

d). Wie beim Serumfaktor, so wird auch durch das Recosen bei Zugabe zum Serummilieu dessen normale Wirkung hinsichtlich Frequenz und Amplitude des Gefäßpulses gesteigert. Versuche mit Gefäßextrakten verschiedener herznaher Kreislaufanteile diverser Säuger (Hohlvenen, Aorta, Karotiden) waren auf die Venentätigkeit ohne Einfluß. Nach demselben Verfahren gewonnene Extrakte aus einer Reihe anderer peristaltisch tätiger Organe mit glatter Muskulatur diverser Säuger (Magenwand, Darmwand und Uteruswand) wirken ausnahmslos hemmend auf die Tätigkeit der isolierten Flughautvene ein. Wir erwähnen hier nebenbei, daß wir dieselbe Hemmung auch mit Histamin erhalten. Ebenfalls erwähnen wir in diesem Zusammenhang noch kurz, daß Adrenalin  $10^{-8}$  die Venenpulsfrequenz geringfügig steigern kann. Daselbe gilt von Acetylcholin  $10^{-7}$ . Diese Wirkstoffe sind aber als wirksame Bestandteile sowohl aus dem Recosen wie auch aus dem Serumdialysat auszuschließen<sup>1</sup>. Der myotrope Recosenfaktor scheint somit direkt aus dem Herzmuskel zu stammen. Der Vergleich zwischen Serumfaktor und Recosen deutet vielleicht darauf hin, daß es sich möglicherweise um einen ähnlichen, aber nicht identischen Reizstoff handelt.

Die Natur dieses Stoffes soll weiter aufgeklärt werden.

Herrn Dr. H. SÜLLMANN danke ich für wertvolle Anregungen und meiner Assistentin Fr. L. RIESTERER für gute Mitarbeit.

H. MISLIN

Zoologische Anstalt der Universität Basel, den 1. August 1951.

### Summary

It is shown that the venous pulse on the isolated vein of the wing membrane of *Chiroptera* (preparation of the venous sack) is provoked by two different stimuli:—

- (1) by extension (internal pressure of the vessel),
  - (2) by a humoral factor, which is shown
- (a) in the serumdialysate
  - (b) in Recosen, a protein-free heart extract of mammalia.

The Recosen-factor is superior to the dialysed serum factor as regards the increasing of amplitude, tonus and frequency.

Based on these and former experiments an interpretation of the non-innervation of the veins of the wing membrane is given.

<sup>1</sup> H. MISLIN (unveröffentlicht).

### Über nikotinartige Wirkungen auf die Skelettmuskulatur

Bischolinester von aliphatischen Dikarbonsäuren und einige ihrer Bisäthylsubstituenten<sup>1</sup> besitzen ebenso wie Dekamethonium<sup>2</sup> neben ihrer neuromuskulär lähmenden auch noch erregende Wirkungen auf den Skelettmuskel: diese äußern sich unter anderem als Muskelzuckung bei naher arterieller Injektion am *Musculus tibialis anterior* der Katze sowie als Kontraktur am *Musculus rectus abdominis* des Frosches. Diese erregenden Wirkungen

<sup>1</sup> D. BOVET, F. BOVET-NITTI, S. GUARINO, V. G. LONGO und M. MAROTTA, Rend. Ist. sup. Sanità 12, 106 (1949). — K. H. GINZEL, H. KLÜPP und G. WERNER, Arch. int. Pharmacodyn. 86, 385 (1951). *ibid.*, 2, und 3. Mitteilung (im Druck).

