

Using SGOT activity as an index of acute liver destruction, it is concluded that there is evidence of liver necrosis which is almost of the same magnitude in animals of group I and II. Biopsy and histological examination of the livers of animals of group I showed definite focal necrosis similar to that found in the livers of animals of group II, whereas biopsy taken after the 4th week (when the enzyme level is normal) showed no evidence of residual liver damage suggesting that the damage caused by hepatic artery ligation was not progressive but recoverable.

The fact that the height of the enzyme level was of the same order in animals of group I and II shows that Achromycin did not alleviate the necrosis caused by this operation. It is therefore suggested that the role of Achromycin is to inhibit the growth of microorganisms which in all probability are responsible for the death of animals of group I.

Stimulated by these results, a similar study on SGOT activity was undertaken in patients undergoing hepatic artery ligation. Preliminary findings in 2 cases showed a rise in enzyme level similar to that obtained with experimental animals.

The authors wish to express their most sincere gratitude to Sandoz Scientific Office, Cairo, for the generous gift of chemicals which made this work possible.

A. R. FAHMY, M. TALAAT, and M. A. ZACHARY

Physiology Department, Kasr-El-Aini Medical Faculty, University of Cairo (Egypt), December 7, 1959.

Zusammenfassung

Bei Hunden verursacht die Ligatur der Arteria hepatica einen starken Anstieg der Serum-Glutaminsäure-Oxallessigsäure-Transaminase-Werte mit Maxima am dritten oder vierten Tag. Der Anstieg wird auf die biopsisch feststellbare Nekrose von Leberzellen zurückgeführt, die mit und ohne Verabreichung von Achromycin gleich stark ausgeprägt war.

Die Wirkungsweise des Achromycins wird diskutiert und auf Parallelergebnisse an Patienten hingewiesen.

Release of Noradrenaline from Adrenergic Transmitter Granules by Tyramine

It was observed in 1932 by BURN¹ that tyramine is devoid of vasoconstrictor action when tested on the denervated foreleg of the cat, but that addition of adrenaline restores its constrictor action. The effect has later been interpreted by assuming that tyramine releases noradrenaline from the stores²⁻⁴. These are presumably chiefly located at the terminal parts of the adrenergic axones⁵. According to FLECKENSTEIN and STÖCKLE⁶, the inhibitory action of cocaine on the action of tyramine is due to the blocking of noradrenaline release.

Very little is known about the releasing action of tyramine on the adrenal medulla and other chromaffin cell groups, or whether tyramine can exert this action on decentralized or denervated organs.

Recently SCHÜMANN⁷ has reported that tyramine releases noradrenaline from isolated chromaffin cell granules when added in concentrations of 15–300 µg per ml.

It is also stated that tyramine releases noradrenaline from isolated adrenergic nerve granules.

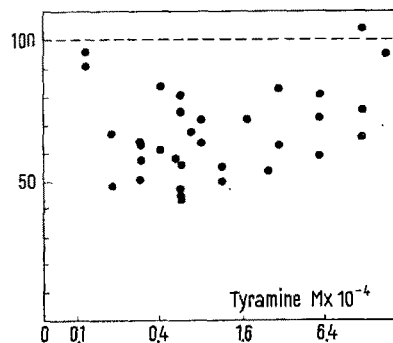
The effect of tyramine and 3-hydroxytyramine (dopamine) on the release of noradrenaline from isolated adrenergic nerve granules will be described in the present report.

Methods. Granules from splenic nerves were prepared according to the technique of EULER⁸ and EULER and LISHAJKO⁹. After resuspension of the sediment in 0.08 M potassium phosphate at pH 6.7–7.0, it was incubated at 20°C for 30 min with a solution of tyramine hydrochloride at the same pH. After incubation, the suspension was resedimented by centrifugation at 30 000 × g for 30 min. Noradrenaline was estimated by the fluorimetric technique of EULER and LISHAJKO¹⁰ in the supernatant and in the sediment after releasing the noradrenaline by addition of 1 ml 1% metaphosphoric acid.

Similar experiments were made with 3-hydroxytyramine and with 4-hydroxyphenyletanolamine (octopamine).

