

Thereafter lungs or spleens of all mice of one generation were homogenized by grinding with sterile saline in a mortar, and after decontamination with hydrochloric acid followed by neutralisation with sodium hydroxide, the number of viable mycobacterial units was determined by means of the serial dilution test on Löwenstein-Jensen media in Petri dishes. The numbers of tubercle bacilli calculated per 1 g of a given organ are shown in Table III.

Tab. III. The number of viable mycobacterial units recovered from lungs or spleens and calculated per 1 mg of tissue

Generation	Lungs	Spleen
2nd	$>1.7 \times 10^6$	2.4×10^4
3rd	1.1×10^7	2.17×10^6
4th	0	0
5th	0	0

This study could be accomplished because of including by mistake a male mouse in the original group of animals. The original mice group was infected with a mycobacterial strain which is highly virulent for mice (median survival time of untreated animals infected intravenously with 1 mg of semi-dry weight of the H37Rv-M strain does not exceed 10 days).

It may be seen in Table II that average weight of both lungs and spleens removed from mice of the 2nd and 3rd generations exceeded that of later generations, which

difference may be attributed, besides the age factor, undoubtedly to tuberculous involvement of these organs (see Table III).

The detection of tubercle bacilli in lungs and spleens of mice not artificially infected, but born and maintained in a tuberculous environment may be taken as indicative for the possibility of spontaneous infection. This could be acquired, of course, either during pregnancy or in the course of post-natal life, as the result of close contact with animals suffering from chronic generalized tuberculosis. The latter possibility is in good agreement with the observation that tubercle bacilli were recovered only from animals being in contact with the tuberculous environment for more than 2 months.

The practical importance of this observation lies in the proof of the possibility of tuberculous infection being acquired during longterm close contact with a tuberculous environment, in animals with a relatively high natural resistance against this disease. Such a possibility might complicate and confuse various experimental findings observed in chemotherapeutic or immunologic trials in mice.

Zusammenfassung. Virulente Tuberkelbakterien wurden in Lunge und Milz von Mäusen entdeckt, die von intravenös infizierten Müttern geboren wurden und die mehr als 2 Monate in engem Kontakt mit den tuberkulösen Eltern lebten.

L. TRNKA, R. URBANČÍK, and H. POLENSKÁ

Tuberculosis Research Institute, Prague-Bulovka (Czechoslovakia), July 17, 1962.

Zur Pathogenese des Urämiesyndroms¹. Über den Einfluss von Tyramin auf die Acetoinsynthese aus Brenztraubensäure in Rattenleberhomogenat²

Biogene Amine wie Tyramin, Dopamin, Tryptamin steigern die Acetoinsynthese aus Brenztraubensäure in Rattenleberhomogenat³ (vergleiche Anmerkung Figur 1). Eine signifikante Veränderung der Acetoinbildung tritt nur bei gleichzeitiger Oxydation des zugesetzten Amins ein. Wird die oxydative Desaminierung der Amine durch einen Monoaminoxidasehemmer verhindert, so wird die Acetoinsynthese nicht gefördert³. Der Wirkungsmechanismus dieses Vorganges ist nicht abgeklärt.

Die vorliegende Arbeit stellt eine Erweiterung früherer Untersuchungen über die Wirkung von Tyramin auf die Acetoinsynthese aus Brenztraubensäure in Rattenleberhomogenat dar. Sie befasst sich mit der bisher nicht bestimmten Abhängigkeit des Tyramineffektes von Tyramin- und Brenztraubensäurekonzentration. Daneben wird der Einfluss von Abbauprodukten des Tyramins (Tyrosol, *p*-Hydroxyphenylessigsäure) auf die Acetoinsynthese studiert.

Ergebnisse. Beziehungen zwischen Acetoinsynthese, Pyruvatabbau und Tyraminkonzentration: *Acetoinsynthese*. Die Abhängigkeit der Acetoinsynthese aus Brenztraubensäure von der Tyraminkonzentration ist in Figur 1 dargestellt. Die Tyraminwirkungskurve ist durch ein Maximum und ein Minimum gekennzeichnet. Das scharf ausgeprägte Maximum lag in 6 Fällen bei 2.5×10^{-3} m Tyramin, in 2 Fällen bei 5×10^{-3} m Tyramin, das Minimum in allen Fällen bei 10^{-2} m Tyramin. Im Maximum

der Tyraminwirkungskurve betrug bei 6 Versuchen die Steigerung der Acetoinbildung zwischen 50% und 107%, im Minimum zwischen 16% und 54%. Bei 2 Leberhomogenaten betrug die Synthesesteigerung von Acetoin im Wirkungsmaximum bei 2.5×10^{-3} m Tyramin nur 6% bzw. 16%. In diesen Fällen wurde bei 10^{-2} m Tyramin eine Hemmung der Acetoinsynthese von 8% und 12% festgestellt. Bei fünf von acht Homogenaten stieg zwischen 10^{-2} m und 4×10^{-2} m Tyramin die Wirkungskurve praktisch linear an und erreichte bei 4×10^{-2} m Tyramin Werte, die bis zu 100% über dem Kurvenmaximum bei 2.5×10^{-3} m bzw. 5×10^{-3} m Tyramin lagen.