<sup>2</sup> W. D. M. PATON und E. J. ZAIMIS, Brit. J. Pharmacol. 4, 381 (1949). — E. J. ZAIMIS, J. Physiol. 112, 176 (1951).

sind auch für Nikotin charakteristisch<sup>1</sup> und werden daher als nikotinartige bezeichnet. Verbindungen der oben genannten Art bewirken ferner Kontraktur am Vogelmuskel sowie am chronisch denervierten Säugetiermuskel. Auch diese Wirkungen sind nach LANGLEY<sup>2</sup> bzw. DALE und GASSER<sup>3</sup> für Nikotin typisch. Von den muskulären Wirkungen des Nikotins ist weiter bekannt, daß es an Säugetieren in entsprechender Dosierung lähmend wirkt<sup>4</sup> und daß seine kontrakturauslösende Wirkung an Frosch- und Vogelmuskeln durch Kurare antagonistisch beeinflußt wird<sup>5</sup>. Nun fanden wir, daß jene Substanzen aus der eingangs angeführten Gruppe von bisquaternären Ammoniumverbindungen, die an der Taube eine Kontraktur auslösen, am Säugetiermuskel nicht nur die indirekte, sondern auch die direkte Erregbarkeit herabsetzen<sup>6</sup>. Auch diese Wirkungen werden durch *d*-Tubokurarin vermindert, wobei diese antagonistische Wirkung des *d*-Tubokuramins seine lähmende auf die indirekte Erregbarkeit überdauert<sup>6</sup>. Die vorliegende Untersuchung befaßt sich damit, festzustellen, wie Nikotin selbst auf die direkte und indirekte Erregbarkeit des Säugetiermuskels wirkt und inwieweit daher auch die lähmenden Wirkungen der eben bezeichneten Substanzen nikotinartig genannt werden können.

Die Untersuchungen wurden am *Musculus gastrocnemius* der Katze in der Weise durchgeführt, daß der Muskel alternierend direkt und indirekt vom Nervus ischiadicus her gereizt und die Muskelspannung semi-isometrisch registriert wurde; die Injektionen erfolgten rückläufig durch eine in die Arteria ilica der Gegenseite eingebundene Kanüle. In einigen Versuchen wurde der *Musculus tibialis anterior* der Katze nach der von BROWN angegebenen Methode der nahen arteriellen Injektion präpariert.

Abbildung 1 zeigt den Vergleich der Wirkung des Bischolinesters der Adipinsäure mit jener von Nikotin (verwendet als Nikotinum tartaricum) am *Musculus gastrocnemius*: 50 µg Adipinbischolin bewirken eine kurze Zuckung, die von einer flüchtigen Lähmung der direkten und indirekten Erregbarkeit gefolgt ist. Auch Nikotin setzt die direkte und indirekte Erregbarkeit herab: zum Zeitpunkt des Wirkungsmaximums, das bei einer Dosis von 3 mg etwa 5 min nach der Injektion erreicht wird, ist die indirekte Erregbarkeit ebenso wie bei der Vergleichsdosis von Adipinbischolin um etwa 80% erniedrigt; die direkte Erregbarkeit ist in beiden Fällen etwa um 50% herabgesetzt. Wir beobachteten bei dieser Art der Injektion im allgemeinen keine Muskelzuckung nach Nikotin; selbst bei Injektion in die Arterie des *Musculus gastrocnemius* fand BROWN<sup>7</sup> nur eine schwache zuckungsauslösende Wirkung von Nikotin.

Die bisquaternären Ammoniumverbindungen und Nikotin verhalten sich also hinsichtlich ihrer Wirkung auf die direkte Erregbarkeit gleichartig und sind dadurch von der ausschließlich die indirekte Erregbarkeit betreffenden Wirkung des *d*-Tubokuramins grundsätzlich unterschieden<sup>6</sup>. Die Analogie der Wirkung der bisquaternären Ammoniumverbindungen und des Nikotins erstreckt sich auch auf den Antagonismus von Kurare gegenüber ihrer muskellähmenden Wirkung:

<sup>1</sup> J. N. LANGLEY, J. Physiol. 47, 159 (1913). — S. W. KUFFLER, J. Neurophysiol. 6, 99 (1943).

<sup>2</sup> J. N. LANGLEY, J. Physiol. 33, 374 (1905).