Results. The Figure shows the amount of noradrenaline in the sediment after incubation for 30 min at pH 7.0–7.4 and recentrifugation, in % of the control value. As seen from the Figure, tyramine causes a release of transmitter when present in concentrations of 3–100 µg per ml. The effect is most conspicuous in the concentration range of 3–20 µg/ml but there is no sharply defined maximum. The maximal effect observed during the prevailing conditions was a lowering of the amount present in the sediment to about 40–50% of that in the controls.

No certain effect was obtained with 3-hydroxytyramine or octopamine in the same concentration range (3–300 µg/ml).



Effect of tyramine on the release of noradrenaline from granules isolated from bovine splenic nerves during incubation at + 20°C for 30 min. Ordinate. NA in sediment in % of controls.

¹ J. H. BURN, *J. Pharmacol. exp. Ther.* **46**, 75 (1932).

² A. FLECKENSTEIN, *Arch. exp. Path. Pharmacol.* **218**, 117 (1953).

³ J. H. BURN and M. J. RAND, *J. Physiol., Lond.* **144**, 314 (1958).

⁴ J. H. BURN and M. J. RAND, *J. Physiol., Lond.* **147**, 135 (1959).

⁵ U. S. VON EULER, *Harvey Lecture*, New York (1960).

⁶ A. FLECKENSTEIN and D. STÖCKLE, *Arch. exp. Path. Pharmacol.* **224**, 401 (1955).

⁷ H. J. SCHÜMANN, *Arch. exp. Path. Pharmacol.* **238**, 41 (1960).

⁸ U. S. VON EULER, *Acta physiol. scand.* **43**, 155 (1958).

⁹ U. S. VON EULER and F. LISHAJKO, *Science*, to be published (1960).

¹⁰ U. S. VON EULER and F. LISHAJKO, *Acta physiol. scand.* **45**, 122 (1959).

¹¹ U. S. VON EULER, *Ciba Foundation Symposium on Adrenergic Mechanisms*, London (1960).

Discussion. The results confirm the statement of SCHÜMANN⁷ that tyramine can release noradrenaline from adrenergic nerve granules. The effect differs markedly from those obtained with reserpine⁹ and promethazine¹¹, however, which show a definite dependance on the dose and a much stronger maximal action. The results therefore suggest an action of a different kind from that obtained with the drugs mentioned.

On the other hand, the action is considerable even in small doses of tyramine (3 µg/ml) and may be relevant for the releasing action observed with tyramine *in vivo* and in perfused systems.

According to SCHÜMANN⁷, dopamine does not exert a releasing effect on granules. Our results seem to confirm this finding.

The amounts found in the supernatant, after incubation with tyramine and recentrifugation, were increased to an extent corresponding to the deficit in the sediment. The maximal release never exceeded 75% of the total amount present in the primary sediment.

Ü. S. VON EULER and F. LISHAJKO

Department of Physiology, Faculty of Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm (Sweden), May 4, 1960.

Zusammenfassung

Tyramin (3–50 µg/ml) setzt aus mikrogranularem Sediment von Kuhmilznerven Noradrenalin frei (Inkubation 30 min bei + 20°C). Mit Dopamin und Octopamin wurde in denselben Konzentrationen keine sichere Wirkung beobachtet.

Der Einfluss der Reizbedingungen auf den initialen Abfall der Cochlearpotentiale bei totaler Ischämie

Die cochlearen Mikrophonpotentiale (CM) sinken bekanntlich nach Unterbrechung der Blut- bzw. Sauerstoffversorgung des Innenohres bis auf eine relativ kleine Fraktion ab, welche längere Zeit überlebt. Das Amplitudenverhältnis zwischen der letztgenannten Fraktion (CM₂) und den normalen Mikrophonpotentialen (CM₁) ist von der Intensität und Frequenz des Reiztones unabhängig¹. Ob dies auch für die Steilheit des initialen Potentialabfalls der CM₁ gilt, wurde bisher nicht untersucht. Es ist lediglich bekannt, dass der Abfallgradient eine unter gleichen Reizbedingungen weitgehend konstante Grösse darstellt, vorausgesetzt dass die Erstickung durch perakute totale Ischämie erzeugt wird² und unter konstanten Temperaturbedingungen erfolgt³.

