

Hälften nach GRASSMANN und HANNIG behandelt. Sie lässt eine Auftrennung des Pferdeserums in die einzelnen Fraktionen erkennen. Mit der unteren Hälfte wurde der histochemische Nachweis nach KOELLE und FRIEDENWALD durchgeführt. Dadurch trat im Bereich der β -Globulin-Unterfraktion ein dunkelbrauner Querstrich (in CuS umgewandeltes Cu-Thiocholin) auf. Bei Anwendung der beschriebenen Methoden resultiert somit eine direkte Beziehung zwischen Cholinesterase und β -Globulin-Unterfraktion, vorläufig ohne genauere Lokalisation.

Versuche über die Spezifität dieses Serumbestandteiles und zu seiner quantitativen Erfassung sowie Untersuchungen an anderen Tierseren sind vorgesehen.

G. P. TOGNI und O. MEIER

Veterinär-pharmakologisches Institut und Veterinär-medizinische Klinik der Universität Zürich, den 20. November 1952.

Summary

The paper-electrophoresis of horse-serum has shown, that the cholinesterase migrates with the β -globulin-fraction.

Action of Ouabain on ATP.-induced Contraction of Glycerol-extracted Muscle Fibers

According to KOREY¹ digitoxin (0.2 mg/ml) has no effect on the isotonic contraction of glycerinated muscle fibers from rabbit psoas, suspended in KREBS' solution. MALLOV and ROBB² reported in 1949 that 0.5 μ g/ml of cardiac glycosides caused a more pronounced contraction of threads prepared from washed actomyosin from striated muscle. Similarly BOWEN³ has observed that digoxin in the concentration of one μ g/ml gives a more rapid contraction of threads prepared from myosin B.

The author has studied the effect of ouabain on the isotonic ATP-contraction of glycerinated muscle fibers from rabbit psoas in the presence of various ions. Ouabain (10^{-5} – 10^{-6} M) caused a more pronounced ATP-contraction in the presence of 10^{-3} M calcium. 64 out of 71 experiments showed a positive effect. A preliminary presentation of the results has been given at the meeting of the Scandinavian Pharmacological Society in Uppsala August 1952.

A more detailed report will appear later.

K. A. P. EDMAN

Pharmacological Institute, University of Uppsala, December 18, 1952.

Zusammenfassung

In Gegenwart von 10^{-3} M Kalzium beschleunigt und verstärkt Ouabain (10^{-5} – 10^{-6} M) die ATP-Kontraktion der glycerinextrahierten Muskelfaser.

¹ S. KOREY, Biochim. biophys. Acta 4, 58 (1950).

² S. MALLOV and J. S. ROBB, Fed. Proc. 8, 104 (1949).

³ W. J. BOWEN, Fed. Proc. 11, 16 (1952).

Zur Pharmakologie des Reserpin, eines neuen Alkaloids aus *Rauwolfia Serpentina* Benth.

(2. Mitteilung über Reserpin)¹

Kürzlich wurde in dieser Zeitschrift über ein, in unseren Laboratorien isoliertes, neues Alkaloid aus *Rauwolfia Serpentina* Benth., das *Reserpin*, berichtet (MÜLLER, SCHLITTLER und BEIN²). Im folgenden sollen einige charakteristische pharmakologische Eigenschaften des Reserpin beschrieben werden.

1. Sedative Wirkung. In indischen Arbeiten wurden Rauwolfia-Extrakten experimentell eine wechselnd stark ausgeprägte sedative und eine inkonstante blutdrucksenkende Wirkung zugeschrieben (siehe dazu³). Beide Wirkungskomponenten kommen konstant dem Reserpin zu, wobei bei Hund, Katze und Kaninchen eine starke zentrale sedative Wirkung im Vordergrund steht. An der Maus ist ein sedativer Effekt erst mit wesentlich höheren Dosen zu erzielen.

Nach kleinen Dosen Reserpin sind die Tiere müde und benommen, während sie nach grösseren ruhig schlafen. Es ist charakteristisch, dass sie auch durch relativ sehr hohe Dosen von Reserpin nicht in eine eigentliche Narkose versetzt werden. Sie können vielmehr jeweils durch äussere, akustische oder taktile Reize wieder für kurze Zeit aufgeweckt werden, um dann allmählich wieder in Schlaf zu fallen. Die Corneal- und die Kneifreflexe sind nicht abgeschwächt; dem Reserpin fehlt somit eine analgetische Wirkung.

