

embedded in paraffin. The following methods of staining were used: hematoxylin-eosin, Hotchkiss-McManus, aqueous toluidine blue (0.5‰), Verohof-Van Gieson for elastic fibres, Gomori for reticulum, Azan-Heidenhein. Histological observation was directed to the possible modification of fibrillary reticulum, elastic fibres⁵, vascular and inflammatory components, collagen formation and epidermization, as well as to the quantitative and qualitative response to metachromasia and PAS-positivity.

The results are summarized in the Table. Oranabol, at the dose of 0.5 mg, induced a more intense proliferative activity with a higher percentage of wounds repaired (50%), as compared with the controls (19%); the inflammatory component was very low. In this group the persistence of features characteristic of newly formed tissues (higher cellularity, more dense fibrillary reticulum, comparatively less marked increase of collagen fibres), suggested an evolutive rather than a maturative process.

Different effects were observed in the group of mice treated with Oranabol 1.0 mg: a remarkable reduction of the repair processes as compared with the controls was found, with evidence of phlogistic changes, no wounds being completely repaired. The different results obtained by varying the dose of the steroid, though apparently discordant, may be ascribed to toxicity through overdosage, depression of pituitary activity being the possible mechanism⁶. This point deserves further investigations.

The administration of Prednisolone 0.5 mg resulted in a very low degree of formation of granulation tissue and repair activity (no wounds repaired), with marked

reduction of the inflammatory response. This is in accordance with the results obtained by other authors⁷, concerning the effect of cortisone and derivatives on granulation tissue.

Oranabol and Prednisolone, administered simultaneously, induced effects similar to those observed in the control animals (18% of wounds repaired) with a good formation of granulation tissue and very few inflammatory changes. Such results suggest that the inhibitory effect exerted by cortisone on wound healing can be partially prevented by the simultaneous administration of anabolic steroids.

Riassunto. Il trattamento associato di 4-idrossi-17- α -metiltestosterone (Oranabol) e Prednisolone ha determinato sui processi di guarigione delle ferite cutanee del topo una risposta riparativa che lascia intravedere la possibilità di una neutralizzazione da parte degli steroidi anabolizzanti dell'azione inibente dei cortisonici.

V. BARBERA, L. POLLICE, and L. MAZZARELLA

Istituto di Anatomia e Istologia Patologica, Università di Bari (Italy), May 29, 1962.

⁵ Elastic fibres were always absent within the healing area, both in control and treated animals.

⁶ M. TAUBENHAUS and G. D. ANROMIN, *J. lab. clin. Met.* 36, 7 (1950).

⁷ A. D. BANGHAM, *Brit. J. exp. Path.* 32, 77 (1951). - G. ASBOE-HANSEN, in *Inflammation and Diseases of Connective Tissue*, Hancmann Symp. (Saunders 1961), p. 38.

Störung der Atemmotorik durch Parasympathicomimetica, verglichen mit der Wirkung von Reizstoffen

Reflexogene Reizgifte, wie Aconitin, Veratrin, Veratrum- und Delphiniumalkaloide und Andromedotoxin oder Inhalation örtlich reizender Gase bewirken bei Mäusen, Ratten und Meerschweinchen eine periodisch auftretende charakteristische Störung der Atemmotorik (Respirationszeichen, RZ). Diese besteht in einer krampfartigen Bewegung des Rumpfes, wobei der Kopf nach vorne geneigt wird. Bei dieser etwa 1-2 sec dauernden steifen Verbeugung macht das Tier den Eindruck, als wolle es sich erbrechen. Das Zeichen wiederholt sich in Abständen von 1/2 bis mehreren Minuten über einen Zeitraum bis zu 1 h und auch darüber¹⁻³. Tiefe Narkose hebt das Phänomen auf.

In einer früheren Mitteilung² haben wir das RZ als Reflexbewegung gedeutet, die ihrerseits durch einen kurzdauernden reflektorischen Bronchialverschluss ausgelöst wird. Von dieser Deutung ausgehend wurde in den hier mitgeteilten Versuchen geprüft, ob sich das Phänomen auch durch Gifte hervorrufen lässt, die nicht reflektorisch, sondern parasympathicomimetisch oder myotrop bronchokonstriktisch wirken. Es konnte nicht vorausgesagt werden, ob es möglich ist, durch geeignete Dosen dieser Stoffe Bronchialverschlüsse von so kurzer Dauer zu erzeugen, wie es für die Entstehung des RZ erforderlich ist. Anhaltend starke Bronchokonstriktion muss das Phänomen durch schwere Atemstörung verdecken oder verhindern.

