

für das Zustandekommen der Leukozytenansammlung eine wichtige Rolle spielen^{8,9}, spricht dies dafür, dass der Hydrocortisoneffekt über eine Antagonisierung der stimulierenden Wirkung des Lipopolysaccharids auf die Leukozyten zustandekommt.

Die Zeitdauer der Wirksamkeit einer Hydrocortison-dosis, bzw. die Zeitdauer bis zum Eintritt der Hydrocortisonwirkung lässt sich mit der gleichen Versuchsanordnung bestimmen. Wird die Hydrocortisonsuspension subkutan appliziert, so wird die leukozytenansammelnde Wirkung der intraperitoneal injizierten Proteusfraktion in folgender Weise beeinflusst:

	Leukozyten pro mm ³ Spülflüssigkeit
Normalwert (freie Zellen der Bauchhöhle am unbehandelten Tier)	915 ± 226
Wirkung der Proteusfraktion (16 h nach Injekt.)	4412 ± 738
Hydrocortison 24 h vor Proteusfraktion-Injekt.	5617 ± 1364
Hydrocortison 8 h vor Proteusfraktion-Injekt.	2940 ± 1447
Hydrocortison 3 h vor Proteusfraktion-Injekt.	2216 ± 1595
Hydrocortison 1 h vor Proteusfraktion-Injekt.	1776 ± 261
Hydrocortison gleichzeitig mit der Proteusfrakt.	1173 ± 665
Hydrocortison 1 h nach Proteusfraktion-Injekt.	1020 ± 302
Hydrocortison 3 h nach Proteusfraktion-Injekt.	1120 ± 247
Hydrocortison 8 h nach Proteusfraktion-Injekt.	3640 ± 622

Hydrocortison, in dieser Form appliziert, besitzt demnach seine Wirkung nur relativ kurze Zeit, 24 h nach Injektion ist sie nicht mehr nachweisbar (in diesem Zeitpunkt scheint die Ansprechbarkeit auf die Proteusfraktion eher verstärkt zu sein). Der Vergleich der Hemmung mit der Zeit/Wirkungskurve des Bakterienextraktes, die ebenfalls nach 3–6 h anzusteigen beginnt und nach etwa 16 h das Maximum erreicht, zeigt, dass der Hydrocortisoneffekt rasch eintritt. Dass die etwa gleichzeitige Injektion (an verschiedenem Ort) von Hydrocortison und Polysaccharidfraktion den stärksten Hemmeffekt gibt, beruht offenbar darauf, dass das Wirkungsmaximum von Hydrocortison etwa zur gleichen Zeit oder etwas früher erreicht wird als das der Polysaccharidfraktion. Bei anderem Wirkungsablauf des einen oder anderen Faktors können naturgemäß andere Relationen für das Wirkungsmaximum auftreten. Die Methode ist somit auch geeignet, über die Wirkungsdauer von Cortisonpräparaten Aufschluss zu geben.

Alle Cortisonderivate mit antirheumatischer Wirkung, die bisher geprüft wurden, zeigen einen analogen Effekt. Desoxycorticosteron dagegen ist in diesem Test unwirksam. Die Befunde sprechen dafür, dass der untersuchte Mechanismus ein wesentlicher Faktor in der Wirkung des Cortisons und seiner Derivate auf die Infektionsresistenz darstellt.

R. MEIER und B. ECKLIN

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft,
Pharmazeutische Abteilung, Basel, 20. Januar 1960.

Summary

The aggregation of leucocytes provoked in the peritoneal cavity of the white mouse by intraperitoneal injection of living *E. coli* is inhibited by large doses of hydrocortisone. At the same time, the animal's susceptibility to infection is enhanced. The aggregation of leucocytes induced by injection of a bacterial extract containing lipopolysaccharides is inhibited in a similar manner. The effect of hydrocortisone sets in rapidly and subsides within 24 h. The inhibitory effect of hydrocortisone on the lipopolysaccharid effect on leucocytes seems to be an important factor in the influence of hydrocortisone on the infectious process.

Depression of Cone Sensitivity During Dark Adaptation

GÖTHLIN¹ has presented sensory evidence in favour of the view that rods can depress or inhibit cone vision. A larger intensity change was required for the sensation of red in changing from the dark adapted to a moderately light adapted state when the macula was stimulated than when stimulation was restricted to the rod-free area. Experiments on frog eyes yield further evidence in the same sense. According to GRANIT and RIDDELL², the electroretinogram during dark adaptation fails to respond to changes of illumination even at a rather low frequency (5 stimuli/s) in spite of the fact that the strength of light is far above cone threshold; after light adaptation, the same eye follows stimulus frequencies up to 13/s.