Die Pupillenreaktion auf Lichteinfall bleibt erhalten, wenn auch als erstes und am längsten dauerndes Symptom eine ausgesprochene *Miosis* gelten darf, die beim Hund bereits nach der perorale Gabe von nur 0,01 mg/kg deutlich erkannt werden kann.

Die für einen sedativen Effekt notwendigen Dosen sind besonders beim Hund sehr gering, und die Wirkung dauert lange an; bereits 0,03 mg/kg, peroral verabreicht, können genügen, um während Stunden einen ruhigen Schlaf und über etwa 2 Tage vermehrtes Schlafbedürfnis und starke Müdigkeit hervorzurufen.

Auch beim Kaninchen sind kleine Dosen lang wirksam; die Wirkungsdauer erreicht nach 0,1 mg/kg i.v. – das heisst rund der 1/100 der akuten intravenösen Letaldosis – etwa 2 Tage und nach Dosen von 1–5 mg/kg i.v. sogar 6–7 Tage.

Dies könnte möglicherweise mit physikalisch-chemischen Eigenschaften des sehr schwer löslichen Reserpin in Zusammenhang stehen, könnte auch dadurch erklärt werden, dass vielleicht Umwandlungs- bzw. Abbauprodukte des Reserpin wirksam sind, besonders auch, da der Wirkungseintritt erst nach einer Latenzzeit erfolgt. Diese ist nach kleineren Dosen länger als nach grösseren Dosen und beträgt auch nach intravenöser Injektion im Durchschnitt etwa eine halbe Stunde. Das Optimum der Wirkung wird auch nach parenteraler Applikation oft erst nach drei und mehr Stunden erreicht.

Bei der Maus entwickelt sich oft nach Reserpin ein – allerdings meist nur sehr mässig ausgeprägtes – Straub-sches Schwanzphänomen, das als Zeichen einer zentralen Wirkung gelten darf.

¹ J. M. MÜLLER, E. SCHLITTLER und H. J. BEIN, Exper. 8, 338 (1952).

² N. K. CHAKRAVARTY, M. N. R. CHAUDHURI und R. N. CHAUDHURI, Ind. med. Gazette 348 (1951). – R. N. CHOPRA, J. C. GUPTA, B. C. BOSE und I. C. CHOPRA, Ind. J. med. Res. 31, 71 (1948). – R. N. CHOPRA, J. C. GUPTA und S. N. MUKERJEE, Ind. J. med. Res. 21, 261 (1933). – J. C. GUPTA, B. S. KAHALI, A. DUTT, Ind. J. med. Res. 32, 183 (1944). – J. C. GUPTA, A. K. DEB und B. S. KAHALI, Ind. med. Gazette 547 (1943). – R. J. VAKIL, Brit. Heart J. 11, 350 (1949).

2. Kreislaufwirkung bei der Katze. Reserpin senkt bei der mit Dial-Urethan oder mit Chloralose narkotisierten Katze den arteriellen Blutdruck über Stunden (Abb. 1).

Ähnlich wie bei der sedativen Wirkung erfolgt der Wirkungseintritt allmählich und das Maximum des Blutdruckabfalls wird erst nach einiger Zeit erreicht. Für Reserpin ist charakteristisch, dass der drucksenkende Effekt nicht über ein bestimmtes Ausmass gesteigert werden kann, und zwar auch dann nicht, wenn die Dosis beträchtlich erhöht wird.

Beim Spinaltier mit niedrigem Druck wird keine Blutdruckwirkung des Reserpin mehr beobachtet. Wird der Blutdruck der Spinalkatze durch Ephedrin wiederum erhöht, so wirkt Reserpin nicht mehr drucksenkend.

Akut lässt sich in der Mehrzahl der Versuche bei der Katze keine signifikante Beeinflussung der Herzfrequenz erkennen; in einzelnen Versuchen zeigte sich eine Bradykardie und ausnahmsweise eine geringe Tachykardie. In klinischen Versuchen und nach persönlicher Mitteilung von YONKMAN *et al.* kommt es beim Hund unter Reserpin meist zu einer ausgesprochenen Bradykardie.