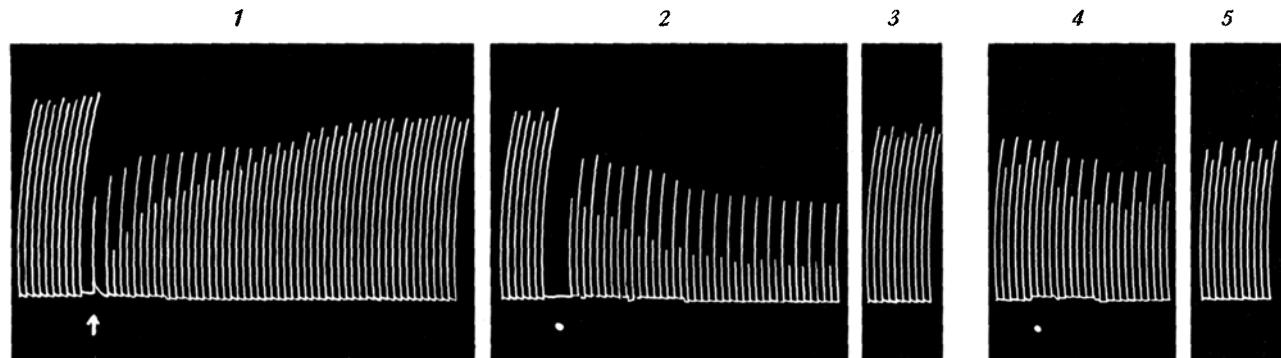
<sup>3</sup> H. H. DALE und H. S. GASSER, J. Pharmacol. 29, 53 (1926).

<sup>4</sup> J. E. THOMAS und F. E. FRANKE, J. Pharmacol. 34, 111 (1928).

<sup>5</sup> J. N. LANGLEY, J. Physiol. 33, 374 (1905); 46, 25 P (1913).

<sup>6</sup> K. H. GINZEL, H. KLÜPP und G. WERNER, Arch. exp. Path. Pharm. 213, 453 (1951).

<sup>7</sup> Z. M. BACQ und G. L. BROWN, J. Physiol. 89, 45 (1936).



Katze, 3,5 kg; Narkose: 70 mg/kg Chloralose (intravenös, ohne Äthereinleitung); alternierende direkte und indirekte Reizung des Musculus gastrocnemius mit supramaximalen Stromstößen im Abstand von je 8 s; die Injektionen erfolgen in die Arteria ilica der Gegenseite unter gleichzeitiger Abklemmung der Aorta.

Bei 1: 50 µg Adipinbischolin; während der Injektion ist die Reizung für 30 s abgeschaltet; der Pfeil weist auf die der Injektion folgende Zuckung; die höheren Ausschläge entsprechen der direkten Reizung.

wenn Nikotin während des Bestehens einer Kurare-lähmung injiziert wird, senkt es auch in Dosen, die ein Vielfaches der an sich muskellähmenden betragen, die direkte Erregbarkeit nicht; injiziert man es nach Abklingen der Kurarelähmung, so tritt seine Wirkung sowohl in bezug auf die direkte als auch auf die indirekte Erregbarkeit in deutlich verminderter Ausmaß in Erscheinung (Abbildung). Dieselben Verhältnisse lassen sich in entsprechend niedrigerer Dosierung bei naher arterieller Injektion am Musculus tibialis anterior der Katze nachweisen.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die muskellähmende Wirkung von jenen aliphatischen bisquaternären Ammoniumverbindungen, die am Vogelmuskel eine Kontraktur auslösen, dieselben Wirkungscharakteristika zeigt wie Nikotin; somit ist auch für die lähmenden Wirkungen dieser Substanzen – und das gleiche gilt auch noch für die muskellähmende Wirkung von Acetylcholin<sup>1</sup> – die Bezeichnung nikotinartig zutreffend.

K. H. GINZEL, H. KLUPP und G. WERNER

Pharmakologisches Institut der Universität Wien, den 15. Juli 1951.