In the present study threshold measurements during dark adaptation were made in frogs by determining the energy of light necessary for a constant electroretinographic response elicited by test lights of 652 mμ (mainly activating cones) and of 435 mμ (mainly activating rods). For a detailed description of the method, see DODT and ELENUS³. The frogs were dark adapted for 12 h, then urethane and curare were given and the iris was cut. In order to keep the animal in constant condition oxygen was added. Thresholds were established in the dark-adapted state; then followed light adaptation and afterwards the recovery of the threshold sensitivity was measured at intervals in the dark.

In agreement with sensory work on man (KOHLRAUSCH⁴; HECHT *et al.*⁵) and with microelectrode studies in the frog's eye (GRANIT⁶; DONNER⁷), the threshold variation during dark adaptation was large for lights of short wavelengths and small for lights of long wavelengths. At 1.0 s of dark adaptation the relative energy was about 3.4 log units for 435 mμ and about 1.4 log units for 652 mμ, zero being the value in the dark (Fig.). Thus, the relative difference in energy for the two wave lengths is about 2 log units which corresponds to a full Purkyně shift in the frog.

During the first minutes of dark adaptation, the 'cone phase' of threshold recovery for the test lights 435 and 652 mμ follows an almost parallel course, linear in the double logarithmic plot (Fig.). Then, after about 10 min in the dark, the course of threshold change differs for the two wave lengths. For 435 mμ, the 'cone phase' is followed after a break by a 'rod phase' which completes dark adaptation within about 3 h (Fig., open circles). For 652 mμ, which stimulates cones, the threshold variation follows a different pattern. At 15 min in the dark, the threshold is definitely higher than at 9 min and continues to rise for nearly 1 h (Fig., filled circles). Thereafter the threshold decreases again and runs parallel to the 'rod phase' of 435 mμ until the original sensitivity in the dark is regained.

¹ G. F. GÖTHLIN, Kungl. Svenska Vetenskapsakad. Handl. 58, No. 1 (1917).

² R. GRANIT and H. A. RIDDELL, J. Physiol. 81, 1 (1934).

³ E. DODT and V. ELENUS, The Second Scandinavian Summer Meeting of Biochemistry, Medical Chemistry, Pharmacology and Physiology (Turku/Abo 1959).

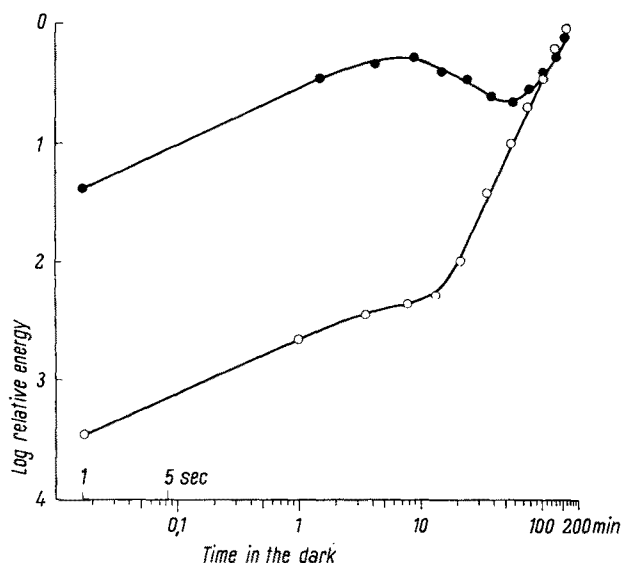
⁴ A. KOHLRAUSCH, Pflüg. Arch. ges. Physiol. 196, 113 (1922).

⁵ S. HECHT, C. HAIG, and A. M. CHASE, J. gen. Physiol. 20, 831 (1937).

⁶ R. GRANIT, Acta physiol. scand. 3, 137 (1941).

⁷ K. O. DONNER, H. M. S. O. Nat. Physical Lab. Symposium on Visual Problems of Colour, Teddington (1957), Paper No. 20.

Similar results were obtained in 8 experiments, in all of which the threshold for 652 m μ definitely rose at the time when the break in the curve for the blue light occurred. This rise in threshold during the 'cone phase' of dark adaptation was most clearly seen for 652 m μ ; in response to 605 m μ the threshold remained fairly constant from the 10th to the 30th min, then the 'rod phase' set in. For test light 693 m μ , the available energy did not suffice for quantitative examination.