Bei dieser ausgeprägten drucksenkenden Wirkung steht naturgemäß die Frage nach dem Wirkungstypus und nach dem Wirkungsmechanismus im Vordergrund. Wenn auch die bisherigen Untersuchungen noch keine endgültige Stellungnahme zu beiden Fragen gestatten, so geben sie doch Anhaltspunkte, die eine nähere Präzisierung des Wirkungsmechanismus in einzelnen Richtungen erlauben. Die bisher vorliegenden Befunde über den Wirkungstypus lassen noch offen, ob die drucksenkende Wirkung im wesentlichen durch eine periphere Gefässerweiterung, durch eine Verkleinerung der zirkulierenden Blutmenge oder durch eine Verminderung der Herzleistung oder eine Kombination dieser Faktoren zustande kommt. In dieser Mitteilung soll vor allem versucht werden abzuklären, ob die Blutdrucksenkung zentral ausgelöst und somit neben der sedativen Wirkung als weiteres Zeichen für die hohe Affinität des Reserpin zum Zentralnervensystem gedeutet werden darf, oder ob dafür in erster Linie peripher angreifende Faktoren massgebend sind. Zur Bestimmung einer möglichen peripheren Wirkung wurde deshalb versucht zu entscheiden, ob dem Reserpin eine direkte gefässerweiternde Wirkung auf die Gefäße zukommt, ob es den peripheren Sympathicusanteil – sei es durch eine peripher sympatholytische, sei es durch eine ganglionär blockierende Wirkung – hemmt, oder ob möglicherweise eine direkte Erregung des vagalen Systems im Vordergrund steht.

Im Gegensatz zu vasoaktiven Stoffen lässt sich in Versuchen mit der Reinschen Thermostromuhr nach Reserpin keine unmittelbare peripher vasodilatorische Wirkung bei Messen des Stromvolumens an der a. femoralis erkennen.

Blutdrucksteigerungen, hervorgerufen durch Adrenalin bzw. Nor-Adrenalin, die bekannten Wirkstoffe des sympathischen Systems, werden nicht gehemmt, sondern signifikant verstärkt (Abb. 1–4). Eine eigentliche peripher sympatholytische Wirkung dürfte somit auszuschliessen sein.

Die synaptische Übertragung im Gangl. cervic. sup. der Katze mit der Nickhaut als Erfolgsorgan – ein geeignetes Testobjekt für das Prüfen von ganglionär-blockierenden Stoffen – wird durch Reserpin auch in der relativ hohen Dosis von 2 mg/kg i.v. während einer Beobachtungsdauer von rund 3 Std. nicht signifikant beeinflusst¹.

¹ Um möglichst konstante Reizeffekte zu erzielen, verwendeten wir eine spezielle Flüssigkeitelektrode, ähnlich der von D. A. Ross, Rev. canad. Biol. 6, 544 (1947), beschriebenen.

Im weiteren Gegensatz zu typischen ganglionär-blockierenden Stoffen, zum Beispiel dem Pendiomid, wird auch die Ausschüttung von Pressorstoffen aus der Nebenniere nicht gehemmt, sondern die Blutdrucksteigerung nach elektrischer Reizung des efferenten Splanchnikus wird in ähnlicher Weise verstärkt wie die nach i.v. injiziertem Adrenalin bzw. Nor-Adrenalin (Abb. 2).

Eine Erregung des vagalen Systems als Ursache des Blutdruckabfalls erscheint wenig wahrscheinlich, da dieser durch Atropin, auch mit der hohen Dosis von 1 mg/kg i.v., nicht beeinflusst wird. Die Acetylcholin-Blutdruckwirkung wird durch Reserpin nicht verstärkt.

Der durch Reserpin bedingte Druckabfall wird durch doppelseitiges Ausschalten von Vagus und Depressor (Durchschneiden bzw. Kühlen der Nerven) nicht vermindert und die Wirkung von i.v. injiziertem Veratrin nicht verstärkt. Eine Erregung bestimmter peripherer Rezeptorenfelder analog der Veratrinvirkung dürfte somit als Ursache für die Blutdrucksenkung durch Reserpin kaum in Frage kommen.

Die Blutdrucksenkung bei der Katze scheint deshalb durch eine direkte Beeinflussung blutdruckregulierender Zentren ausgelöst, eine Annahme, die auch durch folgende Beobachtungen gestützt erscheint:

Reserpin unterdrückt bereits mit kleinen Dosen Blutdrucksteigerungen, die durch elektrische Reizung des afferenten Vagus, des afferenten Ischiadicus und durch Erniedrigung des Druckes im Carotis-Sinus verursacht sind (Abb. 3, 4 und 5).