Versuche. Es gelang uns nicht, am Meerschweinchen mit Histamin und an Mäusen mit Pilocarpin das RZ zu erzeugen. Dagegen konnte das Phänomen bei Mäusen beobachtet werden nach Injektion von 1 μ g/20 g Pro-

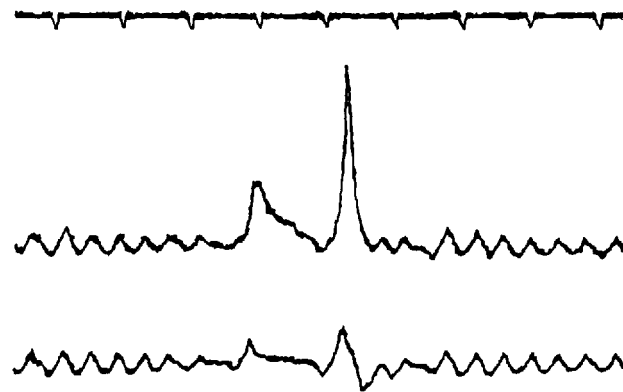


Fig. 1. Atemstörung (RZ) nach 10 μ g/20 g Physostigmin s.c. Bei insgesamt verlangsamerter Atmung Stillstand der Luftbewegung für etwa 1 sec bei verstärkter inspiratorischer Thoraxbewegung; danach tiefer Atemzug.

¹ P. PULEWKA und H. GREVENER, *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 177, 74 (1934).

² P. PULEWKA, M. BÜHLER und B. KLUMPP, *Arzn.-Forsch.* 10, 953 (1960).

³ P. PULEWKA, *Bull. Fac. Med. Istanbul* 12, 275 (1949).

stigmin s.c., 25 $\mu\text{g}/20\text{ g}$ Mestimon i.v., 10 $\mu\text{g}/20\text{ g}$ Paraoxon (Mintacol) s.c., 5–20 $\mu\text{g}/20\text{ g}$ Physostigminsalicylat s.c. oder 300–400 $\mu\text{g}/20\text{ g}$ Parathion (E 605) s.c. oder 200 $\mu\text{g}/20\text{ g}$ Parathion i.v. Während in den Versuchen mit Prostigmin, Parathion und Mestimon nur ein beschränkter Teil der Tiere positiv reagierte, trat nach 10 $\mu\text{g}/20\text{ g}$ Physostigminsalicylat oder 10 $\mu\text{g}/20\text{ g}$ Paraoxon das RZ bei den meisten Tieren in grosser Zahl auf. Parathion erzeugte das RZ meist nur in tödlichen Dosen, die übrigen Stoffe in subletalen Dosen. Die Rumpfbewegung vollzieht sich unter der Wirkung der Parasympathicomimetica meist etwas schneller und weniger ausgiebig als nach Anwendung der reflexogenen Reizstoffe, doch ist sie manchmal, besonders nach Physostigmin, genau so stark ausgeprägt. Dies zeigt Figur 1 am Beispiel der Physostigminwirkung, welche bei der nicht narkotisierten Maus mit der früher beschriebenen Apparatur² registriert ist. Zum Ver-

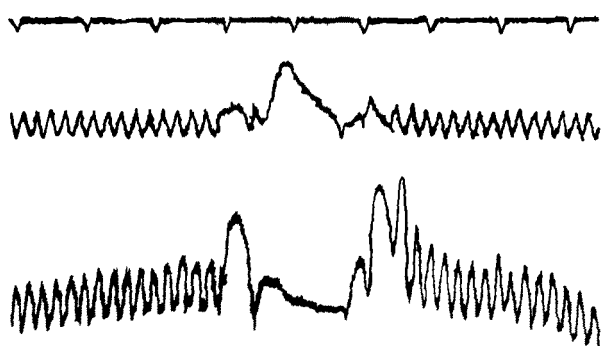


Fig. 2. Atemstörung (RZ) nach 20 $\mu\text{g}/20\text{ g}$ Veratrin s.c. Zwischen normalen Atembewegungen Stillstand der Atemluft bei verstärkter Thoraxbewegung wie bei Physostigmin in Figur 1.