#### Summary

Aliphatic bisquaternary ammonium compounds have the same muscle-stimulating properties as nicotine. It is also shown that the muscle-paralysing action of nicotine and of these compounds have the same characteristics: they reduce the direct excitability of the muscle and their paralysing activity is reduced by pretreatment with *d*-Tubocurarine.

<sup>1</sup> K. H. GINZEL, H. KLUPP und G. WERNER, Arch. exp. Path. Pharm. 213, 453 (1951).

#### Absence of Growth-promoting Action of Human Saliva for Normal "Plateau" Hamsters

It has been demonstrated in growing hamsters that human saliva possesses a growth-promoting factor which is relatively heat resistant and does not exhibit sex speci-

Bei 2: 3 mg Nikotinum tartarium; die höheren Ausschläge sind die nach direkter Reizung.

Bei 3: 25 min nach der Nikotininjektion ist die anfängliche Kontraktionshöhe wieder erreicht.

Bei 4: 3 mg Nikotinum tartarium 25 min nach 250 µg *d*-Tubocurarin injiziert; zu diesem Zeitpunkt war die Wirkung des *d*-Tubocuramins auf die indirekte Erregbarkeit bereits abgeklungen.

Der Kurvenabschnitt 5 ist 12 min nach der letzten Nikotininjektion registriert.

ficity<sup>1</sup>. On the other hand, an aqueous extract of cow's salivary glands did not exhibit any effect which could be attributed to a specific growth-stimulating substance present in such an extract<sup>2</sup>. The following reports a study of the possible growth-promoting action of saliva for "plateau" hamsters, i. e., animals that had reached a weight at which normal growth is almost arrested.

Composition of the purified diet given to both groups <sup>3</sup>	
Ingredients	Percentage
Choline chloride . . . . .	0.2
Vitamin mixture <sup>4</sup> . . . . .	0.5
Salt mixture <sup>5</sup> . . . . .	4.0
Casein <sup>6</sup> . . . . .	22.0
Sucrose . . . . .	66.3
Lard . . . . .	7.0

<sup>1</sup> H. GRANADOS, J. GLAVIND, and H. DAM, Acta pathol. et microbiol. Scand. 27, 65 and 501 (1950). – H. GRANADOS, Acta physiol. Scand. 24, Suppl. 87, 69 (1951).

<sup>2</sup> H. GRANADOS, J. GLAVIND, and H. DAM, Acta pathol. et microbiol. Scand., in press.

<sup>3</sup> Each animal received weekly 1160 I. U. of vitamin A (natural ester from Distillation Products Industries, Rochester, N. Y., U.S.A.) and 17 A.O.A.C. Chick Units of vitamin D<sub>3</sub> ("Delsterol" from Ferrosan A/S, Copenhagen) in 3 drops of peanut oil. We thank the companies for their kind supply of these substances.

<sup>4</sup> The 0.5 g of vitamin mixture contained: biotin 50 µg, folic acid 50 µg, thiamine hydrochloride 5 mg, riboflavin 5 mg, pyridoxine hydrochloride 5 mg, calcium pantothenate 5 mg, nicotinic acid 8 mg, *p*-aminobenzoic acid 35 mg, inositol 15 mg, ascorbic acid 5 mg, vitamin K substitute 1 mg, *d,l*- $\alpha$ -tocopherol acetate 5 mg, and sucrose 410.9 mg.

We thank F. Hoffmann-La Roche & Co., Basle, Switzerland, for their kind supply of the vitamins E (Ephynal) and K (Synkavit) used in these experiments.

<sup>5</sup> The salt mixture used is McCollum's Salt Mixture 185 supplemented with 13.5 mg KI, 139 mg CuSO<sub>4</sub> 5H<sub>2</sub>O, and 556 mg MnSO<sub>4</sub> 4H<sub>2</sub>O per 100 g.

<sup>6</sup> The casein used is Vitamin-Test Casein GBI, from General Biochemicals, Inc., Chagrin Falls, Ohio, U.S.A.