Dies erscheint besonders deshalb von Interesse, da Reserpin keine peripher sympatholytischen und ganglionblockierenden Eigenschaften besitzt. Bei der Katze unterdrückt Pendiomid derartige Blutdrucksteigerungen¹, und dem Regitin als typischem Sympatholyticum kommt ebenfalls eine hemmende Wirkung zu. Diese Blutdrucksteigerungen nach afferenter Nervenreizung dürften deshalb durch das sympathische System, zumindest durch das periphere efferente Neuron, vermittelt werden. Die Hemmung solcher zentral vermittelten, reflektorischen Blutdrucksteigerungen ist somit nach den bisherigen Befunden eine typische Wirkungskomponente des Reserpin. Ob es sich dabei um eine Blockierung der synaptischen Übertragung im zentralen Anteil des autonomen Systems zwischen afferentem und efferentem Neuron, um eine Empfindlichkeitsverminderung zentraler sympathischer Anteile oder um eine antagonistische Wirkung gegenüber bisher noch hypothetischen Pressorstoffen, die nach PAGE *et al.*² bei solchen Blutdrucksteigerungen frei werden sollen, handelt, kann zur Zeit noch nicht übersehen werden. Mit einer Blockierung von zentralen sympathischen Substraten dürfte eine durch Reserpin bedingte Erschlafung der Nickhaut bei Hund und Katze in Zusammenhang stehen, da die peripheren Neuronen durch das Reserpin, wie vorher ausgeführt, nicht blockiert werden.

3. Weitere Wirkungen. Bei der pharmakologischen Prüfung des Reserpin ergaben sich als weitere Zeichen für einen zentralen Angriffspunkt: Eine Beeinflussung des Wärmeregulationszentrums, da Kaninchen nach Gabe des Präparates in höherer Umgebungstemperatur eine Temperatursteigerung zeigen; in der Mehrzahl der Versuche wird die Körpertemperatur (gemessen im Rektum) gesenkt. Eine eigentliche antipyretische Wirkung (nach Fiebererzeugung mit Colibazillen) liess sich

¹ H. J. BEIN und R. MEIER, Schweiz. med. Wschr. 81, 446 (1951).

² R. D. TAYLOR, J. H. PAGE und A. C. CORCORAN, Arch. int. Med. 88, 1 (1951). Siehe dazu auch V. ERSPAMER, Arch. Int. Med. 90, 505 (1952).

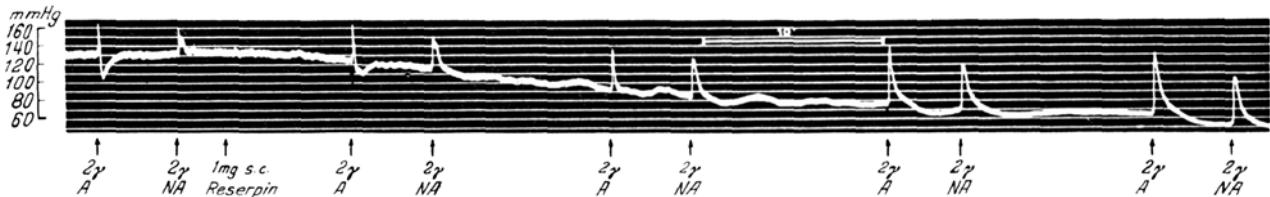


Abb. 1. Katze, Dial-Urethan-Narkose. Senkung des arteriellen Druckes durch 1 mg/kg s.c. Reserpin und Verstärkung der Blutdruckwirkung von 2 γ/kg i.v. Adrenalin (A) und 2 γ/kg i.v. Nor-Adrenalin (NA).