Pyrivatabbau. Die Wirkung von Tyramin auf den Brenztraubensäureabbau und die Acetoinsynthese verlief nicht parallel (Figur 1). Bis 10^{-2} m Tyramin stieg in allen Fällen der Brenztraubensäureumsatz an und erreichte im Maximum eine Steigerung zwischen 33% und 84%. Eine

¹ Mit Unterstützung des «Schweizerischen Nationalfonds» und der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel.

² 8. Mitteilung. 1. Mitt.: H. THÖLEN, F. BIGLER und H. STAUB, Path. Microbiol. (Basel) 24, 262 (1961). – 2. Mitt.: F. BIGLER, H. THÖLEN und H. STAUB, Helv. physiol. Acta 19, C 11 (1961). – 3. Mitt.: H. THÖLEN, F. BIGLER und H. STAUB, Exper. 17, 359 (1961). – 4. Mitt.: F. BIGLER, H. THÖLEN und H. STAUB, Schweiz. med. Wschr. 91, 1259 (1961). – 5. Mitt.: H. THÖLEN, F. BIGLER, A. HEUSLER, W. STAUFFACHER und H. STAUB, Exper. 18, 454 (1962). – 6. Mitt.: F. BIGLER, H. THÖLEN und H. STAUB, Schweiz. med. Wschr. 92, 746 (1962). – 7. Mitt.: F. BIGLER, H. THÖLEN und H. STAUB, in Vorbereitung.

³ F. BIGLER, H. THÖLEN und H. STAUB, Helv. physiol. Acta 19, C 11 (1961).

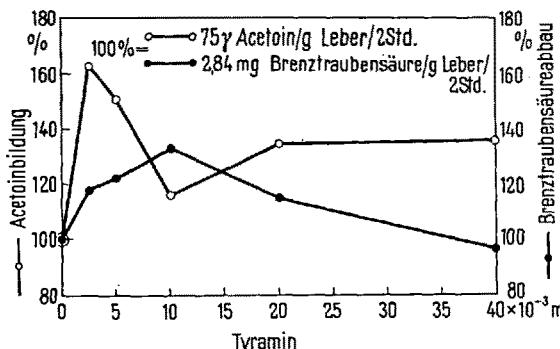


Fig. 1. Der Einfluss von Tyramin auf den Pyruvatabbau und die Acetoinsynthese in Rattenleberhomogenat. — Homogenate: Leber: 0,2 m KH_2PO_4 - Na_2HPO_4 -Puffer (pH 7,4) = 1:3 (G/V). Ansätze: 2,5 ml Leberhomogenat; Natriumpyruvat 10^{-2} m; Coccoxylase $4,2 \times 10^{-5}$ m; Magnesiumsulfat $1,6 \times 10^{-3}$ m; Phosphat 0,11 m; Tyramin $0-4 \times 10^{-2}$ m. pH 7,4. Gesamtvolumen 5 ml. Gasphase: Luft. 2 h Inkubation bei 37°C unter Schütteln. Anschliessend Enteiweißung mit Trichloressigsäure und Bestimmung von Brenztraubensäure⁴ und Acetoin⁵ in den Filtraten. Anmerkung: Bei früheren Untersuchungen wurde nur die Wirkung von 10^{-2} m Amin (Tyramin, Dopamin, Tryptamin) auf die Acetoinsynthese aus Brenztraubensäure untersucht. Die Versuchsansätze waren sonst die gleichen.

weitere Erhöhung der Tyraminkonzentration bewirkte einen Rückgang des Pyruvatabbaus. In einem Falle (Figur 1) wurde bei 4×10^{-2} m Tyramin eine geringe Hemmung des Pyruvatabbaus beobachtet.

Einfluss von Tyramin auf die Acetoinsynthese in Abhängigkeit der Pyruvatkonzentration: Die Wirkung von 10^{-2} m Tyramin auf die Acetoinsynthese in Leberhomogenat in Abhängigkeit der Pyruvatkonzentration zeigt Figur 2. Eine maximale Steigerung der Acetoinbildung wurde bei 5×10^{-3} m Pyruvat erreicht. Bei höheren Pyruvatkonzentrationen nahm die Förderung der Acetoinsynthese durch Tyramin ab. Bei Pyruvatkonzentrationen oberhalb $3,5 \times 10^{-2}$ m wirkte Tyramin hemmend. Der Übergang der Tyraminwirkung von Förderung in Hemmung der Acetoinbildung lag bei 4 verschiedenen Homogenaten im Bereich von $2,6 \times 10^{-2}$ m bis $3,5 \times 10^{-2}$ m Pyruvat.