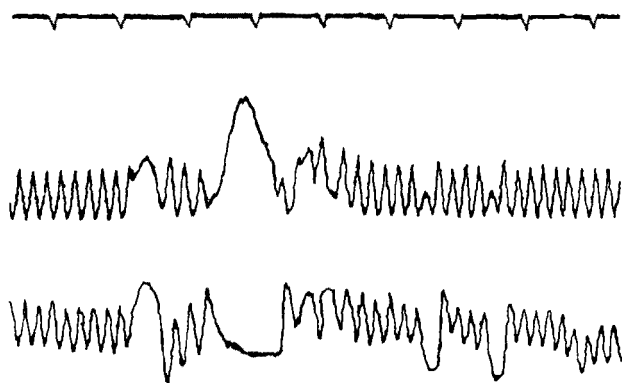


Fig. 3. Variante des Kurvenbildes nach 20 $\mu\text{g}/20\text{ g}$ Veratrin s.c. im Verlauf desselben Versuchs wie in Figur 2.

Rhythmic Control of Intercostal Muscle Spindles

Intercostal muscles appear to be well supplied with muscle spindles (BARKER¹). Practically nothing, however, is known about the role of these receptors and their efferent control in the regulation of respiratory movements. In order to study the functional significance of these muscle spindles and their γ motor innervation, the activity from single dorsal root fibres of thoracic segments 5–7 was recorded with microcapillaries in 30 cats under

gleich ist in Figur 2 und 3 die Wirkung des reflexogenen Reizgiftes Veratrin in gleicher Weise aufgenommen.

Die Figuren 1–3 zeigen: Oben — Zeit in sec. Mitte — Atembewegung des Thorax; Inspiration aufwärts. Unten — Bewegung der Atemluft; Inspiration aufwärts. Aus den Figuren ergibt sich die Gleichartigkeit der durch Physostigmin und der durch Veratrin erzeugten Atemstörung sowie der früher von uns demonstrierten Andromedotoxinwirkung². Atropin hemmte das Phänomen, wenn es durch Parasympathicomimetica hervorgerufen war, stärker als nach Auslösung durch reflexogene Reizgifte.

Man kann in diesen Versuchen eine Bestätigung unserer Deutung² über das Zustandekommen des RZ erblicken. Das Ausbleiben des Phänomens nach Anwendung von Pilocarpin oder Histamin braucht nicht dagegen zu sprechen, da nicht jeder bronchokonstriktorisch wirksame Stoff imstande sein muss, bei bestimmter Dosierung einen nur kurz dauernden Bronchialverschluss herbeizuführen.

Gegen unsere Erwartung fanden wir, dass in tiefer Narkose nicht nur die Rumpfbewegung ausblieb, sondern auch der auf einen kurzen Bronchialverschluss deutende Stillstand der Atemluft durch Physostigmin ebenso wie durch reflexogene Reizgifte nicht mehr hervorgebracht werden konnte. Dies spricht dafür, dass nicht nur nach Anwendung der Reizgifte, sondern auch der Parasympathicomimetica nervöse Mechanismen am Zustandekommen des kurzen Bronchialverschlusses beteiligt sind. Demgemäss konnten wir auch am narkotisierten und mit Muskelrelaxantien (Succinylcholin) behandelten Meer-schweinchen bei künstlicher Druckmung mit der Methode von KONZETT und RÖSSLER⁴ keinen schnell ablaufenden Bronchialverschluss nach Veratrin oder Physostigmin beobachten.

Weitere Versuche sind im Gange.

Summary. In experiments on mice, it was found, that the peculiar disturbance of respiratory movements which was demonstrated formerly as the effect of injected reflexogenic irritants (Veratrin, Veratrum-alkaloids, Andromedotoxin etc.), as well as of airborne irritant gases, can also be produced by suitable doses of parasympathicomimetic bronchoconstrictors (Prostigmin, Mestimon, Paraoxon, Parathion, Physostigmin). This confirms the explanation of the phenomenon formerly given by the authors as a reflex reaction initiated by a brief bronchoconstriction.

P. PULEWKA, M. BÜHLER und B. KLUMPP

Institut für Toxikologie der Universität Tübingen (Deutschland), 1. Juni 1962.

⁴ H. KONZETT und R. RÖSSLER, Arch. exp. Path. Pharmac. 195, 71 (1940).

light nembutal anaesthesia. Stimulating electrodes were placed on the extradural portion of the ventral roots of the segments under study. For selective blockade of γ motor fibres (MATTHEWS and RUSHWORTH^{2,3} the proximal parts of the emerging intercostal nerves were exposed to permit subsequent application of 0.25% lido-

¹ D. BARKER, in *Symposium on Muscle Receptors* (Hong Kong University Press, 1962), p. 227.

² P. B. C. MATTHEWS and G. RUSHWORTH, J. Physiol. 135, 245 (1957).

³ P. B. C. MATTHEWS and G. RUSHWORTH, J. Physiol. 135, 263 (1957).