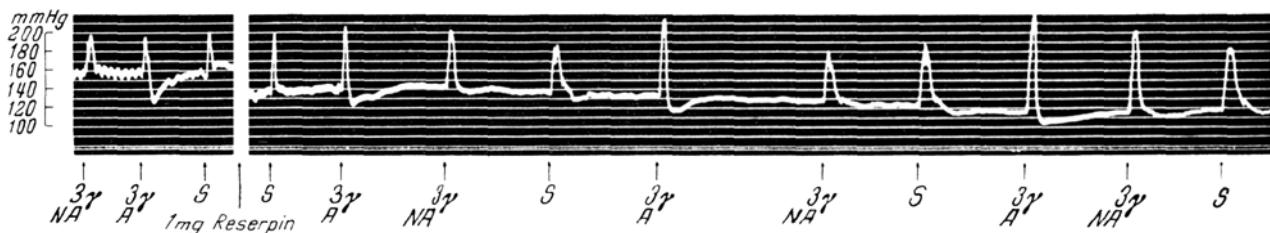


Abb. 2. Katze, Dial-Urethan-Narkose, Arterieller Druck. Reserpin 1 mg/kg i.v. verstärkt die Pressorwirkung nach einer elektrischen Reizung des efferenten Splanchnikus (S), von Adrenalin (A) 3 γ/kg i.v. und Nor-Adrenalin (NA) 3 γ/kg i.v.

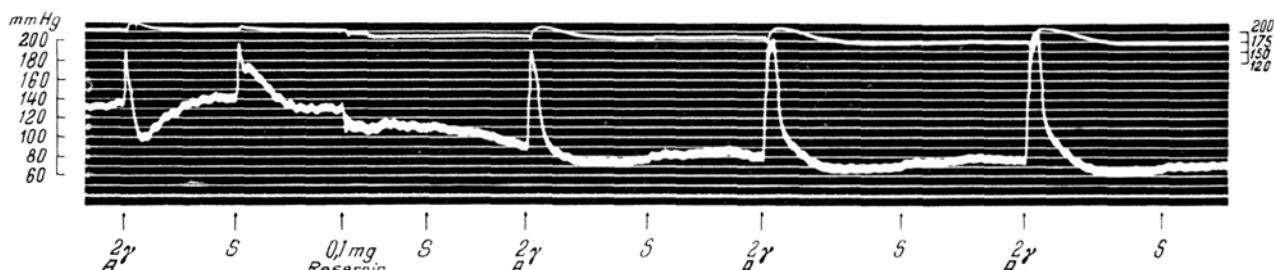


Abb. 3. Katze, adrenalektomiert, Dial-Urethan-Narkose. Arterieller Druck, Pulsfrequenzschreibung nach GROSS und HÄFELINGER¹ (oberste Kurve, Eichung: Skala am rechten Bildrand). Blutdrucksteigerungen nach elektrischer afferenter Ischiadikusreizung (S) werden durch Reserpin 0,1 mg/kg i.v. unterdrückt, die Pressorwirkung von 2 γ/kg i.v. Adrenalin (A) wird verstärkt. Die Herzschlagfrequenz nimmt unter Reserpin von rund 200 auf etwa 175/min ab; die Alkalaintachykardie wird wie eine kurzdauernde primäre Adrenalin-Bradykardie verstärkt.

¹ F. GROSS und CH. HÄFELINGER, Helv. physiol. Acta 9, C₆ (1951).

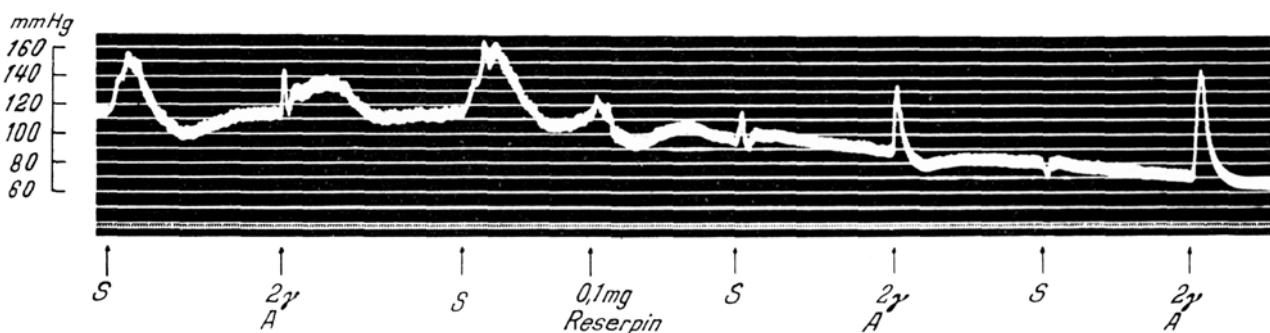


Abb. 4. Katze, Dial-Urethan-Narkose. Arterieller Druck. Hemmung der Blutdrucksteigerungen nach elektrischer afferenter Hals-Vagus-Reizung (S) durch 0,1 mg/kg i.v. Reserpin. A: i.v. Injektion von 2 γ/kg Adrenalin.

