

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-

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.

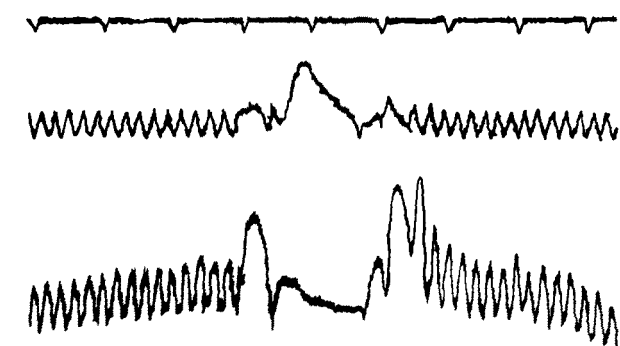


Fig. 2. Atemstörung (RZ) nach 20 $\mu\text{g}/20\text{ g}$ Veratrin s.c. Zwischen normalen Atembewegungen Stillstand der Atemluft bei verstärkter Thoraxbewegung wie bei Physostigmin in Figur 1.

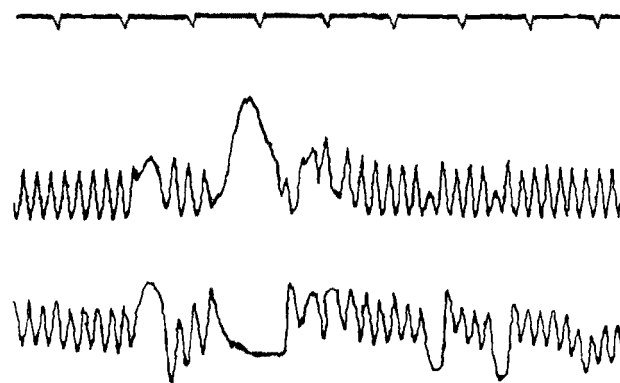


Fig. 3. Variante des Kurvenbildes nach 20 $\mu\text{g}/20\text{ g}$ Veratrin s.c. im Verlauf desselben Versuchs wie in Figur 2.

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

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).

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

caine (Xylocaine, Astra). Simultaneous monitoring of the width of the intercostal space, and either tidal volume or intratracheal pressure were used to relate the receptor activity to movements associated with spontaneous or artificial respiratory cycles.

The discharge patterns in dorsal root afferents from intercostal muscles usually showed marked respiratory rhythms. A total of 110 afferent fibres were studied and identified as belonging to either muscle spindles or tendon organs on the basis of their response patterns to ventral root stimulation (GRANIT and KAADA⁴). Ninety-nine units were recognized as muscle spindles since they demonstrated a pause in their discharge during contraction evoked by ventral root stimulation at strengths sufficient to excite only the coarse α motor fibres. In contrast, 11 fibres showed augmentation of their firing rate during the contraction and were thus designated as afferents from tension receptors, probably Golgi tendon organs.

Although muscle spindles generally showed a conspicuous respiratory rhythm in their afferent discharge, most of them demonstrated activity throughout the entire respiratory cycle. The discharge patterns in response to active respiration and passive inflations or deflations were often complex and not compatible with that of a passive length recording receptor and it was found impossible on the basis of these responses to classify the muscle spindles as to their location in inspiratory or expiratory portions of the intercostal musculature. The patterns that were recorded suggested a rhythmic activity of the γ motor fibres innervating the intrafusal muscle spindles. The ' γ -bias' (ELDRED, GRANIT and MERTON⁵) was analyzed with the method of selective blockade of γ motor fibres by lidocaine.

During the process of selective inactivation of the γ motor fibres the discharge pattern was affected in two ways. One effect was characterized by a uniform decrease in firing rate during both inspiration and expiration, interpreted as a loss of static ' γ -bias'. The other effect consisted of a progressive and marked decrease in the discharge during either inspiration or expiration, due to an apparent loss of rhythmic ' γ -bias'. Both of these effects could be recorded from the same spindle, usually at somewhat different stages of the blockade. The

'residual' activity that remained was interpreted as a passive response to changes in length of the extrafusal muscle fibres. Spindles which showed a passive response during inspiration were considered as 'expiratory' in location and, conversely, spindles with passive responses during expiration were classified as 'inspiratory'. On this basis, 22 spindles were considered 'inspiratory' and 9 as 'expiratory'. It is of particular interest that all but two of the inspiratory spindles showed highest discharge rates in the unblocked condition during inspiration, presumably because of marked γ efferent activity during the phase of α contraction (Figure). In contrast, only 3 of the 9 expiratory spindles exhibited evidence of simultaneous intra- and extrafusal contraction.

