A 388) am vorteilhaftesten zu sein, es weist bei Oberflächenanästhesie eine relative Wirksamkeit von 3,0, bei Infiltrationsanästhesie von 4,7 auf, wobei seine Toxizität im Vergleich zu der des Procains wesentlich geringer ist. Ausführliche experimentelle Ergebnisse werden an anderer Stelle veröffentlicht werden.

R. DOFEK und Č. VRBA

Institut für pharmazeutische Chemie der Masaryk-Universität und Pharmakologisches Institut der Fakultät für Veterinärmedizin, Brno (Tschechoslowakei), 27. August 1958.

Summary

Highly active, and relatively little toxic, local anesthetics were developed from the group of substituted acetylmesidines. The substances were tested for toxicity and local anesthetic activity in surface and infiltration anesthesia.

⁴ Č. VRBA und A. SEKERA, Arch. int. Pharmacodyn., im Druck.

⁵ G. KÄRBER in J. H. BURN, *Biologische Auswertungsmethoden* (Berlin 1937), p. 29.

¹ A. BOROVANSKÝ und Č. VRBA, Českoslov. farm. 7, 135, 168 (1958).

² R. DOFEK, Dissert. Masaryk. Univ. Brno 1957.

³ N. LÖFGREN, C. TEGNÉR und B. TAKMAN, Acta chem. scand. 11, 1724 (1957).