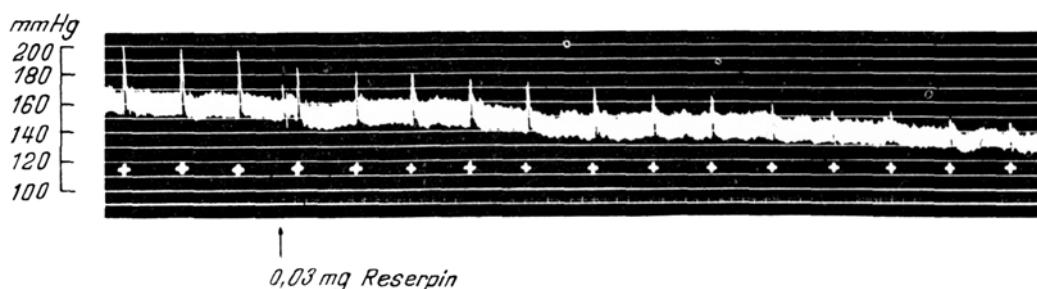


Abb. 5. Katze, Dial-Urethan-Narkose. Vagus und Depressor beidseitig durchschnitten. 0,03 mg/kg i.v. Reserpin unterdrücken den Carotis-Sinus-Okklusionsreflex. (Beim + Abklemmen der A. carotis comm. während 15 s.)

beim Kaninchen dagegen bis zu einer Dosis von 1 mg/kg i.v. nicht nachweisen.

Die Atmung wird durch Reserpin in der Mehrzahl der Versuche etwas vertieft, die Frequenz nicht oder nur unwesentlich gesteigert. Nach hohen Dosen kann die Atmung deutlich gehemmt werden. Die Verabreichung von akut letal wirkenden Dosen verursacht einen zentral bedingten Atemstillstand.

Die neuromuskuläre Übertragung (Gastrocnemius-Präparat, Katze *in situ*) wird nicht gehemmt.

Die Darmtätigkeit wird nach peroraler oder intravenöser Gabe von Reserpin angeregt, was auch von Rauwolfia-Totalextrakten beim Menschen beschrieben wurde¹; Defäkation, bzw. nach höheren Dosen Durchfall, ist ein fast regelmässig anzutreffendes Symptom nach Verabreichung von Reserpin. Die Wirkung des Acetylcholin am Dünndarm und am Dickdarm *in situ* wird beim Kaninchen und bei der Katze durch Reserpin nicht verstärkt.

H. J. BEIN

Wissenschaftliche Laboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, den 15. Januar 1953.

Summary

Reserpin, a new, highly active alkaloid from *Rauwolfia serpentina* benth., shows a very marked hypnotic effect and lowers the blood pressure.

Reserpin inhibits pressor responses evoked by electrical stimulation of the afferent vagus and sciatic nerves, and inhibits the pressor reflex of the carotid sinus. It does not inhibit pressor responses evoked by electrical stimulation of the splanchnic nerves.

Reserpin has no peripheral sympatholytic and no ganglionic blocking activity; the action of sympathicomimetic substances, e.g. adrenaline, nor-adrenaline, ephedrine, is enhanced. It does not potentiate the acetylcholine effect. The blood pressure effect is not inhibited by atropine and by cutting the vagi and depressor nerves.

Reserpin stimulates peristalsis. The neuro-muscular transmission is not impaired.

There is evidence, that central portions of the sympathetic system are inhibited by *Reserpin*.

¹ Zum Beispiel J. C. GUPTA, A. K. DEB und B. S. KAHALI, Ind. med. Gazette 73, 547 (1943).

Kurve» ergab. Versuch 2. Mit derselben Pipette wurde wiederum dieselbe Menge 1 n HNO₃ pipettiert und auf der analytischen Waage gewogen. – Da die methodischen Streuungen des Photometers und der Waage in einer Grössenordnung liegen und klein sind im Vergleich zur Streuung des Pipettierens, ist die Gesamtstreuung der Versuche 1 und 2 etwa gleich gross und nur vom Pipettierfehler abhängig.