Diskussion. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen frühere Befunde, wonach Tyramin unter aeroben Bedingungen die Bildung von Acetoin aus Brenztraubensäure in Rattenleberhomogenat beeinflusst. Tyramin wirkte in der Regel eine Steigerung der Synthesegeschwindigkeit von Acetoin. Figur 1 lässt vermuten, dass diesem Vorgang ein komplexer Mechanismus zugrunde liegt. Eine signifikante Steigerung der Acetoinsynthese wurde nur bei gleichzeitiger oxydativer Desaminierung des zugesetzten Tyramins beobachtet. Es wurde daher vermutet, dass Abbauprodukte des Amins mit dem oxydativen Brenz-

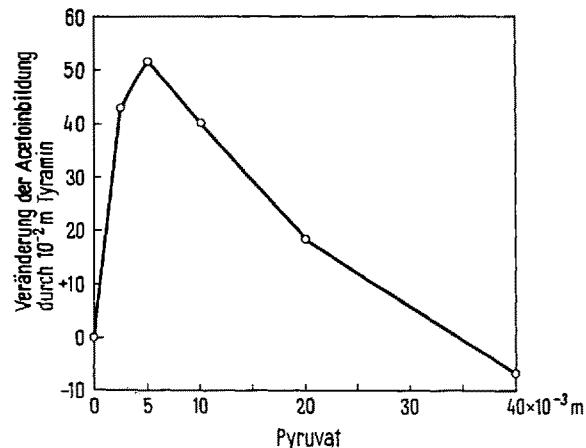


Fig. 2. Der Einfluss von Tyramin auf die Acetoinsynthese in Rattenleberhomogenat in Abhängigkeit der Pyruvatkonzentration. Ansätze: 2,5 ml Leberhomogenat (vgl. Fig. 1); Natriumpyruvat $0-4 \times 10^{-2}$ m; Coccoxylase $4,2 \times 10^{-5}$ m; Magnesiumsulfat $1,6 \times 10^{-3}$ m; Phosphat 0,11 m; Tyramin 10^{-2} m. pH 7,4. Gesamtvolumen 5 ml. Gasphase: Luft. Nach 2 h Inkubation bei 37°C unter Schütteln Enteiweißung mit Trichloressigsäure und Bestimmung von Acetoin⁵.

traubensäureabbau interferieren und dadurch die Bildung von Acetoin begünstigen könnten. Während Ammoniak³ und β -Hydroxyphenylessigsäure wirkungslos waren, führte Tyrosol (β -Hydroxyphenyläthanol) zu einer gesteigerten Bildung von Acetoin. Ebenso wurde die Acetoinsynthese durch β -Hydroxybenzylalkohol gesteigert, durch β -Hydroxybenzoësäure nicht verändert. β -Hydroxybenzaldehyd wirkte bei kleinen Konzentrationen fördernd, bei höheren Konzentrationen hemmend auf die Acetoinbildung.

Summary. Tyramine enhanced the production of acetoin from pyruvate in rat liver homogenates. A stimulation of acetoin synthesis was only observed, when tyramine was oxidized during the incubation. Tyrosol (β -hydroxyphenylethanol) stimulated acetoin synthesis whereas β -hydroxyphenylacetic acid and ammonia were ineffective.

F. BIGLER, H. THÖLEN und H. STAUB

Medizinische Universitätsklinik, Basel (Schweiz), 16. Oktober 1962.

⁴ T. E. FRIEDEMANN und G. E. HAUGEN, J. biol. Chem., 147, 415 (1948).

⁵ F. C. HAPOLD und C. P. SPENCER, Biochim. biophys. Acta 8, 18 (1952).

muscle. This greater contraction of muscle with increase in initial length might be due to response of the excitatory system or the contractile system, or both.

That the contractile system may also contribute to the increase in contraction with increase in initial length is

¹ E. H. STARLING, *The Law of the Heart*, Linacre Lecture (London 1918).

STARLING'S Law of the Heart in Cardiac and Unstriated Muscle Killed by Heat

STARLING¹ showed that the energy of contraction of heart muscle is a function of the length of muscle fibres; up to a certain limit, the greater the initial length of the muscle fibres, the stronger the contraction. This holds true with non-cardiac striated muscle as well as unstriated