Curves showing the change of threshold in the course of dark adaptation in the frog. Temperature maintained at 17°C. Ordinate: log of relative light energy necessary for a constant (20 μ V) electroretinographic response. Test light: 435 m μ (open circles), 652 m μ (filled circles). Zero ordinate: energy at threshold as measured in the dark adapted eye. Abscissa: log time in the dark. The beams of light used for testing and for light adaptation both illuminated the same area (1.5 cm in diameter) of white paper placed 8 mm in front of the eye. Light adaptation: white light, duration 15 min, retinal illumination about 5.2×10^6 Trolands. Note the 24-fold decrease of threshold in response to 435 m μ and the 2.4-fold increase of threshold in response to 652 m μ from the 10th to the 60th min of dark adaptation

According to the Figure, the rise of threshold in response to red light coincides with the beginning of the 'rod phase', as shown by the curve for the blue test light. It is tempting, therefore, to correlate the depressed cone sensitivity indicated by the response curve to red light with the incipient activity in rods, evidenced by the rising sensitivity to blue light. Since the break separating cone and rod phases occurs earlier for blue light of 462 m μ than for stimuli of any other wave length, including violet light (unpublished observations of the authors), it may be that the green rods, which absorb heavily in the blue (DENTON and WYLLIE⁸), are the ones responsible for the depression of cone sensitivity during dark adaptation.

The authors are indebted to the Deutsche Forschungsgemeinschaft for support of this work.

E. DODT und K. H. JESSEN

William G. Kerckhoff-Institut der Max-Planck-Gesellschaft, Bad Nauheim, 5. Februar 1960.

Zusammenfassung

Die Änderung der Dunkelempfindlichkeit gegenüber monochromatischem Licht wird am Froschauge nach Helladaptation an 5×10^6 Trolands elektoretinographisch bestimmt. Von der 10. Minute bis zu einer Stunde nimmt die Empfindlichkeit für Rot (652 m μ) um das 2,4fache ab, während jene für Blau (435 m μ) in der gleichen Zeit um das 25fache zunimmt. Da der Abfall der Rotempfindlichkeit zeitlich mit dem Beginn der zweiten Phase der Dunkeladaptation übereinstimmt, wird auf eine Depression der Zapfenerregung durch die Aktivität der Stäbchen geschlossen.

⁸ E. J. DENTON and J. H. WYLLIE, J. Physiol. 127, 81 (1955).

Elektrophysiologische Analyse der Wirkung von Adrenochrom auf das Kaninchengehirn

Adrenochrom wurde 1937 von GREEN und RICHTER¹ in einer Konzentration von 10^{-7} M im quergestreiften Muskel nachgewiesen. Das Ferment Phenolase katalysiert seine Bildung aus Adrenalin, und verschiedene experimentelle Beobachtungen sprechen dafür, dass Adrenochrom oder ähnliche Oxydationsprodukte des Adrenalins im Organismus gebildet werden. Adrenochrom verändert das EEG des gesunden Menschen und führt zu psychischen Zustandsveränderungen, wie sie auch bei LSD und Mescalin anzutreffen sind (HOFFER, OSMOND und SMYTHIERS²).

Wir haben die Wirkung von Adrenochrom auf das Kaninchengehirn elektrophysiologisch analysiert, um sie mit den Effekten anderer halluzinogener Substanzen zu vergleichen.

Methode: An 12 nicht narkotisierten Kaninchen wurde mit der stereotaktischen Methode von MONNIER und GANGLOFF³ die Wirkung von Adrenochrom⁴ auf die folgenden Parameter während 2 h untersucht: 1. Verhalten der Tiere; 2. Atmungs- und Pulsfrequenz; 3. Spontane elektrische Aktivität von Neocortex, Paläocortex und Meso-diencephalon des intakten Gehirns und des «cerveau isolé»; 4. Amplitude und Schwelle der kortikalen Antworten auf elektrische Reizung des Thalamus medialis (intralaminäres System), des Thalamus ventrolateralis (spezifisches thalamo-corticales Projektionssystem), des dorsalen Hippocampus (Paläocortex) und der Substantia reticularis mesencephali mit niedriger Impulsfrequenz (3–4 Hz); 5. Arousal reaction auf Reizung der Substantia reticularis mesencephali mit hoher Impulsfrequenz (150 Hz). Adrenochrom wurde in Dosen von 3,5 und 6 mg/kg i. v. injiziert.

Ergebnisse: Das Verhalten der Versuchstiere wird durch Adrenochrom wenig beeinflusst. Die Kaninchen reagieren aber auf sensorische Reize wie Licht und Lärm stärker.

¹ D. E. GREEN und D. RICHTER, Biochem. J. 31, 596 (1937).

² A. HOFFER, H. OSMOND und J. SMYTHIERS, J. ment. Sci. 100, 29 (1954).

³ M. MONNIER und H. GANGLOFF, Atlas for Stereotaxic Brain Research on the Conscious Rabbit (Elsevier Publ. Comp., Amsterdam 1960).

⁴ Adrenochrom wurde uns von der Direktion der Firmen Labaz, Bruxelles, und Geigy, Basel, in verdankenswerter Weise zur Verfügung gestellt. Herrn S. GRABER danken wir auch bestens für seine technische Mitarbeit.