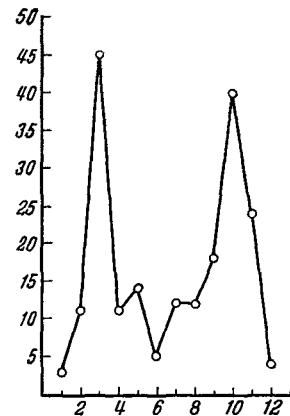


Abb. 1. Häufigkeitsverteilung von 199 Photometerwerten entsprechend Versuch Nr. 1. Ordinate: Absolute Häufigkeit. Abszisse: Klassenmittelpunkte; die Klassenbreite beträgt 1/12 der zwischen den beiden gemessenen Extremwerten liegenden Strecke.

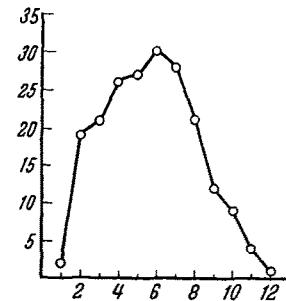


Abb. 2. Häufigkeitsverteilung von 200 Wägungen entsprechend Versuch Nr. 2. Ordinate: Absolute Häufigkeit. Abszisse: Klassenmittelpunkte; die Klassenbreite beträgt 1/12 der zwischen den beiden Extremwerten liegenden Strecke.

Über die Möglichkeit des Vorkommens doppelpfliger Häufigkeitsverteilungen bei homogenem Material

Bei der Auswertung einer pharmakologischen Untersuchung (Acetylcholinkontraktionen des Musculus rectus abdominis des Frosches) erhielten wir zweigipflige Häufigkeitsverteilungen. Der Annahme, dem Versuch liege ein inhomogenes Material zugrunde, konnten wir uns nicht unbedingt anschliessen, wir versuchten vielmehr, durch folgende experimentelle Anordnung eine andere Deutungsmöglichkeit für das Auftreten dieser Verteilungskurve zu geben: Versuch 1. Mit einer 1-cm³-Pipette wurde 0,225 cm³ (!) 1 n HNO₃ zu 5,0 cm³ 1/20 n NaOH, der als Indikator Neutralrot zugesetzt war, pipettiert und die Farbintensität photometrisch gemessen. Gerade diese Menge Salpetersäure war notwendig, um im Mittel bei Zusatz zur Natronlaugelösung den pH-Wert von 7,3, den Umschlagspunkt des Indikators, zu ergeben; wie die vorher aufgestellte «Dosis-Wirkungs-

Kurve» ergab. Versuch 2. Mit derselben Pipette wurde wiederum dieselbe Menge 1 n HNO₃ pipettiert und auf der analytischen Waage gewogen. – Da die methodischen Streuungen des Photometers und der Waage in einer Grössenordnung liegen und klein sind im Vergleich zur Streuung des Pipettierens, ist die Gesamtstreuung der Versuche 1 und 2 etwa gleich gross und nur vom Pipettierfehler abhängig.

Werden nun die Häufigkeitsverteilungen der Ergebnisse aus den beiden Versuchen aufgezeichnet, so ergibt sich für den 1. Versuch eine symmetrische Doppelgipfligkeit (Abb. 1) und für den 2. Versuch die Gauss'sche Glockenkurve (Abb. 2). Der Unterschied in der Form der Häufigkeitsverteilungen ist unseres Erachtens auf die Art der Funktion, die der «Dosis-Wirkungskurve» zugrunde liegt, zurückzuführen. Während das Gewicht eine lineare Abhängigkeit vom Volumen aufweist, stellt die Indikatorfarbe eine Funktion des Volumens dar, die dem biologischen «Alles-oder-Nichts-Gesetz» nahe kommt. Immer dann, wenn eine Funktion letzterer Art vorliegt und die Streuung der Versuchsanordnung im Vergleich zur Projektion des steilen Kurvenabschnittes auf die Abszisse gross ist (bei Wahl eines numerischen Koordinatensystems), muss bei statistisch häufiger Gabe der ED₅₀ eine symmetrisch doppelpflige Häufigkeitsverteilung entstehen. Da im Biologischen mit dem Auftreten dieser Bedingungen (Dosis-Wirkungskurve vom «Alles-oder-Nichts-Gesetz»-Typ,