

11. D. W. ALLEN and P. C. ZAMECNIK, *Biochim. Biophys. Acta* **55**, 865 (1962).
12. D. S. RIGGS, *Pharmacol. Rev.* **4**, 284 (1952).
13. N. S. HALMI, *Vitam. and Horm.* **19**, 133 (1961).
14. S. LESITSKY, G. GREGOIRE, J. GREGOIRE and N. LIMOZIN, *Gen. and Comp. Endoc.* **1**, 519 (1961).
15. P. F. MULVEY and D. W. SLINGERLAND, *Endocrinol.* **70**, 7 (1962).
16. P. F. MULVEY, J. J. KELLEHER and D. W. SLINGERLAND, *Endocrinol.* **70**, 481 (1962).

Biochemical Pharmacology, 1964, Vol. 13, p. 937. Pergamon Press Ltd., Printed in Great Britain.

Die Beeinflussung der Acetylcholinfreisetzung an der neuromuskularen Synapse durch Reserpin

(Received 23 January 1964; accepted 26 February 1964)

IM ZUSAMMENHANG mit unseren Untersuchungen über die Wechselwirkungen zwischen adrenergen und cholinergen Substanzen wurden wir auf die cholinergen Symptome aufmerksam, die sich nach Reserpin beobachten lassen. Um festzustellen, ob Reserpin einen direkten Einfluss auf die Acetylcholinfreisetzung besitzt, bestimmten wir am Rattenwerchfell-Phrenicus-Präparat nach BÜLBRING die Freisetzung von Acetylcholin (Ach) nach Vorbehandlung der Tiere mit 5 mg/kg Reserpin 4 Stunden vor der Entnahme des Zwerchfells. Am Zwerchfell der Kontrollen in Krebs-Lösung bei indirekter supramaximaler Reizung, einer Reizfrequenz von 20 Imp./sec und einer Impulsbreite von 0,1 msec wurden $1,3 \cdot 10^{-12}$ g Ach/Impuls je Hemidiaphragma freigesetzt. An den Zwerchfellen der Tiere, die 4 Stunden vor der Präparation 5 mg/kg Reserpin erhalten hatten, war unter identischen Versuchsbedingungen die Ach-Freisetzung erheblich erhöht. Sie betrug im Mittel $2,4 \cdot 10^{-11}$ g Ach/Impuls und Hemidiaphragma. Das ist eine Steigerung um das 18-fache, der Unterschied ist statistisch gesichert ($P < 0,01$).

In einer anderen Versuchsreihe prüften wir die Beeinflussung der Toxizität von Ach durch Reserpin an weissen Mäusen bei i.-p.-Applikation beider Substanzen. Während die Kontrollen eine LD_{50} für Ach von 237 mg/kg ergaben, zeigte sich nach Reserpinvorbehandlung eine Steigerung der Ach-Toxizität mit einer charakteristischen Verlaufskurve und einem Maximum der potenzierenden Wirkung des Reserpins 18 Stunden nach der Applikation. Die LD_{50} für Ach 18 Stunden nach 5 mg/kg Reserpin betrug nur 92 mg/kg. Auch diese Differenz ist signifikant. (Bereits eine Senkung der Dosis für die LD_{50} von Ach auf 200 mg/kg ist in der Auswertung nach Litchfield und Wilcoxon mit $P < 0,05$ statistisch zu sichern.)

In Auswertung dieser zweiten Versuchsreihe prüften wir nunmehr die Ach-Freisetzung am Ratten zwerchfell ebenfalls 18 Stunden nach der Reserpingabe, um festzustellen, ob zum Zeitpunkt der stärksten Potenzierung der ACH-Toxizität durch Reserpin auch die höchste Freisetzung von Ach zu beobachten ist. Es zeigte sich in der Tat, dass zu dieser Zeit die Menge freigesetzten Ach je Impuls und Hemidiaphragma am grössten ist, sie beträgt $6,8 \cdot 10^{-11}$ g ($P < 0,001$). Das ist rund 52 mal mehr als bei den unvorbehandelten Kontrollen und rund 3 mal mehr als bei den Tieren, die 4 Stunden nach Reserpin getötet wurden. Inwieweit die Steigerung der Ach-Toxizität durch Reserpin über eine gleichzeitige verstärkte Freisetzung endogenen Ach zustande kommt, oder inwieweit diese potenzierende Wirkung durch einen anderen Wirkungsmechanismus mit gleichem zeitlichen Verlauf hervorgerufen wird, bleibt ebenso noch zu klären, wie die Frage, ob die vermehrte Ach-Freisetzung auf das Reserpin direkt oder auf seine Wirkung über adrenerge Systeme zurückzuführen ist.

Pharmakologisches Institut,
Medizinische Akademie,
Magdeburg

HORST LIEBMANN
HANSJÜRGEN MATTHIES

LITERATUR

1. C. L. MALHOTRA and P. K. DAS, *Brit. J. Pharmacol.* **18**, 190-93 (1962).
2. C. L. MALHOTRA and K. PRASAD, *Brit. J. Pharmacol.* **21**, 355-60 (1963).
3. D. W. STRAUGHAN, *Brit. J. Pharmacol.* **15**, 417-24 (1960).