The maximal discharge rate of muscle spindle afferents during α contraction was not dependent on intact vagal nerves. In spite of the absence of any respiratory contractions during artificial hyperventilation, lidocaine blockade of the γ fibres in vagotomized preparations revealed in 5 out of 10 spindles that γ motor activation occurred during the phase corresponding to passive shortening of the extrafusal muscles. After complete transection of the spinal cord at C₈-Th₁, maximal rate of firing was found in 4 out of 4 spindles during the phase of shortening of the extrafusal muscle fibres. These results demonstrate the presence of spinal mechanisms for reflex activation of the intercostal γ motoneurons. Thus, the γ motoneurons appear to be driven reflexly by receptors that are sensitive to the movements of the chest walls. These receptors have, however, not been identified as yet.

Since muscle spindles are known to facilitate the α motoneurons innervating the muscle in which they are situated, the reflex activation of the γ motoneurons that occurs concomitant with α contraction may provide a spinal mechanism for amplification of the force of the respiratory movements, especially inspiration.

Zusammenfassung. Afferente Impulsentladungen wurden an der Katze in Pentobarbitalnarkose von einzelnen Hinterwurzelfasern (Thorakalsegment V-VII) abgeleitet. Muskelspindeln und Sehnenorgane wurden identifiziert.

Die Muskelspindeln zeigten meist einen ausgeprägten respiratorischen Aktivitätsrhythmus. Motorische γ -Fasern, der intrafusalen Muskelspindel-Innervation wurden selektiv mit Lidocain blockiert. Dadurch wurde gezeigt, dass die afferente Entladung der Muskelspindeln wesentlich auf ihrer γ -Innervation beruht. Atmungsrythmische als auch statische γ -Aktivierung wurde gefunden. Bei 'inspiratorischen' Spindeln erschien rhythmisch erhöhte γ -Aktivität meist gleichzeitig mit inspiratorischen Muskelkontraktionen. Während künstlicher Atmung wie auch nach völliger Halsmarkdurchtrennung, konnte die gleiche rhythmische γ -Aktivierung demonstriert werden. Die Spindeln werden anscheinend durch einen spinalen Reflexmechanismus gesteuert, der offenbar den motorischen Atmungsantrieb verstärkt.

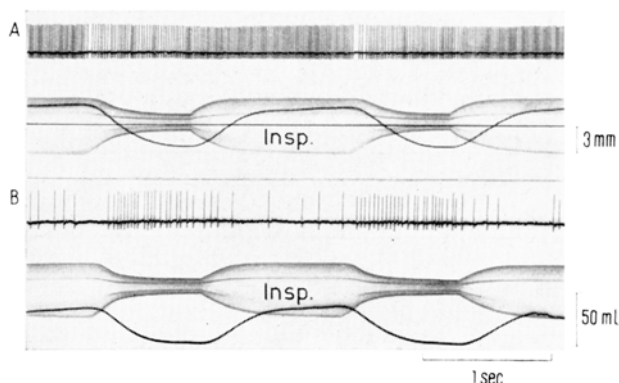
V. CRITCHLOW⁶ and C. VON EULER

Nobel Institute for Neurophysiology, Karolinska Institutet, Stockholm (Sweden), May 25, 1962.

⁴ R. GRANIT and B. KAADA, Acta physiol. scand. 27, 130 (1952).

⁵ E. EL DRED, R. GRANIT, and P. A. MERTON, J. Physiol. 122, 498 (1953).

⁶ Supported by Senior Research Fellowship (SF-364) from U.S. P.H.S.



Cat, Nembutal. Spontaneous breathing. Afferent discharge from a muscle spindle in the inspiratory muscle of the 5th intercostal interspace. A, control. B, 3.2 min after application of 0.25% lidocaine solution to the intercostal nerve. Since α -conduction still appeared unimpaired at 4.2 min after the lidocaine application the difference in discharge pattern between A and B is presumably due to the blockade of γ motor fibres. The amplitude modulated A.C. record represents changes in intercostal width and the single trace represents tidal volume.