Die vorliegende Untersuchung wurde bei Meerschweinchen in Urethannarkose (2,0 g/kg Urethan intraperitoneal) durchgeführt. Bezüglich der Potentialableitung und -registrierung sowie der Technik einer temporären totalen Ischämie (Aortenkompression) wird auf eine frühere Veröffentlichung verwiesen⁴. Als Schallreize dienten reine Töne (Frequenz 2000–3000 Hz), deren Intensität noch im linearen Teil der CM-Charakteristik lag (70–75 db) oder aber maximal war (90–100 db). Die angegebenen Schallstärken beziehen sich auf die Schwelle des menschlichen Ohres. Die Darbietung erfolgte entweder kontinuierlich

oder intermittierend (Reizton alle 15 s für je 2 s eingeschaltet). Ferner wurden in einigen Versuchen Clicks als zusätzliche oder ausschliessliche Schallreize verwendet (Rechteckimpulse von 0,1 ms Dauer und 5 s Intervall, Piezo-Schallgeber).

Die bei 3 Gruppen von je 6 Tieren durchgeführten Versuche mit perakuter totaler Ischämie ergaben für den initialen Abfall der CM₁ Halbwertszeiten (Mittelwert ± Standardabweichung) von 52 ± 5 s (Dauerton von 70 bis 75 db), 51 ± 7 s (intermittierender Ton von 70–75 db) und 53 ± 8 s (Dauerton von 90–100 db). In 5 weiteren Versuchen konnten mit Click-Reizen neurale Aktionspotentiale (AP) ausgelöst und auf Grund ihrer charakteristischen Eigenschaften (Verdeckung bzw. Desynchronisierung durch Rauschen, Polarität) verifiziert werden⁴. Bei perakuter totaler Ischämie sank das aus den synchronen Antworten zahlreicher neuraler Einheiten zusammengesetzte AP innerhalb von 18 ± 2 s auf den Halbwert seiner Amplitude ab, während die in 2 Fällen durch alternierende Reintondarbietung mitregistrierten CM₁ Halbwertszeiten von 45 bzw. 55 s aufwiesen. Damit werden frühere Beobachtungen⁵ über eine höhere Anoxieempfindlichkeit der AP bestätigt und durch zahlenmässige Angaben ergänzt.

Hervorzuheben ist die Tatsache, dass die Halbwertszeit der CM₁ keiner nachweisbaren Beeinflussung durch Intensität und zeitliche Verteilung physiologischer Schallreize unterliegt. Da die Halbwertszeit des Potentialabfalls als Maßstab der Überlebenszeit gelten kann, sprechen die vorliegenden Ergebnisse für eine weitgehende Unabhängigkeit des Stoffwechsels der Potentialgeneratoren von der Reizenergie. Es erscheint in diesem Zusammenhang erwähnenswert, dass die von den äusseren Haarzellen des Cortischen Organs erzeugten CM₁ nach einer von DAVIS⁶ postulierten Hypothese durch widerstandsbedingte Modulation eines präformierten Bestandpotentials entstehen.

F. KREJCI, R. THALMANN und H. BORNSCHEIN

Physiologisches Institut der Universität Wien und I. Universitätsklinik für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfkrankheiten Wien, 14. Dezember 1959.

Summary

The rapid initial drop of the cochlear microphonic potential following compression of the aorta was studied in guinea pigs. The intensity of the stimulus, either continuous or intermittent, was without influence on the half-time of amplitude ($t_{1/2} = 52 \pm 7$ s; $n = 18$). From this it is concluded that the metabolism of the generator responsible for the cochlear microphonic is unaffected by the type or intensity of stimulation. The lower resistance of the neural action potential to ischemia was confirmed ($t_{1/2} = 18 \pm 2$ s; $n = 5$).

¹ H. BORNSCHEIN und F. KREJCI, Mschr. Ohrenheilk. 33, 190 (1949); Exper. 5, 359 (1949). – E. G. WEVER, M. LAWRENCE, R. W. HEMPHILL und C. B. STRAUT, Amer. J. Physiol. 153, 199 (1949).

² H. BORNSCHEIN und F. KREJCI, Exper. 6, 271 (1950).

³ H. BORNSCHEIN und F. KREJCI, Acta otolar. 45, 467 (1955).

⁴ W. A. ROSENBLITH und M. R. ROSENZWEIG, J. acoust. Soc. Amer. 23, 583 (1951).

⁵ H. BORNSCHEIN und B. GERNANDT, Acta physiol. scand. 21, 82 (1950).

⁶ H. DAVIS, Physiol. Rev. 37, 1 (1957).